

NUTRICIÓN Y SALUD

Dr. Bernardo Ebrí Torné

Zaragoza, 23 de Febrero de 2017

© Bernardo Ebrí Torné

Edita: Ino Reproducciones, S.A.

Primera edición: 2017

ISBN: 978-84-937187-4-9

Depósito Legal: Z-209-2017

Impreso en España - Printed in Spain

Imprime: Ino Reproducciones, S.A.

Pol. Malpica - Sta. Isabel, calle E (Inbisa II), nave 35 · 50016 Zaragoza

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com, 91 702 19 70 / 93 272 04 47).

A mi familia, cada vez más amplia, y sobre todo a mi esposa que con su paciencia y ánimos ha hecho posible mi constancia en la confección de este tratado.

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Inmaculada Ebrí Verde, Médico de Familia y Diplomada en Medicina Biológica que me ha cedido las diapositivas referentes a “Recomendaciones Nutricionales en Algunas Afecciones Crónicas”.

A Inmaculada Verde Casas y Pablo Ebrí Verde por su ayuda en la corrección bibliográfica de este tratado.

A Sandra e Inmaculada Ebrí Verde, Claudia Martínez Ebrí, por haber servido de modelos para la portada de esta obra.

Al Profesor Don Ignacio Ferreira Montero, catedrático de Cardiología de la Universidad de Zaragoza, por su docto y amable prólogo. A los Profesores Don Rafael Gómez Lus y Doña Carmen Rubio Calvo, catedráticos de Microbiología de la Universidad de Zaragoza, por su excelente epílogo, y al Profesor Don Fernando Solsona Motrel, catedrático de Radiología y Medicina Física y Presidente del Ateneo Zaragozano, que ha confeccionado su avisado post scriptum.

A los Laboratorios: CFN, Eglé y Phytovit por el apoyo financiero que ha hecho posible esta edición.

Prólogo	19
Introducción	21
CAPITULO I	
Causas de Mortalidad. Factores de riesgo cardiovascular. (Diapositivas nº 2 a 19)	23
CAPITULO II	
Factores de Riesgo Cardiovascular Modificables por medidas higiénico dietéticas. El hombre tiene la edad de sus arterias (Tomás Sidenham). (Diapositivas nº 20 a 28) .	33
CAPITULO III	
Nutrición y Cáncer-I. Datos Epidemiológicos. Consideraciones Dietéticas. (Diapositivas nº 29 a 32)	39
CAPITULO IV	
Nutrición y Cáncer-II. Consideraciones Generales de interés	45
CAPITULO V	
Nutrición y Cáncer-III. Consideraciones Generales de interés	51
CAPITULO VI	
Ritmo Circadiano Acido-Básico. Correcta ingestión Hídrica. Cualidades organolépticas del agua. Deshidratación. Relación Nutrición e Inmunidad. El fenómeno de la Asistencia Inmunológica. (Diapositivas nº 33 a 41)	55
CAPITULO VII	
La alimentación, la Primera Medicina. Que tu alimento sea tu mejor medicina. La Dieta Mediterránea-I. (Diapositivas nº 42 a 53)	59
CAPITULO VIII	
La alimentación, la Primera Medicina. Que tu alimento sea tu mejor medicina. La Dieta Mediterránea-II. (Diapositivas nº 54 a 66)	67
CAPITULO IX	
Otras Dietas de interés	75
CAPITULO X	
Macronutrientes. Micronutrientes: Minerales y Oligoelementos. (Diapositivas Nº 67 a 84)	83
CAPITULO XI	
Aminoácidos.(Diapositivas nº 85 a 99)	97
CAPITULO XII	
Melatonina. (Diapositivas nº 100 a 112)	109
CAPITULO XIII	
Radicales libres. Sustancias Antioxidantes: Vitaminas y Elementos Fitoquímicos-I. (Diapositivas nº 113 a 125)	113
CAPITULO XIV	
Vitaminas y Elementos Fitoquímicos-II. (Diapositivas nº 126 a 137)	121

CAPITULO XV	
Vitaminas y Elementos Fitoquímicos-III. (Diapositivas nº 138 a 147)	135
CAPITULO XVI	
Vitaminas y Elementos Fitoquímicos-IV. (Diapositivas nº 148 a 166)	151
CAPITULO XVII	
Elementos Fitoquímicos-V (continuación de Antioxidantes). Beneficios para la salud e indicaciones en diversas afecciones de los Terpenos (carotenoides y no carotenoides); Polifenoles (estilbenos, cumarinas, flavonoides, otros polifenoles no flavonoides); compuestos azufrados (Tioles); Alcaloides nitrogenados; Oligoelementos; Enzimas; Otras sustancias (polisacáridos, betaglucanos de ciertas setas, glutatión reducido, clorofila...). (Diapositivas nº 167 a 181)	167
CAPITULO XVIII	
Soja. Colina. Betaína. (Diapositivas 182 a 194)	183
CAPITULO XIX	
Fisiopatología del envejecimiento. Retardarlo con Sustancias “Antiaging”-I. (Diapositivas 195 a 207)	195
CAPITULO XX	
Fisiopatología del envejecimiento. Retardarlo con Sustancias “Antiaging”-II. (Diapositivas 208 a 218)	211
CAPITULO XXI	
Fisiopatología del envejecimiento. Retardarlo con Sustancias “Antiaging”-III. (Diapositivas 219 a 224)	227
CAPITULO XXII	
Acidos Grasos Saturados. Monoinsaturados (Omega 9). Poliinsaturados: (Omega 6, Omega 3, Acido Gamma Linoleico (GLA), Acidos Grasos Insaturados Trans). Fosfolípidos. Resolvinas. Protectinas. Neuroprotectinas PD1. Lipoxinas. Aspirina. Farmacodinamia del DHA a través de suplementos de pescado o Krill. Propiedades biológicas. Probiosis y Omega 3. ¿Es conveniente utilizar suplementos de pescado libres de Acido Fitánico?-I. (Diapositivas nº 225 a 253)	241
CAPITULO XXIII	
Indicaciones Clínicas de los Omega 3. Posología de los Omega 3 (NPD1). Carencias de Omega 3-II. (Diapositivas nº 254 a 290)	259
CAPITULO XXIV	
Acido Monoinsaturado (Omega 9): Aceite de Oliva. Fisiopatología del Aceite Virgen Extra de Oliva-III. (Diapositivas nº 291 a 300)	279
CAPITULO XXV	
Mucosa Intestinal. Barrera Intestinal: Funciones. Agentes perturbadores la Mucosa Intestinal. Hiperpermeabilidad intestinal. Inflamación silenciosa. Marcadores de Hiperpermeabilidad e inflamación intestinal. Regeneración de la mucosa Intestinal. Microbiota Intestinal: Tipos. Colonización natural desde el nacimiento. Proyectos de Microbioma Humano (Human Microbiome Project, HMP) y Proyecto MetaHIT (Metagenomics Human Intestinal Tract).Microorganismos Probióticos: Su importancia. Propiedades de la Microbiota Probiótica-I. (Diapositivas nº 301 a 318)	293
CAPITULO XXVI	
Modulación de la Microbiota: Imbricaciones fisiológicas y patológicas-II	313
CAPITULO XXVII	
Variaciones de la Microbiota según su localización. Agentes perturbadores de la Microbiota Probiótica Intestinal ¿Cómo actuar para volver al equilibrio saludable de la microbiota? Afecciones relacionadas con la Disfunción de la Microbiota. Candidiasis Intestinal. Regulación de Microbiota Intestinal en nuestro organismo. Ventajas del uso de Probióticos. Recomendaciones generales para el uso de probióticos intestinales. Alimentos que se comportan como Prebióticos. Tipos de Fibra. Enfermedades que pueden beneficiarse con una dieta rica en fibra. Indicaciones de los Fructooligosacáridos-III. (Diapositivas nº 319 a 342)	327

CAPITULO XXVIII

Alimentos Funcionales. Alimentos Tradicionales Optimizados: Dianas Terapéuticas. Alimentos Transgénicos. Fitosteroles y Fitoestanoles: Origen. Mecanismos de actuación. Observaciones clínicas de su uso. Seguridad en su consumo. Mantener la inocuidad de los alimentos. Su adecuado procesamiento y cocinado. Organometría Funcional: Alimentos equilibradores del Yin-Yang. Su relación con la forma de cocinar. (Diapositivas nº 343 a 368)	339

CAPITULO XXIX

“Alimentos BASURA, CHATARRA”: Análisis de la situación actual. Necesidad de una Política Preventiva. Información sobre estos “alimentos” y análogos. Recomendaciones y Consejos dietéticos. (Diapositivas nº 369 a 372)	359

CAPITULO XXX

El Café: Procesado industrial. Composición química y características organolépticas del Café. Su absorción y acción. Beneficios para la Salud del Café-I. (Diapositivas nº 373 a 391)	377

CAPITULO XXXI

El Café Verde. Efectos negativos del abuso del Café. Seguridad en su consumo. Interacciones con drogas. Beneficios del Té verde. Contraindicaciones. Efectos secundarios. Interacciones. El Cacao (Chocolate). Composición química, Mecanismo de acción de las Metilxantinas. Beneficios. Seguridad. Efectos secundarios del Cacao-II. (Diapositivas nº 392 a 397)	395

CAPITULO XXXII

Micoterapia de uso medicinal: Los Beta-glucanos como inmunomoduladores. Mecanismos de actuación sobre la inmunidad. Sinergias terapéuticas entre hongos. Estudio-resumen de los principales hongos medicinales. (Diapositivas nº 398 a 408) .	411

CAPITULO XXXIII

Recomendaciones Nutricionales en Diferentes Periodos de la Existencia Humana. Requerimientos Calóricos: lactante, Infancia, adolescencia, madurez, síndrome premenstrual, embarazo, lactancia, menopausia, vejez, deporte-I. (Diapositivas nº 409 a 419)	437

CAPITULO XXXIV

Recomendaciones Nutricionales en Diferentes Periodos de la Existencia Humana. Requerimientos Calóricos: lactante, Infancia, adolescencia, madurez, síndrome premenstrual, embarazo, lactancia, menopausia, vejez, deporte-II. (Diapositivas nº 420 a 429)	451

CAPITULO XXXV

Recomendaciones Nutricionales en Algunas Afecciones: Estreñimiento. Obesidad. Reflujo Gastroesofágico. Síndrome del Intestino Irritable. Enfermedad Celiaca. Enfermedades hepáticas. Enfermedades de la Vía Biliar. Hipertensión Arterial. Dislipemias. Hiperuricemia. Osteoporosis. Diabetes Mellitus. Anorexia Nerviosa. Bulimia Nerviosa. Depresión. Algunos complementos Nutricionales: Fitoterapia (Diapositivas nº 430 a 459)	469

DIAPOSITIVAS	481

Figura 1. Marco Biológico de la Salud	483

Figura 2. Objetivo de la Dieta, complementos nutricionales: Prevenir la Salud y ayudar en la enfermedad	483

Figura 3. Principales Causas de mortalidad en España (1988)	484

Figura 4. Causas de Muerte en Estados Unidos (2010)	484

Figura 5. Factores de Riesgo Cardiovascular	485

Figura 6. Fisiopatología cardiovascular	485

Figura 7. Clasificación de la Hipertensión Arterial	486

Figura 8. Prevalencia del tabaquismo en la población general y colectivos profesionales	486

Figura 9. Mecanismos de acción del tabaco	487

Figura 10. Autopsia de un asesino	487

Figura 11. Clasificación del Sobrepeso y Obesidad	488

Figura 12. Adiposidad y otros factores imbricados en la Mortalidad Cardiovascular	488

Figura 13. Riesgo cardiovascular aumentado en el Síndrome Metabólico	489
Figura 14. Influencia de la adiposidad en el riesgo coronario	489
Figura 15. La comida basura incrementa el riesgo de depresión	490
Figura 16. La Dieta Mediterránea disminuye el riesgo de depresión	
Alimentos ricos en Grasas Trans lo aumenta	490
Figura 17. Oxidación lipídica en la iniciación de la aterosclerosis	491
Figura 18. Agentes fisiopatológicos en la formación de una placa de ateroma	491
Figura 19. Placa de ateromatosis avanzada con complicación de trombosis	492
Figura 20. Factores de riesgo evitables	492
Figura 21. Factores de riesgo evitables en Países Desarrollados	493
Figura 22. Factores de disminución del riesgo cardiovascular, desde la evidencia convincente .	493
Figura 23. Factores de disminución del riesgo cardiovascular, desde la evidencia probable	494
Figura 24. Factores de disminución del riesgo cardiovascular, desde la evidencia posible	494
Figura 25. Plan de intervención para ayudar a los pacientes fumadores	495
Figura 26. Disminución del riesgo de cardiopatía isquémica en los exfumadores	495
Figura 27. Capacidad regenerativa del endotelio	496
Figura 28. El hombre tiene la edad de sus arterias (Tomás Sydenham)	496
Figura 29. Nutrición y Cáncer	497
Figura 30. Dieta y Cáncer. Estudios epidemiológicos	497
Figura 31. Acción favorable de los ácidos grasos: omega 3 y 9 en el riesgo cardiovascular	498
Figura 32. Tasas de mortalidad descendentes por cáncer de pulmón en exfumadores	498
Figura 33. El péndulo ácido-básico	499
Figura 34. Interacciones entre el mesénquima, la sangre y la orina	499
Figura 35. El Fenómeno de la Asistencia Inmunológica	500
Figura 36. Esquema del Fenómeno de la Asistencia Inmunológica	500
Figura 37. Relación de la Nutrición en el Sistema Inmune	500
Figura 38. Valores de equilibrio bioelectrónico del agua sana	501
Figura 39. Medidas de resistividad de diferentes tipos de aguas	501
Figura 40. Capacidad de captación de agua de diversos alimentos	501
Figura 41. Graduación de Deshidratación.	502
Figura 42. La alimentación como Primera Medicina	502
Figura 43. Escalera de la alimentación saludable	503
Figura 44. Evolución del Perfil Calórico desde 1964 a 2011	503
Figura 45. Ejemplos de Dieta Mediterránea-I	504
Figura 46. Ejemplo de Dieta Mediterránea-II. Pescado: rico en proteínas,	
grasas insaturadas omega 3, y vitamina D	504
Figura 47. Pirámide de la Dieta Mediterránea	505
Figura 48. Verduras y Legumbres. Composición en Hidratos, lípidos y proteína.	506
Figura 49. Diversas legumbres: Composición nutritiva y diferencias entre un consumo natural	
y en conserva	507
Figura 50. Ejemplos de Frutas y vegetales saludables	508
Figura 51. Aguacate, rico en proteínas, fibra, grasas insaturadas omega 3, antioxidantes	
y vitamina B6	509
Figura 52. Cítricos ricos en Vitamina C y antioxidantes. Nueces ricas en Omega 3, grasas	
monoinsaturadas Omega 9, arginina, selenio (antioxidante) y otros minerales,	
vitaminas B y E... Aceitunas: Alto contenido en ácido graso oleico (omega 9).	
Ajo (negro): Alto contenido en alicina, selenio y aminoácidos	509
Figura 53. Frutos secos: Ácidos Grasos Monoinsaturados y Poliinsaturados. Proteínas.	
Hidratos. Minerales. Fibra. Antioxidantes (Vitamina E, Selenio...)	510
Figura 54. Composición en macronutrientes, minerales y vitaminas de los cereales	510
Figura 55. Diferencias entre el arroz integral y el blanco. Grano de trigo y de maíz	511
Figura 56. Diferencias en macronutrientes, fibra y vitaminas entre el pan integral y blanco	511
Figura 57. Dietas ricas en carbohidratos refinados y elevaciones glucémicas incrementan	
el riesgo de Deterioro Cognitivo Leve	512
Figura 58. Cargas glucémicas de varios hidratos de carbono-I	512
Figura 59. Cargas glucémicas de varios hidratos de carbono-II	513
Figura 60. Cargas glucémicas de varios hidratos de carbono-III	514
Figura 61. Composición en macro y micronutrientes de diferentes carnes: bovino, porcino,	
ovino, aves, leporido-lagomorfo (conejo)	514
Figura 62. Composición en proteínas y grasas de carnes y pescado	515
Figura 63. Composición en macro y micronutrientes de diversos pescados	515
Figura 64. Composición de la yema y clara del huevo de gallina-I	516
Figura 65. Composición de la yema y clara del huevo de gallina-II	516
Figura 66. Salmón, rico en omega 3. Vino, cerveza, sidra, ricos en antioxidantes: polifenoles,	
resverasor	517

Figura 67. Relación de Macro y Micronutrientes	517
Figura 68. Relación de Micronutrientes: Minerales, Oligoelementos, vitaminas y Determinados Aminoácidos	518
Figura 69. Composición de algunos alimentos en Calcio, magnesio y fósforo	518
Figura 70. Fuentes de calcio	519
Figura 71. Requerimientos mínimos de Sodio, cloro y potasio	519
Figura 72. La importancia del azufre	520
Figura 73. Fuentes alimentarias de Hierro y Zinc	520
Figura 74. Fuentes del Zinc y propiedades	521
Figura 75. Fuentes alimenticias y propiedades del cobre	521
Figura 76. Fuentes alimenticias del Selenio y propiedades	522
Figura 77. Oligoelementos	522
Figura 78. Guía práctica de los Oligoelementos según Terrenos y Diátesis	523
Figura 79. Análisis comparativo entre harina blanca refinada e integral respecto a la composición en proteínas, minerales y vitaminas	523
Figura 80. Análisis comparativo entre arroz integral y blanco respecto al contenido en proteínas, minerales y vitaminas	524
Figura 81. Diferencias en el contenido en magnesio según se trate de pan blanco o integral	524
Figura 82. Diferencias en el contenido mineral de las espinacas según el tipo de cultivo	524
Figura 83. Contenido en vitaminas y proteínas de la avena y del trigo según sea el método de cultivo	525
Figura 84. Valor nutritivo de la carne fresca de cerdo, rica en hierro, potasio y pobre en sodio	525
Figura 85. Alimentos con alto contenido proteico: Cereales y frutos secos	526
Figura 86. Alimentos con alto contenido proteico: Legumbres y pescados	526
Figura 87. Alimentos con alto contenido en proteínas: Carnes, huevos, ajo, yogurt	527
Figura 88. Aminoácidos esenciales y no esenciales	527
Figura 89. Requerimientos diarios de Aminoácidos Esenciales (mg por kilo de peso)	528
Figura 90. Algunos aminoácidos considerados como micronutrientes	528
Figura 91. Aminoácidos como precursores de neurotransmisores	529
Figura 92. Aminoácidos como neurotransmisores	529
Figura 93. Propiedades de algunos neurotransmisores/aminoácidos	529
Figura 94. Contenido en arginina, metionina y ácido fólico de algunos alimentos habituales de la dieta mediterránea	530
Figura 95. Metabolismo del Triptófano	530
Figura 96. Ventajas del 5-HTP sobre el L-Triptófano en la Biosíntesis de Serotonina	531
Figura 97. Terapia Ortomolecular. Aminoácidos	531
Figura 98. Contenido en purinas de algunos alimentos	532
Figura 99. Comparación proteínas vegetales/proteínas animales	532
Figura 100. Control del Estrés	533
Figura 101. Estados Emocionales alterados afectan a la relación actividad/descanso	533
Figura 102. Valores según horario de melatonina/cortisol. Factores perturbadores del sueño ..	534
Figura 103. Las alteraciones del sueño repercuten en la inmunidad	534
Figura 104. Relación de la melatonina con las células NK	535
Figura 105. Bajos niveles de melatonina en mujeres con cáncer de mama	535
Figura 106. Dormir bien mejora la memoria	536
Figura 107. Dormir bien disminuye el riesgo de Enfermedades Coronarias	536
Figura 108. Dormir bien “rejuvenece” el Sistema Nervioso	537
Figura 109. Los ansiolíticos farmacológicos disminuyen la memoria y eficacia al día siguiente ..	537
Figura 110. Acciones de la Melatonina	538
Figura 111. Cómo aumentar los niveles de Melatonina	538
Figura 112. Agentes que disminuyen la Melatonina	539
Figura 113. Radicales libres-I	539
Figura 114. Radicales libres-II	540
Figura 115. Radicales libres-III	540
Figura 116. Acción de los Radicales libres	541
Figura 117. Equilibrio Redox Fisiológico	541
Figura 118. Acción del ejercicio intenso	542
Figura 119. Relación inversa entre ECNT y los patrones alimentarios	542
Figura 120. Sistema de defensa antioxidante	543
Figura 121. Micronutrientes: Vitaminas Liposolubles e Hidrosolubles. Principales fuentes alimentarias de Vitaminas	543
Figura 122. Funciones de las Vitaminas-I	544
Figura 123. Funciones de las Vitaminas-II	544

Figura 124. Recomendaciones vitamínicas en niños, varones y mujeres, gestantes y lactantes. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. Life Stage Group. USA, 2000	545
Figura 125. Recomendaciones vitamínicas en niños y de minerales en varones y mujeres, gestantes y lactantes. Ingesta recomendada de energía y nutrientes (Moreira et al, 2010)	545
Figura 126. Vitamina A. Fuentes y funciones	546
Figura 127. Prevención secundaria: Suplementos de betacaroteno y retinol pueden aumentar la incidencia de Cáncer de pulmón	546
Figura 128. Metabolismo de la Vitamina D. Fuentes y Funciones	547
Figura 129. Acciones de la Vitamina D	547
Figura 130. Niveles plasmáticos de Vitamina D y supervivencia en Cáncer Colorrectal	548
Figura 131. Contenido en Vitamina K1 de algunos alimentos	548
Figura 132. Vitamina K-2 y menaquinona-7	549
Figura 133. Fuentes de Vitamina K-2	549
Figura 134. Fuentes de Vitamina E y Acciones-I	550
Figura 135. Riqueza en alfa y gamma Tocoferol de algunos aceites y alimentos	550
Figura 136. Funciones de la Vitamina E-II	551
Figura 137. Funciones de la Vitamina E-III	551
Figura 138. Principales ensayos clínicos sobre la Vitamina E	552
Figura 139. Fuentes de Vitamina C	552
Figura 140. Vitamina C. Funciones-I	553
Figura 141. Funciones de la Vitamina C-II	553
Figura 142. Acciones anticarcinogénicas de la Vitamina C	554
Figura 143. Vitaminas del Grupo B: Funciones	554
Figura 144. Contenido en vitaminas y proteínas según el método de cultivo (mg/100 g)	555
Figura 145. Valor nutritivo de carne de cerdo en vitaminas del Grupo B	555
Figura 146. Indicaciones frecuentes de las vitaminas en suplementos-I	556
Figura 147. Indicaciones frecuentes de las vitaminas en suplementos-II	556
Figura 148. Alimentos con riqueza en Micronutrientes, elementos fitoquímicos y antioxidantes-I	557
Figura 149. Alimentos con riqueza en Micronutrientes, elementos fitoquímicos y antioxidantes-II	557
Figura 150. Alimentos con riqueza en Micronutrientes, elementos fitoquímicos y antioxidantes-III	558
Figura 151. Riqueza de frutas y verduras de Alfacarotenos, betacarotenos, betacriptoxantina, luteína y licopeno	558
Figura 152. Diferencias en riqueza de polifenoles según las frutas esten con piel o peladas, y las verduras esten cocinadas al microondas o hervidas sin el agua de cocción y variedades de lechuga	559
Figura 153. Fuentes alimentarias de Quercetina y sus propiedades	559
Figura 154. Fuentes alimentarias y propiedades de las Antocianidinas	560
Figura 155. Propiedades de las Proantocianidinas del Espino Blanco	560
Figura 156. Acciones del Saw Palmetto sobre la próstata	561
Figura 157. Propiedades del Epigallocatequina Galato	561
Figura 158. Propiedades del Acido Caféico	562
Figura 159. Curcumina e Inositol + Hexofosfato de Inositol. Indicaciones médicas	562
Figura 160. Propiedades de la cerveza por sus antioxidantes fenólicos	563
Figura 161. Propiedades de un consumo moderado de vino. Riqueza en polifenoles	563
Figura 162. Efecto antitumorigeno del Estilbeno: Resveratrol	564
Figura 163. Propiedades benéficas médicas de un consumo suave y moderados de vino	564
Figura 164. Guía Dietética para la Prevención del Alzheimer. Recomendable el ejercicio aeróbico (40 minutos caminar a paso ligero, tres veces por semana)	565
Figura 165. Niveles de evidencia de acciones antiinflamatorias y anticarcinogénicas de los Polifenoles	565
Figura 166. Isotiocianatos: Sulforafano del brócoli. Propiedades médicas	566
Figura 167. Protección de los Antioxidantes sobre la Enfermedad Cardiovascular y otras Afecciones	566
Figura 168. Papel de los Antioxidantes en Aterosclerosis	567
Figura 169. Papel de los fitoquímicos antioxidantes y enzimas en el Terreno Oncológico	567
Figura 170. Protección de los antioxidantes en animales de experimentación en la Enfermedad Oncológica	568
Figura 171. Enzimas de la Fase 1 y 2 hepáticas como defensa ante las toxinas	568
Figura 172. Esquema de la protección contra los Xenobióticos	569
Figura 173. Fases de Desintoxicación hepática	569
Figura 174. Enzimas de Fase II de Detoxificación	570

Figura 175. Fracciones de la Glutación Peroxidasa	570
Figura 176. S-Adenosil metionina (SAM). Propiedades e Indicaciones	571
Figura 177. N-acetil cisteína y Aloe Vera. Propiedades e Indicaciones	571
Figura 178. Cardo Mariano-Silimarina. Propiedades e Indicaciones	572
Figura 179. Clorofila: Fuentes. Propiedades	572
Figura 180. Acción inmunomoduladora y anticarcinogenica de determinados micronutrientes y sustancias vegetales bioactivas	573
Figura 181. Efectos Procáncer y anticáncer de determinados agentes y sustancias bioactivas ...	574
Figura 182. Macronutrientes de la Soja-I	575
Figura 183. Macronutrientes de la Soja-II	575
Figura 184. Macronutrientes de la Soja-III	576
Figura 185. Vitaminas y Minerales de la Soja	576
Figura 186. Isoflavonas de la Soja. Mecanismos de acción	577
Figura 187. Efectos prebióticos de la soja en el organismo	577
Figura 188. Beneficios de las Isoflavonas y proteínas de la soja-I: Enfermedades Cardiovasculares (1-3)	578
Figura 189. Beneficios de las Isoflavonas y proteínas de la soja-II: Enfermedades Cardiovasculares (4-5)	578
Figura 190. Beneficios de las Isoflavonas y proteínas de la soja-III: Enfermedades Cardiovasculares (6-7)	579
Figura 191. Beneficios de las Isoflavonas y proteínas de la soja-IV, en Enfermedad Oncológica	579
Figura 192. Otros beneficios de la soja-V	580
Figura 193. Colina: Fuentes y Propiedades	580
Figura 194. Betaína: Fuentes y Propiedades	581
Figura 195. Fisiopatología del Envejecimiento	581
Figura 196. Macroautofagia, mTOR y Restricción calórica vías de Antienvjecimiento	582
Figura 197. Edad adulta y cambios inmunológicos-I	582
Figura 198. Edad adulta y cambios inmunológicos-II	583
Figura 199. Irisina, hormona que aumenta en el ejercicio, genera calor convirtiendo el tejido adiposo blanco en pardo. Estimula el Factor neurotrófico: BDNF, que mejora la función cognitiva	583
Figura 200. Objetivo Antiaging: Optimizar la Unidad Cardiometabólica	584
Figura 201. Micronutrientes: Otras sustancias vegetales bioactivas (Antioxidantes: Antienvjecimiento y otras acciones)	584
Figura 202. Propiedades del ajo y la cebolla: Antiaging	585
Figura 203. Propiedades de las nueces y del Aceite Virgen de Oliva. Antiaging y otras	585
Figura 204. Tomate. Naranja. Manzana. Plátano. Piñas: Frutas con grandes propiedades antioxidantes antiaging	586
Figura 205. Propiedades de los espárragos. Antiaging	586
Figura 206. Azafrán y Canela. Propiedades. Antiaging	587
Figura 207. Granada. Café. Propiedades. Antiaging	587
Figura 208. Fuentes de Glutación y propiedades. Antiaging	588
Figura 209. Aceite de Hígado de Tiburón. Propiedades. Antiaging	588
Figura 210. Reshi. Propiedades. Antiaging	589
Figura 211. Champiñón del Sol. Propiedades. Antiaging	589
Figura 212. Shiitake. Propiedades. Antiaging	590
Figura 213. Cordyceps Sinensis. Propiedades. Antiaging	590
Figura 214. Propiedades del Brócoli. Antiaging. Cuidados en la obtención de la crucífera en suplementos	591
Figura 215. Acción del Brócoli en el parénquima pulmonar. Otras acciones	591
Figura 216. Resveratrol (Vino tinto) Propiedades. Activador de las Sirtuinas, ídem que el ejercicio y la restricción calórica. Antiaging-I	592
Figura 217. Resveratrol Propiedades. Activador de las Sirtuinas, ídem que el ejercicio y la restricción calórica. Antiaging-II	592
Figura 218. Sirtuinas. Su papel en el incremento de la longevidad	593
Figura 219. Fuentes de Ubiquinona (Coenzima Q). Cataliza procesos de obtención de energía celular. Antiaging-I	593
Figura 220. Propiedades de la Coenzima Q 10. Antiaging-II	594
Figura 221. Coenzima Q. Propiedades. Antiaging-III	594
Figura 222. Metformina inhibe la vía mTor. Antiaging	595
Figura 223. Acciones Antiaging entre otras de la Melatonina y Cúrcuma	595
Figura 224. Acido Alfa Lipoico (Acido Tióctico). Propiedades e Indicaciones. Antiaging	596
Figura 225. Clasificación y fuentes de ácidos grasos. C.L.A. G.L.A. Fosfolípidos. Acidos grasos insaturados trans	596
Figura 226. Recomendaciones Nutricionales en la Ingesta de Grasa	597

Figura 227. Recomendaciones en la Ingestión de Grasas	597
Figura 228. Grado de saturación en alimentos grasos	598
Figura 229. Acidos Grasos Saturados. Formulación química	598
Figura 230. Acidos Grasos Poliinsaturados	599
Figura 231. Acidos Grasos Insaturados Trans. Fuentes de obtención-I	599
Figura 232. Acidos Grasos Insaturados Trans. Fuentes de obtención-II	599
Figura 233. Acidos Grasos Omega 3	600
Figura 234. Acidos Grasos Omega 3, deben de ingerirse con la dieta	600
Figura 235. Acidos Grasos Omega 6	601
Figura 236. Acido Oleico, ácido graso Omega 9	601
Figura 237. Fuentes de Acidos Grasos Omega 3	602
Figura 238. Clases de Pescados	602
Figura 239. Aceites de Pescado: La mayoría no son Omega 3 puros	602
Figura 240. Contenido en Poliinsaturados Omega 3 en algunos pescados	603
Figura 241. Valor nutritivo de la carne de cerdo	603
Figura 242. Rutas metabólicas de las tres series de prostaglandinas	604
Figura 243. Formación de AA o prostaglandina E1 (eucosanoides buenos) a partir del DGLA, dependiendo de que EPA inhiba (controle) o no, la enzima Delta 5 desaturasa	604
Figura 244. Equilibrio entre Omega 6 y 3	605
Figura 245. Desequilibrio actual entre el consumo de Omega 6 y 3	605
Figura 246. Relación correcta de Omega 3 y Omega 6	605
Figura 247. Acido Araquidónico. Sustancia inflamatoria	606
Figura 248. Acciones sobre la inflamación de los Omega 3 y Omega 6	606
Figura 249. Acidos Grasos Omega 3 componentes estructurales de las membranas celulares ...	607
Figura 250. Resolvinas y Protectinas; La ruta de la resolución	607
Figura 251. La protectina PD1 sintetizada en los tejidos cerebrales se denomina NPD1	608
Figura 252. Efectos Bioquímicos de los Omega 3	608
Figura 253. Acción del DHA como antiinflamatorio/AINES	608
Figura 254. Omega 3 en los procesos inmunitarios	609
Figura 255. Los Omega 3 disminuyen el riesgo de Cáncer de mama	609
Figura 256. Acidos Omegas 3 (DHA) en el embarazo, lactancia, y para la mujer en general	610
Figura 257. Acción del DHA en Enfermedades Oculares y de la Retina	610
Figura 258. Problemas Oculares y DHA	611
Figura 259. Retinosis Pigmentaria	611
Figura 260. El DHA en la Retinosis Pigmentaria	611
Figura 261. Enfermedades inflamatorias	612
Figura 262. Acidos Grasos Omega 3 y Oleico en los Procesos Inflamatorios	612
Figura 263. Acción del DHA (Omega 3) sobre Enfermedades Inflamatorias Articulares y Respiratorias	613
Figura 264. Acidos Omega 3 e Inflamación en niños con asma bronquial	613
Figura 265. Enfermedades Inflamatorias Intestinales: Colitis Ulcerosa y Crohn	613
Figura 266. Efecto de los Acidos Grasos Omega 3 sobre el Sistema Cardiovascular y Lípidos	614
Figura 267. Colesterol y Omega 3	614
Figura 268. Tratamiento de la Hipertrigliceridemia con EPA y DHA	615
Figura 269. Efectos de la suplementación con DHA sobre Factores de Riesgo Cardiovascular ...	615
Figura 270. Matriz Extracelular del Miocardio. Acción de los Omega 3 sobre la placa ateroesclerótica, estabilizándola	616
Figura 271. Reducción del Riesgo Cardiovascular con los AGPI Omega-3. Estudio Gissi 2008	616
Figura 272. Hipertensión y Omega 3	617
Figura 273. Efecto antiarrítmico de los Omega 3-I	617
Figura 274. Efecto antiarrítmico de los Omega 3-II	618
Figura 275. Los Omega 3 reducen los episodios de Taquicardia auricular paroxística y recaídas de Fibrilación Auricular-III	618
Figura 276. Los Omega 3 reducen la mortalidad tanto en Prevención Primaria como en Secundaria	619
Figura 277. Estudios Epidemiológicos: Un consumo adecuado de pescado reduce el Riesgo Cardiovascular	619
Figura 278. Importancia del consumo de Omega 3 en niños	620
Figura 279. Omega 3 e Hiperactividad Infantil-I	620
Figura 280. Omega 3 e Hiperactividad Infantil-II	621
Figura 281. Sistema Inmunológico, Vitaminas y Omega 3	621
Figura 282. NPD1 DHA, libre de Acido Fitánico	622
Figura 283. NPD1, es dosis dependiente. Actividades terapéuticas diversas	622
Figura 284. NPD1 y Enfermedades Inflamatorias	623

Figura 285. La Neuroprotectina NPD1 presenta una mayor potencia en la protección de los daños de la Córnea, retinopatía y asma entre otras	623
Figura 286. Efectos del NPD1 sobre el Sistema Cardiovascular	623
Figura 287. NPD1 y Alzheimer	624
Figura 288. NPD1 y Demencias	624
Figura 289. Bajos niveles de Omega 3 se asocian con déficits cognitivos y malas conductas sociales	624
Figura 290. Alguna Bibliografía de Omega 3	625
Figura 291. Acido Oleico. Formulación química	625
Figura 292. Componentes en Acidos Grasos y no Grasos del Aceite de Oliva Extra	626
Figura 293. El aceite de oliva reduce la sensibilidad a la insulina, oxidación de las LDL, la adhesión del monocito y la proliferación de las células musculares lisas	626
Figura 294. Colesterol y Aceite de Oliva	627
Figura 295. Reducción de los Triglicéridos por el DHA. Efecto escaso por el aceite de oliva	627
Figura 296. Disminución de la trombosis por los Omega 3 y Aceite de Oliva	628
Figura 297. Beneficio del consumo del aceite de oliva para la función psicocognitiva, como un consumo ligero de alcohol, mientras que un consumo alto perjudica funciones cognitivas	628
Figura 298. El Acido Oleico reduce la actividad inflamatoria en Artritis Reumatoide	629
Figura 299. El Acido Oleico reduce el riesgo de Cáncer de Mama y de Colon	629
Figura 300. El Acido Oleico mejora la Inmunidad	629
Figura 301. Mucosa Intestinal: GALT	630
Figura 302. Poblaciones linfocitarias intestinales y producción de IGA	630
Figura 303. Agresiones de Agentes externos a la mucosa Intestinal y la Microbiota	631
Figura 304. Bacterias Intestinales. Composición celular del ser humano	631
Figura 305. Clasificación científica de los principales géneros probióticos	632
Figura 306. Especies de bacterias y su localización en el tracto digestivo	632
Figura 307. Principales Especies de bacterias cuantificadas y su localización en el tracto digestivo	633
Figura 308. Citocinas procedentes de las bacterias intestinales	633
Figura 309. Casificación científica de los géneros dominantes en la flora intestinal humana	634
Figura 310. Funciones Primarias de la Flora del Colon	634
Figura 311. Efectos beneficiosos de los Probióticos-I	635
Figura 312. Efectos beneficiosos de los Probióticos-II	635
Figura 313. Efectos beneficiosos de los Probióticos-III	636
Figura 314. Efectos beneficiosos de los Probióticos-IV	636
Figura 315. Resumen de los Efectos de los Probióticos-V	637
Figura 316. Factores biactivos en la leche materna: Funciones	637
Figura 317. Microorganismos Probióticos de Pared Intestinal: Lácticos y Propiónicos	638
Figura 318. Lactobacilus y Bifidobacterias	638
Figura 319. Afecciones relacionadas con Disfunción de la Flora	639
Figura 320. Candidiasis Intestinal-I	639
Figura 321. Candidiasis-II	640
Figura 322.-Candidiasis-III	640
Figura 323. Candidiasis-IV	641
Figura 324. Candidiasis-V	641
Figura 325. Diagnóstico de la Candidiasis-VI	642
Figura 326. Alimentos que actúan como Prebióticos	642
Figura 327. Tipos de Fibra	643
Figura 328. Alimentos con alto contenido en fibra (>2 g/100 g de alimento)	643
Figura 329. Alimentos con bajo contenido en fibra (<2 g/100 g de alimento)	644
Figura 330. Alimentos exentos de fibra	644
Figura 331. Capacidad de captación de agua de diversos alimentos	644
Figura 332. Contenido en proteínas y fibra de algunas legumbres	645
Figura 333. Enfermedades que pueden beneficiarse o prevenirse con una dieta rica en fibra ...	645
Figura 334. Principales propiedades de la fibra	646
Figura 335. Fructo-Oligosacáridos (FOS) Funciones e Indicaciones-I	646
Figura 336. Fructo-Oligosacáridos (FOS) Funciones e Indicaciones-II	647
Figura 337. Fructo-Oligosacáridos (FOS) Funciones e Indicaciones-III	647
Figura 338. Estreñimiento/Irregularidad Intestinal	648
Figura 339. Desequilibrio Microflora/Enfermedad Inflamatoria Intestinal/Alergias Alimentarias	648
Figura 340. Fructooligosacáridos, sustrato de elección para las bifidobacterias	649
Figura 341. Indicaciones de los FOS	649
Figura 342. Otras acciones de los Fructooligosacáridos (FOS)	650
Figura 343. Alimentos funcionales. Definición	650
Figura 344. Alimentos funcionales y Dianas Terapéuticas	651

Figura 345. Algunas dianas de los alimentos funcionales: Objetivos. Alimentos Transgénicos ...	651
Figura 346. Tipos de Alimentos Funcionales en España y posibles beneficios en la salud cardiovascular	652
Figura 347. Ejemplos de estrategias para conseguir alimentos funcionales	653
Figura 348. Esteroles Vegetales o Fitosteroles	653
Figura 349. Contenido medio de esteroles y estanoles en algunos alimentos vegetales (mg/100 g)-I	654
Figura 350. Contenido medio de esteroles y estanoles en algunos alimentos vegetales (mg/100 g)-II	655
Figura 351. Contenido medio de esteroles en aceites vegetales. Alimentos ricos en esteroles vegetales	656
Figura 352. Mecanismos de Acción de la absorción del colesterol	656
Figura 353. Mecanismo de acción de la absorción del colesterol en una dieta con esteroles-I ..	657
Figura 354. Mecanismo de acción de la absorción del colesterol en una dieta con esteroles-II ..	657
Figura 355. Los esteroles vegetales disminuyen el colesterol total y LDL	658
Figura 356. Reducción por edades del Colesterol LDL por el consumo de esteroles	658
Figura 357. Consumo habitual de esteroles	659
Figura 358. Reducción del riesgo de Enfermedad Coronaria por una reducción de un 10% del colesterol	659
Figura 359. Conclusiones de la ingestión de esteroles sobre la reducción del colesterol LDL	660
Figura 360. La ingestión de esteroles, habitualmente no produce alteraciones plasmáticas de carotenoides	660
Figura 361. Revisión sobre la eficacia y seguridad de la ingestión de esteroles vegetales	661
Figura 362. Alimentos equilibradores “Ying-Yang” en Organometría funcional	661
Figura 363. Relación Homotoxicología-Organometría funcional	662
Figura 364. Aspectos Ying-Yang	662
Figura 365. Aspectos bioenergéticos de los alimentos	663
Figura 366. Contenido de Na y K en algunos alimentos	663
Figura 367. Organometría funcional y alimentos	664
Figura 368. Relación entre Organometría funcional y la forma de cocinar	664
Figura 369. Dieta Basura “Fast Food”	665
Figura 370. Dietas ricas en productos procesados, snacks, “chucherías” producen efectos negativos significativos sobre la salud mental	665
Figura 371. Dietas con alto consumo de grasas saturadas y de alto nivel glucémico incrementan el riesgo de Demencia tipo Alzheimer	666
Figura 372. Venenos blancos	666
Figura 373. Cerezas de café, antes del despulpado	667
Figura 374. Tanque de fermentación. Café seco o café pergamino antes del trillado	667
Figura 375. Café almendra o verde después del trillado	668
Figura 376. Trigonelina con acción anticancerosa y otras acciones. Presente en el café y fenogreco entre otros vegetales	668
Figura 377. Promedios de la composición química del grano de café almendra o verde	669
Figura 378. Contenido en minerales del café almendra	669
Figura 379. Valor nutricional por cada 100 g de infusión de café	670
Figura 380. Contenido en cafeína de las bebidas usuales	670
Figura 381. Compuestos químicos que otorgan el olor al café antes de tostar	671
Figura 382. Grupos químicos de algunas notas aromáticas del café tostado	671
Figura 383. Sabores de algunos de los ácidos del café	672
Figura 384. Relaciones entre los componentes del grano y las características sensoriales de la bebida de café	672
Figura 385. Efectos saludables cardiovasculares del café.	673
Figura 386. Efectos favorables del café en Diabetes tipo 2 y Sobrepeso	673
Figura 387. Beneficios del consumo de café en el Síndrome del Ojo Seco, Gota e Infección por Estafilococo resistente a la Meticilina.....	674
Figura 388. El consumo de café reduce el riesgo de Ictus hasta en un 25%	674
Figura 389. El café reduce el riesgo de desarrollar depresión	675
Figura 390. El consumo de café puede enlentecer la progresión de la Demencia y la Enfermedad de Parkinson	675
Figura 391. Reducción del riesgo de una mayoría de cánceres, incluido el Hepatocarcinoma. Enlentece la progresión de la enfermedad en Cirrosis alcohólica, Hepatitis C e Hígado Graso no alcohólico	676
Figura 392. El ácido clorogénico del café verde mejora el metabolismo de la glucosa	676
Figura 393. El extracto del café verde reduce el riesgo de diabetes 2 y problemas asociados	677
Figura 394. Propiedades del café verde	677
Figura 395. Efectos negativos por sobreconsumo de café	678

Figura 396. Té verde: Epigallocatequina Galato	678
Figura 397. Cacao (Chocolate): Del árbol a la mesa. Beneficios para la salud	679
Figura 398. Micoterapia de Uso Medicinal: Acciones antitumorales y sobre otras enfermedades	679
Figura 399. Indicaciones del consumo de Cola de Pavo (Recomendable en complementos nutricionales)	680
Figura 400. Indicaciones del consumo de Champiñón del Sol (Recomendable en complementos nutricionales)	680
Figura 401. Indicaciones del consumo de Coprinus Comatus (Recomendable en complementos nutricionales)	681
Figura 402. Indicaciones del consumo de Cordyceps (Recomendable en complementos nutricionales)	681
Figura 403. Indicaciones del consumo de Maitake (Recomendable en complementos nutricionales)	682
Figura 404. Indicaciones del consumo de Melena de León (Recomendable en complementos nutricionales)	682
Figura 405. Indicaciones del consumo de Polyporus Umbellatus (Recomendable en complementos nutricionales)	683
Figura 406. Indicaciones del consumo de Shiitake (Recomendable en complementos nutricionales)	683
Figura 407. Indicaciones del consumo de Reshi (Recomendable en complementos nutricionales)	684
Figura 408. Pleurotus Ostreatus y Pleurotus Eryngii. La ingestión de ácido ascórbico de 5 a10 minutos antes del hongo aumenta su absorción	684
Figura 409. Recomendaciones Nutricionales en Diferentes Periodos de la Existencia Humana ..	685
Figura 410. Requerimientos calóricos hombres y mujeres	685
Figura 411. Requerimientos nutritivos en el lactante	686
Figura 412. Requerimientos nutritivos en la niñez-I	687
Figura 413. Requerimientos nutritivos en la niñez-II	687
Figura 414. El niño y su relación con la comida-I	688
Figura 415. El niño y su relación con la comida-II	688
Figura 416. Necesidades de Macro y Micronutrientes en la época de la adolescencia	689
Figura 417. Tipos de Síndrome Premenstrual	689
Figura 418. Nutrientes adecuados para el tratamiento del Síndrome Premenstrual	690
Figura 419. Embarazo	690
Figura 420. Lactancia	691
Figura 421. Recomendaciones Nutricionales (Vitaminas y Minerales) a Nivel Nacional e Internacional en Mujeres Lactantes	691
Figura 422. Menopausia	692
Figura 423. Nutrientes necesarios para mujeres en edad climatérica	693
Figura 424. Manejo de Afecciones frecuentes en edades climatéricas	694
Figura 425. Geriátría. Cambios Fisiopatológicos por la edad	694
Figura 426. La alimentación en el anciano	695
Figura 427. Requerimientos de Macronutrientes en el anciano	695
Figura 428. Necesidades vitamínicas, de minerales y de agua en el anciano	696
Figura 429. Base de alimentación del deportista	696
Figura 430. Recomendaciones Nutricionales en algunas afecciones	697
Figura 431. Recomendaciones en el estreñimiento	697
Figura 432. Cambios alimentarios en el estreñimiento	698
Figura 433. Recomendaciones Generales en Obesidad-I	698
Figura 434. Dieta recomendable en Obesidad-II	699
Figura 435. Dieta recomendable en Obesidad-III	699
Figura 436. El Control del peso. Ejercicio y Bienestar	700
Figura 437. Modificaciones Higiénico-Dietéticas en Reflujo Gastroesofágico	701
Figura 438. Modificaciones Higiénico-Dietéticas en Síndrome del Intestino Irritable	701
Figura 439. Modificaciones Higiénico-Dietéticas en Enfermedad Celiaca	702
Figura 440. Modificaciones Higiénico-Dietéticas en Enfermedades Hepáticas	702
Figura 441. Modificaciones dietéticas en las Enfermedades de la Vía Biliar	703
Figura 442. Recomendaciones dietéticas en Hipertensión Arterial	703
Figura 443. Dislipemias-I	704
Figura 444. Recomendaciones dietéticas en Dislipemias-II	704
Figura 445. Recomendaciones dietéticas en Hiperuricemia	705
Figura 446. Factores de riesgo de padecer Osteoporosis	705
Figura 447. Vitaminas, minerales, isoflavonas de soja, omega 3, incrementan la masa ósea	706
Figura 448. Recomendaciones Higiénico-Dietéticas en la Diabetes Mellitus	706
Figura 449. Recomendaciones Higiénico-Dietéticas en Anorexia Nerviosa	707
Figura 450. Recomendaciones Higiénico-Dietéticas en Bulimia Nerviosa	707

Figura 451. Consideraciones Higiénico-Dietéticas en la Depresión	708
Figura 452. Algunos Complementos Nutricionales: Fitoterapia	708
Figura 453. Fitoterapia: Algunas plantas de interés para la salud-I	709
Figura 454. Fitoterapia: Algunas plantas de interés para la salud-II	709
Figura 455. Fitoterapia: Algunas plantas de interés para la salud-III	710
Figura 456. Fitoterapia: Algunas plantas de interés para la salud-IV	710
Figura 457. Fitoterapia: Algunas plantas de interés para la salud-V	711
Figura 458. Fitoterapia: Algunas plantas de interés para la salud-VI	711
Figura 459. Fitoterapia: Algunas plantas de interés para la salud-VII	712
EPILOGO	713
POST SCRIPTUM	715
BIBLIOGRAFIA	717
CURRICULO CIENTIFICO Y HUMANISTICO DEL AUTOR	797

Es un hecho innegable el generalizado y creciente interés por la nutrición y por el estudio de la dieta alimentaria. Si bien este interés obedece a dos razones bien distintas y, en cierta medida, antagónicas. Dos tercios de la humanidad, que comprenden al conjunto de países desarrollados y a muchos en vías de desarrollo, se ven afectados por el progresivo aumento del sobrepeso y de la obesidad entre sus habitantes de todas las edades, y a la vez al incremento de las enfermedades metabólicas —como es el caso de la diabetes— y cardiovasculares —hipertensión arterial, arteriosclerosis, infartos de miocardio y accidentes vasculares cerebrales— que de una forma u otra se relacionan con la obesidad y el sobrepeso. En tanto que el tercio restante de la humanidad, formado por los países subdesarrollados y algunos en vías de desarrollo, debe enfrentarse a las carencias alimentarias, al hambre y a la desnutrición en segmentos muy importantes de sus poblaciones.

Por otro lado, los conocimientos científicos de la nutrición humana y de la composición de la dieta son relativamente recientes. "Somos lo que comemos" enunciaba de forma casi profética el filósofo y antropólogo alemán Ludwig Feuerbach a mediados del siglo XIX, cuando apenas se conocían la composición y algunos aspectos del metabolismo de los llamados principios inmediatos: hidratos de carbono, proteínas y grasas.

Hasta bien entrado el siglo XX no se inicia el estudio y el conocimiento de las vitaminas y de las enfermedades producidas por la carencia de ellas, como es el caso del escorbuto, del beri-beri o de la pelagra, entre otras.

La dieta históricamente se circunscribía a las indicaciones alimentarias en el tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo y, de forma muy empírica, en la prevención y tratamiento de algunos procesos metabólicos, como la diabetes, la gota y la obesidad.

A mediados del siglo pasado se advierte la relación entre los valores elevados de colesterol en sangre y la arteriosclerosis y sus temibles consecuencias, fundamentalmente el infarto de miocardio y los ictus cerebrales. A partir de los datos aportados por estudios epidemiológicos, fundamentalmente el Estudio Framingham, y posteriormente el llamado "Seven Countries Study" se confirma la relación del colesterol en la sangre de los individuos y la media de este parámetro en las distintas poblaciones con la disposición a la arteriosclerosis, así como la relación de los valores de colesterol con la ingestión de grasas saturadas, procedentes en su mayoría de las carnes rojas, y de la leche entera y sus derivados.

Uno de los líderes del mencionado estudio "Seven Countries", el profesor Ancel Keys de Minnesota, pone en evidencia la llamada desde entonces "French Paradox" (Paradoja Francesa), al observar que los franceses, aun con niveles de colesterol semejantes a los de los anglosajones y los nórdicos, y con una similar ingestión de grasas saturadas, tenían una tasa mucho menor de enfermedades circulatorias.

Esta diferencia epidemiológica de las enfermedades circulatorias, en su relación con las cifras de colesterol en sangre, no se circunscribía a Francia, sino que era similar a lo que se iba conociendo de otros países del área mediterránea, como Creta, Grecia, Italia, Yugoslavia, España y Portugal. En estos países, a diferencia de sus vecinos del Centro del Este y del Norte de Europa, la dieta se caracterizaba por un mayor consumo de alimentos de origen vegetal: verduras, frutas, legumbres y cereales, y, en la mayor parte de estos países, por la utilización del aceite de oliva en lugar de la mantequilla, para el condimento de las comidas. Desde el principio surgió una interesante controversia acerca del papel que podía desempeñar el consumo moderado de vino, especialmente de vino tinto, en los indudables beneficios preventivos de la que se denominó Dieta Mediterránea.

A lo largo del presente siglo XXI, múltiples estudios en todo el mundo, ponen de manifiesto el interés creciente por el conocimiento del papel de la dietética en la prevención de las enfermedades circulatorias, metabólicas y del cáncer. Y a la vez se va profundizando en el conocimiento de la responsabilidad de la herencia y de la genética en la respuesta metabólica individual a la dieta, como punto de partida de las nuevas disciplinas Nutrigenética, Nutrigenómica y Metabolómica.

El doctor Bernardo Ebrí Torné es especialista en Medicina Interna, profesor universitario y experto en Nutrición. Su interés por la salud en sus relaciones con la nutrición y con la dieta, junto a su inequívoca vocación docente, se han ido desgranando a lo largo de varias décadas en sus clases teóricas y prácticas, seminarios y cursos de doctorado, y en una larga serie de conferencias. Las impartidas durante estos últimos tres años en el Ateneo de Zaragoza han servido de base para la confección y la ulterior edición de la presente obra.

"Nutrición y Salud" es un compendio de dietética y nutrición y de las intrincadas relaciones multidireccionales entre la alimentación y la salud. Su extenso contenido se divide en dos partes bien diferenciadas. En la segunda el autor expone una considerable colección de imágenes, que se acompañan de las correspondientes y detalladas explicaciones.

La primera parte está constituida por treinta y cinco temas, que comprenden los aspectos teóricos y prácticos de la materia, con las correspondientes llamadas a las imágenes de la segunda parte. Presentación dual, teórico-práctica, que facilita la retención mental de los contenidos.

Es una obra ingente, en la que se adivina una intención enciclopédica. Contiene un amplio abanico de conocimientos médicos relacionados con la nutrición y la dietética, así como de sus múltiples relaciones con las distintas enfermedades.

Nos encontramos ante un libro de consulta, que entiendo va destinado a los profesionales interesados en esta materia: médicos, farmacéuticos, bioquímicos, biólogos, graduados en Enfermería, graduados y técnicos en Dietética y Nutrición, especialistas y técnicos en Alimentación, especialistas y técnicos en Higiene y Salud Pública, epidemiólogos, etc. Una amplia gama de profesionales que cabría hacer extensiva a todos aquellos que se sientan interesados por el conocimiento de esta importante materia, que posean un buen nivel cultural y que puedan transitar con cierta soltura por el ámbito, muchas veces críptico y difícil, de la terminología médica.

Mi sincera felicitación al doctor Ebrí por la presentación de este tratado, que presupone un acopio ingente de conocimientos, así como una laboriosa, tenaz y meritoria tarea para su recopilación y presentación.

Dr. D. Ignacio Ferreira Montero

INTRODUCCIÓN

Este libro nace por la petición de los oyentes a mis conferencias sobre nutrición: “Saber Comer: La importancia de una sana alimentación” realizadas en El Ateneo Zaragozano desde Noviembre de 2013, y que siguen en el presente, dado el interés de este tema “de todos los días” no solo para el profesional médico sino para el gran público. Por ello, hemos confeccionado esta obra sobre Nutrición, de una forma práctica pero no por ello carente de profundidad de contenido, ampliando conceptos impartidos en las conferencias y aportando una extensa bibliografía.

El autor, siguiendo su metodología habitual de exposición que detalla en “El Marco Biológico de la Salud” (**Ver diapositiva nº 1**) y que ya años atrás era la base de los Cursos de “Medicina Biológica: Nutrición y Homotoxicología” dirigida a Licenciados de Medicina/alumnos de Ciencias de la Salud, que el mismo dirigió en la Facultad de Medicina Zaragozana, pretende ahora exponer un análisis detallado de los componentes nutricionales e higiénicos de este Marco Biológico de la Salud.

De manera similar, a como el pintor necesita para expresar su arte que la tela esté bien tensada en su marco, es necesario así conocer y ordenar todos los conocimientos higiénicos-dietéticos que componen este horizonte de la salud, para recordarnos en el consumo diario, qué macronutrientes, micronutrientes y elementos fitoquímicos debemos ingerir, a efectos de lograr una nutrición y desarrollo adecuado en todas las etapas evolutivas de nuestra vida.

En la segunda parte de esta obra exponemos numeradas 459 diapositivas que llevan información básica de todo lo dicho en esta obra, ampliando el texto en los 35 capítulos de la primera parte.

De esta forma, como se puede vislumbrar sucintamente en el propio índice de este libro, pasamos revista y comentamos las fuentes de obtención de los Macro y Micronutrientes en los alimentos ordinarios, así como de múltiples elementos fitoquímicos antioxidantes que nos orientan acerca de las propiedades e indicaciones para la salud de los nutrientes, y volvemos a recordar, explícita e implícitamente una vez más, la antigua pero siempre novedosa sentencia hipocrática de: “Que tu comida, tu alimento, sea tu mejor medicina”.

Aunque, esta obra no ofrece como tal un corolario de recetas de cocina, siguiendo las recomendaciones generales y de valoración de los principales nutrientes que un ser humano debe de asimilar en cada etapa de su existencia, el lector inteligente podrá adecuar correctamente su alimentación. Tenemos a estos efectos que recordar que una persona puede alimentarse de una forma aparentemente adecuada y no estar correctamente nutrida, ya que además de nuestras necesidades alimentarias existen otros factores como la edad y diferentes etapas evolutivas en la vida, así como la dependencia del gasto calórico según sea la actividad laboral, deporte, época del año, estado de salud que se tenga, sin olvidar necesidades cualitativas según se tengan diferentes enfermedades crónicas (Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention for adults: scientific review. JAMA 2002; 287: 3116-3126).

Dado además, que los alimentos que adquirimos pueden ser escasos en las vitaminas y minerales que tradicionalmente han contenido, así como en antioxidantes, se hace estrictamente recomendable en muchas ocasiones, un aporte suplementario de vitaminas y minerales en forma de complementos nutricionales. Y ello es debido en parte a la producción industrial y al uso intensivo de los terrenos de cultivo. De esta forma, podemos explicarnos como estadísticas actuales revelan que apenas un 15% de la población activa inglesa lleve una alimentación sana que garantice un aporte adecuado de micronutrientes. También, y en este sentido, el Instituto Nacional de Estadísticas de España (Encuesta Nacional de Ingesta Dieté-

tica. ENIDE.AECOSAN 2012) recomienda los complementos nutricionales. Los niveles subóptimos de vitaminas y minerales de algunos alimentos actuales, no hablamos de claras deficiencias, pueden tener relación con un mayor riesgo de afecciones crónicas como las enfermedades cardiovasculares y el propio cáncer. A este respecto, efectuamos en este tratado, un detallado análisis de los factores de riesgo cardiovascular con consideraciones nutricionales adaptadas a estas enfermedades, y también a la enfermedad oncológica.

Al final de nuestra serie exponemos unas medidas higiénico-dietéticas aptas para otras afecciones de interés general, así como incidimos en las necesidades tanto de macro como de micronutrientes en las diferentes etapas evolutivas del ser humano, y en actividades como el deporte. La dieta mediterránea, introducida hoy día en las guías americanas, se destaca cada vez más como preventiva de la enfermedad cardiovascular y aun del mismo cáncer. Una breve exposición de complementos nutricionales fitoterápicos cierra esta obra.

Esperamos con este tratado, poder contribuir de una forma competente a difundir conocimientos no solo para los profesionales de la salud, sino para un público en general interesado en la promoción de ésta. ¿Y quién no lo está en saber comer mejor, y que los nutrientes adecuados puedan mejorar su inmunidad y prevenir por ello muchos cánceres, así como actuar sobre los factores de riesgo cardiovascular modificables, pudiendo por ello prevenir y ayudar al tratamiento del azote actual de la enfermedad aterosclerótica?, sin olvidarnos tampoco de la prevención de otras afecciones, que aun no siendo de la entidad de las anteriores, no dejan de ser menos importantes.

Con mis mejores deseos para los lectores de esta obra.

Dr. Bernardo Ebrí Torné
Zaragoza, Navidad de 2016

CAPÍTULO I

Causas de mortalidad Factores de riesgo cardiovascular

(Diapositivas nº 2 a 19)

Son las enfermedades cardiovasculares la primera causa de mortalidad en nuestra sociedad, tanto en España como en Estados Unidos, seguido de la Enfermedad Oncológica y Enfermedades Respiratorias. **En la diapositiva nº 3**, se distingue las enfermedades del corazón como primera causa, y tras las enfermedades neumológicas se sitúan como causa de muerte el Ictus, los accidentes, la Enfermedad de Alzheimer y la diabetes (Centro Nacional de Epidemiología 1988).

Es evidente en consecuencia que las Enfermedades Cardiovasculares son la primera causa de mortandad no solo en Estados Unidos y Europa, sino también en gran parte de Asia. Son responsable de un tercio del global de muertes en el mundo (2003 World Health Organization Society of Hypertension).

Se estima que en la población de España de edades medias, el 42% de las muertes por enfermedades cardiovasculares y el 25,5% de las muertes totales están relacionadas con la hipertensión (cifras de $\geq$ o $\leq$ de 140/90 mmHg. **Diapositiva nº 7**) En términos absolutos ello supone unas 4000 muertes cardiovasculares y unas 14000 muertes totales al año relacionadas con la hipertensión (Benegas JR et al, 1999, 2002).

La enfermedad cardiovascular constituye uno de los principales problemas de salud de la población española, pudiéndose anticipar que su impacto sanitario crecerá en los próximos años como consecuencia de un envejecimiento de la población y la consolidación de la transición epidemiológica que lleva aparejada un importante predominio de las enfermedades crónicas sobre las agudas.

Recientemente (2015), La Fundación Española del Corazón (FEC) ha puesto de manifiesto la necesidad de bajar las cifras de presión arterial de los pacientes con hipertensión arterial en las edades medias de la vida, ya que esto, según han señalado desde la FEC, podría retrasar el deterioro cognitivo, la demencia y la aparición de enfermedades como el Alzheimer en la edad anciana. Y es que distintos estudios han demostrado que existe una relación directa entre la presión arterial elevada y el deterioro de la función cognitiva.

Si analizamos los factores de riesgo que se exponen en las **diapositivas nº 5** (Lusis, AJ: Nature, 2000; 407:233) y **nº 6**, el factor genético interviene en la etiología y fisiopatología de muchas afecciones patológicas. Observamos además, cómo se distinguen los factores genéticos de los ambientales, y como existen perfiles asociativos de factores de riesgo cardiovascular que se interaccionan desembocando en eventos agudos cardiovasculares y mortalidad (Ebrí et al, 2006).

Comentaremos sucintamente estos factores de riesgo seguidamente. Ahora bien, nuestra misión principal será actuar sobre aquellos factores que pueden ser evitados o en el peor de los casos mitigados, como podemos ver en las **diapositivas nº 18 a 22**, siendo una dieta correcta entre otras medidas higiénicas uno de los pilares más importantes y no solo en el ám-

bito cardiovascular sino oncológico, ya que según diversos autores uno de cada tres cánceres podría haber sido evitados con una correcta alimentación, evitando un consumo elevado de alcohol y previniendo la obesidad, también por la práctica de un ejercicio adecuado, especialmente en la mujer en edades menopaúsicas. (Sociedad Española de Oncología Médica, 2014). Otro tercio, podría evitarse dejando el tabaco, pues sus múltiples componentes tóxicos **(ver diapositiva nº 10)** no solo afectan a los cánceres de vías respiratorias sino prácticamente a todo el organismo, incluido el aparato digestivo y vejiga urinaria.

El autor de este libro colaboró activamente desde Consultas Externas del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, tanto en aportación de casuística como en su análisis, en el Estudio Nacional de 2264 pacientes, sujetos de alto riesgo cardiovascular, a efectos de comprobar un posible mal control que se estaba realizando a nivel primario de los factores de riesgo cardiovascular. Este estudio se realizó por parte del Estudio CIFARC de la Sociedad Española de Medicina Interna.

La investigación comprobó que solamente un 6,9% de los pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular tenían controlados los 5 principales factores de riesgo mayores (HTA, hipercolesterolemia, diabetes, tabaco y obesidad, que constituyen aproximadamente el 80% de los casos). La existencia de diabetes mellitus, dislipemia o proteinuria, predisponían a un mal control integral de los mismos, mientras que el número de exploraciones complementarias realizadas se asoció a un mejor control.

En nuestro estudio, los pacientes con antecedentes familiares precoces cardiovasculares (AFP) antes de los 55 años en varones y menos de 65 años en mujeres) presentaban una mayor incidencia de ciertos factores de riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica o infarto de miocardio) y de lesión de órgano diana, como eran un aumento del colesterol total y LDL, descenso del colesterol HDL, tabaquismo, HVI, que resultaron significativos en nuestros pacientes, además de adelantar la edad de consulta tres años respecto a los que carecían de estos antecedentes (Ebrí Torné B, Ebrí Verde MI et al, 2006). Otros autores han encontrado como los factores de riesgo se asocian entre sí (Friedlander et al, 1998; Jerrad-Dunne P et al, 2003; James Valentine R, 2004).

Ya en el presente, pero sobre todo en futuro, la predicción genética de la enfermedad coronaria mediante el análisis de determinados genotipos desempeñará un papel importante en la predicción del riesgo coronario o de otras afecciones vasculares (Sentí M et al, 1998, 2000, 2001) En cualquier caso no se puede descartar la influencia de factores externos que se adicionen a los genéticos, tanto respecto al tabaquismo como a otros factores de riesgo relacionados. Scheuner, 2001, por estudios en familiares y modelos animales, defiende también una base genética para la enfermedad coronaria.

Según esta visión la enfermedad cardiovascular se condiciona genéticamente en el momento de la concepción y se expresa por interacciones con los factores del medio ambiente que ya actúan desde etapas tan tempranas de la vida como la perinatal y la primera infancia. La malnutrición en estos períodos conduce a retrasos en el crecimiento y en la primera infancia, y es posible que “ programe ” alteraciones metabólicas-fisiológicas para aprovechar mejor los nutrientes escasos que aumentan la susceptibilidad a la enfermedad en la edad adulta. Este mantenimiento de las condiciones adversas de vida, también puede acompañarse de la adquisición de hábitos de vida no favorables para la salud en la adolescencia como el tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, dieta inadecuada, sedentarismo, etc, que conduzcan a la enfermedad cardiovascular en la vida adulta (Guallar-Castillon et al, 1999) y que el grado de desarrollo y extensión de la ateromatosis en la infancia y juventud se asocie a la presencia de factores de riesgo cardiovascular en dichas edades.

Otros autores como Badui et al, 1993, constatan como en el infarto de miocardio en adultos jóvenes, se encuentran presentes en un 98% de los casos algún factor de riesgo familiar, sobre todo diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial y en menor grado hiperlipemia. Alrededor del 3% de los pacientes con IAM tienen antecedentes de 2 o más factores de riesgo clásico como también hay un 18% que no tienen ninguno conocido (Fiol Cabadés M et al, 2001). **Se evidencia así mismo como existen diferentes perfiles asociativos entre diversos factores de riesgo o enfermedad cardiovascular analizados, existiendo también diferencias significativas entre sexos y por edades de los factores de riesgo.** Se han observado también diferencias significativas entre la mayoría de los factores de riesgo entre dos grupos de pacientes: con y sin Hipertrofia Ventricular Izquierda (resultante de la Hipertensión arterial). Con HVI existe un mayor incremento de incidencia de los factores de riesgo cardiovascular. Hay un nexo común sistémico, que explica estas asociaciones y que es

acumulativo con la edad, polifactorial y genético, de fondo ateroscleroso (Ebrí Torné et al, 2006). Llegamos a la conclusión de que a la hora del tratamiento, hay que individualizar a cada paciente. Así, hay autores que conceden gran importancia a los AFP de enfermedad cardiovascular, de tal forma que aconsejan a los niños de estas familias que consuman una dieta rica en antioxidantes, a título preventivo (Kelishadi R et al, 2002).

Otros factores que no son considerados habitualmente para el cálculo de riesgo cardiovascular, como la obesidad, la hipertrigliciridemia, los niveles de lipoproteína a, el fibrinógeno, la homocisteína, las Lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, factores inflamatorios, psicosociales, depresión, estrés crónico, sedentarismo y posiblemente otros, deben de ser también considerados (Aubó C et al, 2000). Incluso se han relacionado como factor de riesgo las interrupciones frecuentes del ritmo circadiano del sueño (Tae Won Kim et al, 2015). Así mismo, y en una investigación reciente, coordinada en la Universidad de Barcelona, en modelo animal de ratón (Laguna JC, 2015), el consumo de dietas poco saludables en combinación con bebidas ricas en fructosa, está relacionado con un aumento de la aterosclerosis, haciendo aumentar el peso corporal, la grasa abdominal visceral y la hiperlipemia.

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo modificables de la enfermedad cardiovascular. El estudio Múltiple Risk Factor Intervention Trial (1982), demostró la existencia de una relación entre la hipercolesterolemia y la mortalidad total por cardiopatía isquémica. La reducción de la colesterinemia lleva consigo una disminución de la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en general, tanto en la prevención primaria como en la secundaria (Plaza Pérez I et al, 1997). La mitad de la población presenta valores de colesterol total superiores de más de 200 mg/dl.

Un estudio nacional utilizando técnicas de química seca, encontró que un 18% (18,6% de los varones, y el 17,6% de las mujeres) de la población española de 35 a 64 años, tenía una colesterinemia igual o superior a 250 mg/dl y un 57% superior a 200 mg/dl. En nuestro estudio también hemos encontrado un mayor porcentaje de varones que de mujeres que tienen cifras de colesterol total por encima de 250 mg/dl. Epidemiológicamente la asociación entre la hipercolesterolemia y otros factores de riesgo cardiovascular es frecuente. Así Banegas et al, 1993, observan un gradiente ascendente en las cifras medias de presión arterial, relacionado con el aumento de las cifras de colesterol sérico. En un estudio realizado en Atención Primaria se observó que en un 31% de los pacientes de 35 a 65 años que acuden a la consulta del médico de familia, tenían dos factores de riesgo cardiovascular y un 6% tres factores de riesgo, considerando los de hipertensión, hipercolesterolemia y tabaquismo (Lobos Bejarano JM et al, 2013). En población anciana es frecuente la asociación de varios factores de riesgo (Gil B et al, 1997).

Especial riesgo cardiovascular conlleva la dislipemia en los diabéticos (González P et al, 1998). Nuestros hallazgos también correlacionan la cifra de colesterol total y LDL elevados, especialmente en varones, con la cardiopatía isquémica, tabaquismo, retinopatía, enfermedad cerebrovascular, nefropatía diabética, AFP de eventos cardiovasculares y peso del paciente. Las cifras de HDL bajo también se encuentran correlacionadas en nuestra casuística con tabaquismo, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en los dos sexos. Es especialmente reseñable como el tabaquismo en los dos sexos, se encuentra correlacionado con una alteración del espectro lipídico global (Ebrí B et al, 2006).

El porcentaje de población con diabetes se estima en un 6% para los grupos de edad de los 30 a 65 años y del 10% para los de 30 a 89 años.

Diversos estudios prospectivos, entre ellos el estudio Framingham, han mostrado un ascenso del riesgo de mortalidad total y cardiovascular al ir aumentando los niveles de presión arterial (diastólica y sistólica) siendo esta relación continua y gradual (Stamler J et al, 1989; Machmohon S et al, 1990). Como en otros países también en España es significativamente mayor la prevalencia de hipercolesterolemia, hipertrigliciridemia, diabetes mellitus, tabaquismo y obesidad en la hipertensión que en la no hipertensión (2003 World Health Organization). Además estos factores son también mal controlados como la propia HTA (Godley P et al, 2001; Trilling JS et al, 2000).

Se ha evidenciado que la hipertensión es el más prevalente factor de riesgo familiar para la aterosclerosis. Así los hijos de gente hipertenso con historia de eventos cardiovasculares, tenían cifras de presión arterial más elevadas y de forma persistente, a diferencia de los niños hijos de padres que no tenían historia familiar de eventos cardiovasculares o no eran hipertenso (Glowinska B et al, 2002).

El porcentaje de población con hipertensión arterial es del 40%. Este porcentaje aumenta con la edad y alcanza el 68% en las personas de 60 y más años. Solo el 16% de la población

hipertensa española tiene controlada la presión arterial de forma óptima. La hipertensión arterial puede dar cuenta del 40% de las muertes por ictus.

Otro factor de riesgo cardiovascular importante es la HVI que traduce la afectación de órganos diana en varones. **La población hipertensa de España se ha estimado en un 64%**; la presencia de HVI diagnosticada con ecocardiografía ha sido del 40% (Dafio A et al, 1995). Nosotros, hemos observado un perfil positivo de asociación de la HVI con AFP de eventos cardiovasculares y afectación de otros órganos diana (Ebrí B et al, 2006).

Las estrategias sobre el manejo de la hipertensión no deberían ser tomadas únicamente por la elevación de las cifras tensionales, sino por la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular asociados, lesión de órgano diana y otras condiciones clínicas asociadas.

El consumo de la sal se ha relacionado estrechamente con la hipertensión arterial, sobre todo en gente predispuesta con antecedentes familiares. El riñón del hipertenso es más lento en eliminar la sal que el de la persona normotensa. El gusto por la sal, la necesidad de quedarse satisfecho en la comida requiere más cantidad de este elemento que en la persona no hipertensa. Ello es debido a disfunción gustativa de bomba sodio/potasio a nivel de las papilas de la lengua. La OMS recomienda que el consumo de sal se sitúe entre los 500 mg diarios a 2000 mg/día, en dependencia del clima, ejercicio, trabajo laboral, sudoración, etc. Debemos de tener precaución con los alimentos ricos en sal para no tomar a diario más de la cuenta, especialmente los envasados, encurtidos, embutidos, etc. Así mismo, algunos dietistas recomiendan no al salero en la mesa, pues básicamente muchos alimentos ya llevan en su composición la sal. Una alimentación rica en frutas y verduras ayuda a contener la ingestión de esta sustancia.

El consumo elevado de alcohol también se ha considerado un factor de riesgo para la hipertensión, así como para la incidencia de accidentes vasculares hemorrágicos, deterioro de la memoria e incremento del riesgo para enfermedades neurodegenerativas.

Las diapositivas nº 8, 9 y 10, son relativas al tabaquismo. La diapositiva nº 8, expone la prevalencia del tabaquismo por edades y por profesiones, (Departament de Sanitat i Seguretat Social Cataluña años 1994 y 1996). El consumo de tabaco baja a partir de los 65 años, sobre todo en mujeres. Por profesiones, son las enfermeras y médicos los que más fuman, seguido de los farmacéuticos y maestros.

El 36% de los españoles fuma. Los jóvenes españoles tienen una de las prevalencias de tabaquismo más alta de Europa. El tabaco produce 52.000 muertes al año en España.

La diapositiva nº 9, muestra los mecanismos de acción patológicos del tabaco: alteraciones hemodinámicas, acción sobre la hemostasia procoagulante, aumento de lípidos y oxidación del colesterol LDL, aumento de la carboxihemoglobina y alteraciones inmunológicas. **La diapositiva nº 10**, ofrece la disección de un cigarrillo y la exposición de sus toxinas, derivadas del papelillo y del propio tabaco.

Resulta curioso reseñar como el tabaquismo, es más frecuente en los pacientes que tienen antecedentes familiares precoces (AFP) cardiovasculares; además de no descender su incidencia con la edad como ocurre en los pacientes que no tienen AFP. Este hecho nos hizo plantear la hipótesis de que pueda existir una influencia genética que condicione el hábito del tabaquismo, ya fuera de una forma directa o por la expresión de la propia ansiedad (personalidades tipo A-D) que generen la adicción (Ebrí et al, 2006). Resulta además paradójico que los pacientes con AFP de eventos cardiovasculares, conocedores de su carga familiar, sean los que más fuman. No pueden descartarse aun con todo factores de conducta y de educación familiar que condicionen que los hijos imiten a sus padres desde muy jóvenes y puedan explicar este hecho. El tabaco y una historia familiar actúan de una forma aditiva para incrementar el riesgo de enfermedad arterial oclusiva precoz (igual o menos de 49 años). **Ebrí B et al, 2006, concluyen su investigación afirmando que la historia familiar es por lo menos tan importante como los factores de riesgo clásicos para aterosclerosis: Hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad, y niveles descendidos de colesterol HDL.** Estos hechos refuerzan la hipótesis de que los factores genéticos tienen un independiente efecto y exacerban los efectos del tabaco en el desarrollo de la aterosclerosis en la enfermedad vascular periférica. En consecuencia, el hábito de fumar es el mayor factor de riesgo para aterosclerosis periférica y además en una alta proporción de fumadores, la aterosclerosis se desarrolla en las arterias periféricas, incluso en ausencia de otros factores de riesgo, tales como una historia familiar de diabetes, hiperlipemia o de hipertensión.

En el Estudio Yuth se encontró que fumar estaba asociado con más extensas estrías grasas, y elevadas lesiones de la aorta abdominal de personas entre 15 y 34 años de edad que murieron por otras causas.

Hay que tener en cuenta que el tabaquismo pasivo reduce el nivel de vitamina C y beta-carotenos. De esta forma se les priva a los niños de vitaminas importantes para su crecimiento, además de sufrir un mayor riesgo de asma y hasta 350 veces aumentado el riesgo de tuberculosis. (En España la tuberculosis afecta a 20 de cada 100.000 niños y a 30 de cada 100.000 adultos: Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona). La explicación de este dato radica en que el humo del tabaco afecta a la inmunidad de la superficie pulmonar y a los macrófagos alveolares, que son los encargados de poner en marcha la respuesta ante una infección pulmonar.

El contenido en cotinina en orina de estos niños fumadores pasivos es el equivalente a un fumador de cinco cigarrillos diarios. Se encuentra este metabolito en el cabello de un recién nacido cuya madre es fumadora. Además de producir problemas de crecimiento del bebé durante el embarazo, a la larga puede producir problemas neurológicos, y hasta ahora es el único factor evitable de muerte súbita en el lactante. El ambiente tabáquico influye en la aparición de graves enfermedades respiratorias en los niños como son las adenoiditis, otitis de repetición que se cronifican, bronquiolitis, traqueítis y agravamiento de las crisis de asma, tanto en frecuencia como en necesidad de hospitalizaciones. Los niños asmáticos que son fumadores pasivos ingresan en los hospitales hasta dos o tres veces más que los que no lo son. Los padres inciden mucho en la iniciación del hábito en sus hijos. Hacen un gran perjuicio a sus hijos no solo para el presente sino para el futuro cuando fuman delante de sus hijos.

Otro estudio realizado por investigadores japoneses de la Universidad de Osaka, ha comprobado el efecto pernicioso del tabaco en los fumadores pasivos, utilizando la ecocardiografía doppler transtorácica. La exposición de tan sólo 30 minutos produce una disminución de la velocidad de flujo de la reserva coronaria (CFVR). Durante ese tiempo de exposición las arterias de los no fumadores pasivos son similares a las que fuman cigarrillos. Se provoca una disfunción endotelial de la circulación coronaria que compromete al sistema cardiovascular.

Vivir con un fumador expone a un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 1,62, mientras que exponerse a entre 1 y 7 horas por semana al humo del tabaco expone a un riesgo relativo de 1,24.

En España, el 47,8% de la población adulta y el 30,8 de la infantil de entre 2 y 17 años están por encima de su peso saludable. La obesidad está asociada a un incremento de la intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y riesgo de padecer diabetes tipo 2.

Ya en la actualidad 28.000 muertes cada año son atribuibles a la obesidad en España. El 46% de la población de 16 y más años declara no realizar actividad física alguna durante el tiempo libre. Un Índice de Masa Corporal (IMC) entre 25 y 27, para algunos autores leve sobrepeso, en personas mayores de 65 años no supone un factor de riesgo de muerte por cualquier causa de muerte en los hombres y mujeres de edad avanzada. (Arch Intern Med 2001; 161: 1194-123). (Recordemos, que el índice de masa magra corporal es un índice que mide muy bien el estado de sobrepeso o no, del individuo. Se calcula dividiendo el peso del sujeto por la talla al cuadrado. Un IMC igual o mayor de 30 define la obesidad. De 25 hasta 30 el sobrepeso).

Según la Encuesta Nacional de Salud de 1997, la frecuencia de obesidad es mayor en varones jóvenes que en mujeres jóvenes, pero a partir de los 45 años se hace más frecuente en las mujeres que en los hombres. En ambos sexos la prevalencia de obesidad aumenta con la edad (19,2%) en el grupo de 45 a 64 años y 21,2% en el grupo de 65 a 74 años. Por otro lado, datos de peso y talla medidos en sujetos de 35 a 64 años del Proyecto Mónica de la OMS, sitúan a España (prevalencia de obesidad de 16% en varones y 25% en mujeres) en un lugar intermedio a mediados de los años noventa.

La diapositiva nº 11, detalla la clasificación del Sobrepeso y Obesidad, así como el perímetro abdominal deseable tanto en el hombre como en la mujer, ya que su superación es uno de los componentes del Síndrome Metabólico, junto con la Dislipemia, Diabetes e Hipertensión Arterial, lo cual es un riesgo para morbilidad/mortalidad cardiovascular. No es aconsejable que los varones tengan más de 102 cm y las mujeres 88 de perímetro abdominal. Hay que considerar también, que no es igual una grasa saturada o trans (bollerías, grasas animales) perjudiciales, que otra a expensas de grasas monoinsaturadas (ácidos grasos omega 9, como lo son el aceite de oliva virgen, frutos secos) o poliinsaturadas (ácidos grasos omega 3, pescados, nueces, piñones...) que son benéficas (**Ver diapositiva nº 12**).

Comportándose como un órgano endocrino la grasa abdominal secreta citocinas inflamatorias con acción inflamatoria en el endotelio de los vasos sanguíneos, así como ejerciendo una acción procoagulante aumentando la susceptibilidad para la trombosis, deteriorando

el perfil lipídico y aumentando la resistencia insulínica, aumentando la insulinemia y favoreciendo la aparición de la diabetes 2 (Després BMJ et al, 2001).

Todos estos factores aumentan el riesgo a padecer enfermedad coronaria. Los pilares básicos disminuidores del riesgo, como luego comentaremos, son el ejercicio y la restricción calórica con una adecuada redistribución de la calidad alimentaria (**Ver diapositiva nº 13**). En la **diapositiva nº 14**, se relaciona la adiposidad fisiopatológicamente, mostrando sus interacciones con la economía del sujeto, con acciones sobre el corazón, favoreciendo el componente de volumen de la Hipertensión, la sobrecarga y la dilatación ventricular. Por otra parte la activación simpática de las adipocitoquinas favorece también la hipertensión y la hipertrofia ventricular, y como consecuencia la disfunción diastólica, sistólica, y arritmias. Así mismo las adipocitoquinas actúan sobre los mismos tejidos diana descritos en la **diapositiva nº 12**, favoreciendo en definitiva la coronariopatía, infarto de miocardio y en conjunto de todo la mortalidad cardiovascular (Frühbeck, Curr Med Chem Cha, 2004).

Se ha descrito un incremento continuo y gradual del riesgo relativo de mortalidad, conforme aumenta el índice de masa corporal (Manson JE et al, 1995). Se ha observado además una asociación del IMC y la obesidad con la hipertensión arterial, hiperglucemia y el sedentarismo (U.S.Department of Health and Human Services, 1998; World Health Organization Obesity, 2000; Glowinska B et al, 2002), incluso en niños y adolescentes, pudiendo existir también una correlación con la historia familiar positiva para la enfermedad cardiovascular. Más específicamente, algunos factores de riesgo cardiovascular tienden a agregarse o a formar un clúster, debido a que están metabólicamente ligados: obesidad, diabetes, hipertensión y dislipemia, que constituyen el llamado síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina que puede llegar a ser muy frecuente en las edades medias y avanzadas de la vida (Siervogel RM et al, 2000). En nuestro estudio también hemos encontrado una correlación positiva de IMC en hombres con niveles elevados de colesterol, HVI y retinopatía leve. En mujeres se ha encontrado una correlación positiva con la cardiopatía isquémica (Ebrí B et al, 2006).

El problema de la obesidad comienza en la infancia y hay que actuar ya en la prevención a estas edades.

Según el estudio desarrollado sobre el perfil lipídico y alimentario en Pediatría desarrollado en Perla, la falta de actividad física influye más que los hábitos alimenticios en el sobrepeso y la obesidad infantil. Más de la mitad de los niños con edades comprendidas entre los 3 y los 14 años realizan únicamente actividades deportivas esporádicas y son precisamente esos niños los más propensos a desarrollar sobrepeso, obesidad o colesterol alto, respecto a los que hacen ejercicio regularmente (38%). Se llega a la conclusión que un 6,7% de la población infantil es obesa. No existen diferencias significativas en los hábitos alimentarios de uno u otro grupo.

Según el comité de expertos en nutrición de la Academia Americana de Pediatría, los zumos de frutas en exceso pueden perjudicar a largo plazo la salud de los niños que los consumen, contribuyendo a la obesidad en niños (debido a su alto contenido en azúcar), caries, diarrea y dolores estomacales, e incluso malnutrición si se suministran en sustitución de la leche. En menores de seis meses, los zumos de frutas no aportan ningún beneficio nutritivo.

El ejercicio reduce el riesgo de desarrollo de dislipemia en los niños. El abandono de la dieta mediterránea y la proliferación de comidas rápidas y bollería, además del hábito de ver la televisión de forma abusiva más de dos horas diarias, así como las horas empleadas en videojuegos, internet, han contribuido a ello. El aporte lipídico no debe de superar el 35% de las calorías totales, mientras que los ácidos grasos saturados no deben de exceder el 10% igual que los poliinsaturados. Las calorías deben de ser las adecuadas para mantener el crecimiento. El riesgo de obesidad aumenta a medida que se ve más televisión, según se deduce de un estudio realizado en la Universidad Estatal de New York. Cuanta más televisión ve el niño y el adolescente menos ejercicio efectúa. La prevalencia de la obesidad era menor en el grupo que veía la televisión menos de una hora al día. Sólo el 55% de los niños que veían televisión más de dos horas televisión realizaban algún deporte.

La televisión en definitiva, debería ser suprimida en la hora de las comidas, aprovechando la familia ese rato para convivir y hablar. Las escenas de violencia no son muy recomendables para la persona en sí y para estimular el apetito, además de distraer al niño del plato en la mesa.

El estilo de vida, que implica horarios de trabajo de mañana y tarde, está modificando los hábitos alimenticios de la población española, según un estudio realizado entre 1.000 hogares por el Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief y la Sociedad Española de Nutrición Básica aplicada (1985). Según este informe esta situación está provocando que la población omi-

ta cada vez más comidas al día, que tiende a sustituir por la ingesta de bocadillos. Los jóvenes de entre 14 y 30 años son el grupo que peor come, mientras que la población de 45 y 60 años son los mejor alimentados, con una dieta variada y nutritiva que incluye todas las comidas.

Todos estos aspectos comentados nos explica la tendencia al sobrepeso y obesidad actualmente en España, y paradójicamente esta situación coexiste con déficits de micronutrientes, porque de hecho una aparente nutrición correcta, y desde luego la obesidad no lo es, puede coexistir con déficits y alteraciones en la cantidad y calidad de los nutrientes.

La inactividad, el sedentarismo, fomenta la obesidad, como en el ejemplo que hemos puesto de un uso excesivo de la televisión y ya comenzando en épocas de la infancia. En este sentido hay pediatras que a la hora de redactar su historia clínica aconsejan incluir en ella los hábitos televisivos de los niños, ya que puede crear alteraciones de conducta en los pequeños, hasta un 17,5% de los casos según un estudio desarrollado por un grupo de pediatras cántabros de Asistencia Primaria. Niños con edades comprendidas entre los 2 y los seis años son más proclives a elegir ciertos productos alimenticios por el hecho de haberlos visto en un anuncio. Entre los aspectos negativos que puede tener un excesivo uso de la T.V, tenemos los siguientes: 1) disminuye el tiempo de ocio y la comunicación familiar 2) Crea sedentarismo e incita al consumo de alimentos hipercalóricos, favoreciendo la obesidad. 3) puede influir y crear estereotipos raciales, de sexo y clase social. 4) Refuerza la agresividad, fomenta la violencia y produce insensibilidad. 5) Puede crear una visión diferente del mundo, estableciendo modas, conductas, valores. 6) Manipulación de la información: pseudodivulgación médica. 7) Produce pasividad e indiferencia ante los problemas reales. 8) Fomenta el culto al dinero, sexo y el poder. 9) Estimula el deseo y la necesidad de consumir. 10) Reduce el rendimiento escolar. 11) Contribuye a la anorexia y la bulimia. 12) Puede desencadenar una epilepsia fotosensible. 13) Puede crear dependencia. (Diario Médico del jueves, 29 de marzo de 2001).

Dentro de los factores de riesgo considerados menores, citaremos algunos ya que se han descrito cerca de doscientos, y no es el propósito de esta obra abordar exclusivamente esta cuestión sino actuar preventivamente y en la medida que se pueda con medidas higiénico dietéticas sobre los factores de riesgo cardiovascular modificables.

El sedentarismo es el principal riesgo para la salud de los ancianos. Una actividad física adecuada a la edad no sólo aporta longevidad sino calidad de vida. Mientras que la realización de una actividad física de forma aguda puede producir efectos potencialmente desfavorables sobre la salud cardiovascular con aumento de la producción de radicales libres oxidantes, oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (colesterol malo) y tendencia a la hipercoagulabilidad, la práctica regular de actividad física parece que aumenta la actividad de los sistemas antioxidantes endógenos, disminuye la susceptibilidad del colesterol LDL (malo) a la oxidación, disminuye la hipercoagulabilidad, aumenta la fibrinólisis y el diámetro de la luz vascular y su capacidad de vasodilatación. Por tanto a nivel de salud pública se debe de recomendar la práctica regular de actividad física tanto en la prevención primaria como secundaria de las enfermedades cardiovasculares (Codina et al, 1999) Luchar contra el sedentarismo podría prevenir hasta el 70% de la diabetes tipo 2, que representa en torno al 90% de los casos mundiales de diabetes.

En circunstancias de estrés mantenido, síndromes de “Burn out” o síndrome del profesional quemado, se genera un estado de ansiedad/angustia mantenido que puede actuar de “espina irritativa” que puede descompensar a personas que ya tienen otros factores de riesgo cardiovascular, independientemente que para algunos autores sea el estrés un factor independiente en la aceleración del proceso de aterosclerosis. El sobreesfuerzo adaptativo del organismo puede desembocar también en un cuadro depresivo reactivo, independientemente de las depresiones endógenas, que también hoy día son consideradas factor de riesgo, así como otras enfermedades psíquicas como la propia esquizofrenia (**ver diapositiva nº 5**).

La diapositiva nº 15, muestra como frecuentes ingestas de comidas rápidas basura y de grasas trans, incrementan un 40% el riesgo de depresión, mientras que la ingestión de aceites poliinsaturados tipo omega 3 disminuye ese riesgo (Public Health Nutrition, 2012). También, las dietas con alto contenido en vitaminas y minerales producen una mejor evaluación global de los escores de funcionamiento mental (Canadian Journal of Psychiatry, 2012).

Tanto el estrés como la ansiedad, pueden efectivamente desequilibrar al individuo tanto física como psíquicamente.

En un estudio realizado en la Universidad Estatal de Nueva York, se ha puesto en evidencia que los conductores que se definen a sí mismos como agresivos tienen más probabilidades de experimentar un aumento en la presión arterial y más tensión en los músculos faciales mien-

tras conducen que los más tranquilos. Conducir pegado al vehículo de delante, ponerse nervioso o hacer sonar el claxon tiene un impacto desfavorable sobre el cuerpo. Constataron curiosamente que los conductores agresivos eran más propensos a sudar y tenían más probabilidades de tener una frecuencia cardíaca mayor. Los autores señalaron que estas respuestas son similares a las que presentan las personas con trastornos antisociales cuando se enfrentan a situaciones que les provocan miedo. Estos conductores tienden a reaccionar con respuestas fisiológicas asociadas con la hostilidad y el desafío. Si el conductor agresivo trata de calmarse, el cuerpo también se calma y desaparecen las tensiones (Applied Psychophysiology & Biofeedback; Vol. 26, número 2).

Un estudio realizado en beduinos que viven en libertad ha ayudado a Robert Sapolsky de la Universidad de Stanford (Citado por Ebrí B, 2002) a entender las situaciones que producen más estrés. Algunos individuos pueden manejarlo mejor que otros. Los investigadores han visto que la presión arterial, la función gastrointestinal, el sueño y las relaciones sexuales, son las funciones más afectadas, sin embargo no afecta de forma considerable a la diabetes, el sistema inmune o al envejecimiento cerebral. Al elevarse las hormonas del estrés han comprobado también una tasa mayor de colesterol, así como de estenosis arterial. Comenta que una forma de controlarlo es cultivar las relaciones sociales.

Según un estudio realizado en el Reino Unido no descansar suficientemente, nos hace más vulnerables a la ansiedad, de tal manera que dormir poco disminuye el rendimiento laboral tanto como el alcohol. Estar 17 horas seguidas sin dormir provoca que el rendimiento laboral disminuya un 50% merma similar a la que causa el abuso del consumo de alcohol (100 g por día). El estrés actual ha provocado en una mayoría de personas una reducción significativa en el tiempo medio de sueño. Según un otro estudio desarrollado en la Universidad de New-York, dormimos un 20% menos que hace 100 años, lo que equivale a una reducción casi de dos horas diarias. La falta de sueño provoca además de ansiedad, hipertensión y obesidad, según un estudio de la Universidad de Chicago. El estudio se realizó sobre un grupo de jóvenes sanos de 20 años. El efecto que produjo en ellos dormir tan sólo 4 horas durante seis días seguidos quedó reflejado en que los análisis de sangre dieron resultados más propios de hombres de 60 años o de diabéticos. Su capacidad de control sobre el azúcar en la sangre se redujo en un 30% y se elevaron sus niveles de cortisona, lo que provoca hipertensión y disfunciones en su memoria. Se necesitan más de 4 noches seguidas durmiendo 8 horas para recuperar la máxima capacidad mental.

Estudios previos ya habían demostrado que la hostilidad y los sentimientos de rabia incrementan el riesgo cardíaco. Así, en un reciente estudio publicado en la revista European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, científicos de la Universidad de Sídney y el Royal North Shore Hospital, ambos localizados en Australia (Buckley Tomas et al, 2015), parece que el enfado puede actuar como desencadenante del infarto agudo de miocardio. El riesgo de infarto o ataque cardíaco podría ser 8,5 veces mayor en las dos horas siguientes a un episodio agudo de enfado que cuando se presentan niveles normales del estado de ánimo.

El estrés laboral hace que la persona pierda capacidad de concentración, sufra fatiga y al final se resienta, con una tendencia a trasladar esos problemas del trabajo a la vida personal y familiar. Las modificaciones en las empresas, cambios de estructuras, fusiones, absorciones, regulaciones con reducción de plantillas, suplencias de bajas laborales hacen todavía peor este problema, sobre todo si el trabajador padece de alguna enfermedad de carácter crónico, porque puede en estos casos agravarse. En medicina, la insatisfacción laboral, la falta de salario emocional son las principales causas del síndrome de "Burn out", literalmente estar quemado, debido además a las condiciones de trabajo con poco tiempo por paciente, falta de medios, burocracia que impide que la administración atienda sus demandas, etc. Esto lleva a la insatisfacción laboral y a tener problemas de todo tipo. En el sector bancario y en la enseñanza ya se ha comenzado a tener también este síndrome.

También la jubilación anticipada y las prejubilaciones pueden convertirse en un foco de tensión psicológica que hace a las personas más susceptibles a las enfermedades cardiovasculares. Baja autoestima, aislamiento social, estrés y ansiedad son algunos síntomas asociados a esta etapa, según el estudio que realizó el psiquiatra José Antonio Flórez catedrático de la Facultad de Medicina de Oviedo (citado por Ebrí B, 2002), recomendaba programas psicoterapéuticos individualizados para cada paciente, dando apoyo también a las familias, así como que la persona se fuera mentalizando para cuando le tocara este cambio de vida. Después de una primera etapa que puede prolongarse desde unos meses hasta dos o tres años, donde predominan sentimientos de euforia, grandes dosis de ilusión, hiperactividad y auto-

estima exagerada, la persona pasa a una segunda etapa donde disminuye la autoestima, predominan los sentimientos depresivos, la persona puede volverse hipomaniaca, apática, con aislamiento social y dificultades para afrontar la jubilación con cambios a nivel afectivo y de comportamiento, problemas con la familia y dificultad en las relaciones sociales. Así mismo experimentan somatizaciones como cefaleas, trastornos gastrointestinales, trastornos del sueño etc. El perfil del prejubilado es el de una persona joven de entre 55 y 59 años, casada, con estudios primarios y vida laboral muy activa.

Existe una ansiedad debida a la preocupación por su salud que puede estresar a la población mayor ya jubilada. Este colectivo suele aquejar dolores óseos, insomnio, parestesias y cefaleas, según un estudio del Clínico San Carlos, de Madrid, sobre el envejecimiento de la población española. Un 14% del colectivo estudiado (trescientas personas) fumaba y el 21% bebía más de 80 gramos al día. Recomiendan estar preparado psicológicamente para cuando llegue este momento, y practicar ejercicio físico, así como fomentar las relaciones sociales con amigos y familiares. **Hoy por hoy el ejercicio y la dieta, y para algunos el consumo de suplementos vitamínicos al iniciar la tercera edad o antes son los únicos factores que frenan el envejecimiento** (Johnson KA et al, 2002; Fletcher RH et al, 2002). Ya alrededor de los cincuenta años, si antes no se ha hecho, hay que atender a estos aspectos para evitar el deterioro de la edad geriátrica.

Según una investigación que se presentó en la LIII Reunión Anual de la Academia Americana de Neurología, celebrada en Filadelfia, **las mujeres que caminan regularmente tienen menor tendencia a sufrir pérdida de la memoria y otros deterioros de la función mental que se asocian al envejecimiento** que aquellas que no lo hacen regularmente. El grupo activo caminaba alrededor de 28 kilómetros a la semana. El mensaje positivo del estudio es que incluso caminar un poco es bueno para la salud mental. Llevar a cabo actividades físicas moderadas como jugar al tenis, nadar o montar en bicicleta también pueden reducir el deterioro cognitivo.

En un estudio realizado en la Universidad de Leyden, en Holanda, se ha comprobado como las mujeres ancianas, tienen mejores habilidades mentales que los hombres de su edad, incluso después de tomar en consideración la educación y otros factores que afectan a la mente. A los 85 años las mujeres realizan mejor las pruebas de agilidad mental, y las probabilidades de tener buena memoria eran un 80% más elevadas que en los hombres.

La periodontitis, es considerada un factor menor de riesgo cardiovascular. Se inicia con una infección ante el biofilm microbiano, seguido por una destrucción tisular mediada por leucocitos hiperactivados o cebados y la red de citocinas, eicosanoides, y metaloproteinasas de matriz (MMPs) que causan una clínica y significativa destrucción de hueso y tejidos conectivos. La acumulación bacteriana en los dientes es determinante para el inicio y progresión de la periodontitis (Lyons T, 1980,1982, 1983). Aunque las bacterias son esenciales para el inicio de la periodontitis, la gravedad de la enfermedad y respuesta al tratamiento es el resultado de factores modificadores (tabaquismo), contribuyentes (diabetes) o predisponentes (carga genética). **Múltiples estudios han demostrado que los factores genéticos son responsables de más del 50% de las diferencias en el tipo y la severidad de las enfermedades periodontales.** El primer informe de la asociación con las variantes de genes específicos implicados fue el grupo de genes para interleucina (IL-1), pero existen al menos otros 12 factores genéticos identificados que también pueden predisponer al desarrollo de una periodontitis. La investigación genómica y proteómica ha demostrado recientemente que la susceptibilidad se debe a múltiples polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en la región no codificante del cromosoma 9p21 para la periodontitis agresiva, y que puede compartir un gen con la enfermedad coronaria, lo que sugiere que los mecanismos patogénicos inflamatorios cuando son comunes, pueden contribuir en la aparición y progresión de ambas enfermedades (Zerón A, 2015).

La presencia de inflamación sistémica está íntimamente ligada al desarrollo de la aterosclerosis, siendo uno de los principales agentes causales de la patogenia. Por ello, la determinación de la presencia de inflamación sistémica se ha convertido en un elemento importante de la estratificación del riesgo. Uno de los métodos más simples y sensibles es la determinación de los niveles de proteína C Reactiva (PCR). Esta es una proteína de la fase aguda sintetizada primariamente en el hígado, producida al final de las cascadas de diferentes procesos inflamatorios. En el caso de la aterosclerosis, se sintetiza por las células endoteliales dañadas, y los niveles de PCR en sangre guardan relación con el riesgo de infarto de miocardio, evento vascular cerebral, enfermedad arterial periférica o fallecimiento cardíaco repentino, incluso en individuos en buena salud aparente. Aunque todavía no hay evidencia directa de que la reducción de los niveles de PCR reduce el riesgo cardiovascular, dejar de fumar, la pérdida

de peso y el ejercicio reducen los niveles de PCR; así mismo, el tratamiento con estatinas también reducen PCR.

Las Infecciones crónicas por *Chlamydia pneumoniae* están también relacionadas con el proceso aterosclerótico.

Muchos estudios clínicos muestran una fuerte asociación entre los niveles séricos de homocisteína y la enfermedad cardiovascular, ictus y trombosis venosa. Una disminución en la ingestión de folato y vitamina B12 puede producir niveles elevados de homocisteína en Homocisteinemia. Una disminución en la ingestión de folato y vitamina B12 puede reducir niveles elevados de homocisteína en sangre. La homocistinuria es una enfermedad genética rara que cursa con elevados niveles séricos de homocisteína en recién nacidos y en enfermedad vascular prematura.

La Lipoproteína (a), es una forma alterada de LDL que contiene un fragmento de la apolipoproteína B-100 de la LDL unida a la apolipoproteína A. Los niveles de lipoproteína (a) están asociados con riesgo coronario y cerebrovascular, independientemente de los niveles totales de colesterol o LDL.

Los factores de riesgo cardiovascular comentados conducen la mayoría hacia la ateromatosis. Se ha relacionado la graduación de las lesiones ateroscleróticas con muchos factores, como niveles elevados de triglicéridos, estrés oxidativo, aumento del fibrinógeno, aumento de lipoproteína (a) e hipertrofia ventricular. Nuevos factores de riesgo para enfermedad arterial periférica han sido recientemente propuestos, como elevadas concentraciones de homocisteína, infecciones crónicas e infecciones relacionadas con biomarcadores como la Proteína C Reactiva.

La cardiopatía isquémica continua siendo la primera causa individual de muerte en varones y la tercera en mujeres, siendo la causa del 10% del total de muertes producidas en 1997, respectivamente (Villar Alvarez F et al, 2003; Martínez de Aragón MU et al, 2000; Marrugat J, Elosua R et al, 2002). La incidencia de infarto de miocardio (IAM), número de casos nuevos/100.000 habitantes y año en la población española de 35 a 64 años es de las más bajas del mundo y parece estar estabilizada en los últimos quince años (Pérez G, Pena A et al, 1998; Tunstall Pedoe H et al, 1999). La mayoría de muertes se producen después de los 64 años.

La ateromatosis es la principal causa de morbimortalidad en los diabéticos. Su riesgo relativo de enfermedad cardiovascular es mayor en la mujer diabética que en el varón, con cerca de 10.000 defunciones por año. Supone la sexta causa de muerte en España (42,6% de todas las defunciones) según el Instituto Nacional de Estadística en el 2002. Nosotros también en ambos sexos la hemos encontrado asociada a un mayor riesgo cardiovascular y afectación de órganos diana (Ebrí B et al, 2006).

La cardiopatía isquémica se encuentra íntimamente relacionada con otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaco, sedentarismo e hipertensión arterial. En los varones a estos factores, se les puede atribuir aproximadamente la mitad de las muertes coronarias en los años noventa. **En las mujeres, son el sedentarismo, la hipertensión y la hipercolesterolemia, los tres factores que provocan una mayor carga coronaria** (Banegas JR et al, 2002).

En el Estudio Ibérica los pacientes con infarto de miocardio presentaban en el momento del ingreso hospitalario una prevalencia de hipertensión del 46%, tabaquismo 43%, dislipemia 39% y de diabetes del 18%. El 32% tenían dos o más factores de riesgo, y solo un 18% no presentaban estos factores de riesgo (Fiol M et al, 2002). En otros estudios donde se evaluó el perfil de infarto de miocardio en adultos jóvenes entre 24 y 40 años, se encontró que el 75% presentaban tensión emocional por personalidad de tipo A, el 71% tabaquismo, 42% hipertensión arterial sistémica, 25% diabetes mellitus, 25% hiperlipemia y el 20% obesidad. Un 24% no presentaban factor de riesgo alguno conocido. Se evidencia en consecuencia un sumatorio de factores de riesgo conocidos.

La diapositiva nº 17 representa de forma esquemática la oxidación lipídica en la iniciación y progresión de la aterosclerosis. **La diapositiva nº 18** muestra en esquema la formación de una placa de ateroma evidenciando los cambios fisiopatológicos que se producen por el depósito de lipoproteínas y fagocitosis macrofagocitaria dando lugar a células espumosas, acumulo plaquetario y proliferación de células musculares de tipo liso. **La diapositiva nº 19**, muestra una lesión aterosclerótica muy avanzada, evidenciando la necrosis y calcificación del núcleo de la placa fibrosa, ruptura de la íntima, hemorragias con formación de trombosis oclusiva de la luz del vaso. Al llegar aproximadamente al 85% de reducción de la luz puede aparecer la clínica si esta luz se reduce más a consecuencia de un espasmo o trombosis.

CAPÍTULO II

Factores de riesgo cardiovascular modificables por medidas higiénico dietéticas

El hombre tiene la edad de sus arterias
(Tomás Sidenham)

(Diapositivas nº 20 a 28)

La diapositiva nº 20 reseña que el 40% de las muertes que se producen al año en el mundo son desencadenadas por 10 factores de riesgo evitables. Cifras que pueden aumentar a menos que los Gobiernos ejerzan políticas activas, según el informe de la OMS. La esperanza de vida podría aumentarse de cinco a diez años si se efectuaran correctas medidas higiénico dietéticas a nivel universal. La diapositiva nº 21, detalla factores de riesgo general evitables en Países Desarrollados con el porcentaje de años perdidos de vida saludable. Por orden decreciente de este porcentaje tenemos el tabaquismo, la hipertensión arterial, alcoholismo, hipercolesterolemia, sobrepeso, bajo consumo de fruta/verduras, inactividad física, drogas, sexo inseguro y déficit de hierro.

Las diapositivas números 22 a 24, muestran según la OMS y FAO, las evidencias: convincente, probable, posible e insuficiente, de estilos de vida (medidas higiénico dietéticas) que hacen disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Diet, Nutrition, and the prevention of Chronic Diseases, 2002).

Son evidencias convincentes que disminuyen el riesgo: la actividad física regular, los aceites omega 3, ácido linoleico, la ingestión de frutas y verduras, potasio, y la ingestión baja-moderada de alcohol.

Son evidencias probables: el consumo de ácido linoleico, ácido oleico, fibra insoluble, cereales integrales, frutos secos sin sal, estanoles/esteroles vegetales, folatos, vitaminas C y D.

Son evidencias posibles: el consumo de flavonoides y productos de la soja.

Insuficiente evidencia: el calcio y magnesio.

La diapositiva nº 25, expone el plan de intervención en pacientes fumadores a efectos de dejar el hábito (Manley M, Epps RP et al, 1991).

La diapositiva nº 26, muestra la disminución del riesgo de cardiopatía isquémica en ex-fumadores (Hammond CE, Garfinkel L, 1969).

A lo largo del desarrollo de este tratado, al comentar la Dieta Mediterránea y la exposición de los diferentes nutrientes, expondremos sus propiedades a efectos de disminuir el riesgo de Enfermedades Cardiovasculares, desarrollando también el llamado: “Marco Biológico de la Salud” (Ver diapositiva nº 1). Adelantamos no obstante ahora, y según La Sociedad Española de Diabetes, algunas recomendaciones dietéticas para mantener un estilo de vida saludable y reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, y ayudar a las personas con diabetes tipo 1 a tener mayor control glucémico: Comer al menos tres porciones de verdura cada día, incluyendo verduras de hoja verde. Tomar tres porciones de fruta fresca al día. Beber agua, café o té sin azúcar en lugar de bebidas azucaradas. Para el tentempié elegir yogurt sin azúcar, una

pieza de fruta y/o nueces. Tomar cereales integrales en lugar de arroz o pan blanco. Elegir piezas de carne blanca magra, ave o pescado en lugar de carne roja. Elegir grasas no saturadas (aceite de oliva o girasol) en lugar de grasas saturadas (mantequilla, grasa animal o aceite de coco o de palma). Limitar el consumo de alcohol. Elegir mantequilla de cacahuete en lugar de crema de chocolate o mermelada.

Desarrollaremos seguidamente medidas higiénicas como son: el ejercicio frente a la inactividad, sedentarismo y sobrepeso/obesidad; la relajación (métodos) frente al estrés, ansiedad por diferentes causas ya comentadas; motivación psicológica y otras técnicas frente a la depresión u otras enfermedades psíquicas. Así mismo en estas entidades, sobre todo en el estrés, depresión, y para algunos autores (Sara-Jayne Long et al, 2013; Fletcher RH, Fairfield KM, 2002) son necesarios suplementos nutricionales del tipo de micronutrientes (vitaminas, minerales, oligoelementos y determinados aminoácidos) ya que se evidencian carencias latentes. El estudio de estos micronutrientes los iremos desarrollando así mismo en el desarrollo de esta obra.

El ejercicio regular combate el sedentarismo, la obesidad y Dislipemias. Debe de ser fomentado ya durante la infancia y practicarlo de forma regular. El ejercicio reduce el riesgo de desarrollo de dislipemia en los niños. Los niños entre los 3 y los 14 años suele realizar actividades deportivas pero esporádicas, siendo precisamente esos niños los más propensos a desarrollar sobrepeso, obesidad o colesterol alto, respecto a los que hacen ejercicio regularmente. Estos niños necesitan una aportación suplementaria de calorías y una dieta rica en alimentos con calcio, además de una buena hidratación para mejorar el desarrollo óseo. Las incorrecciones en su alimentación son similares al del resto de población: ligero sobreconsumo de proteínas, exceso de grasas y déficit de hidratos de carbono. El abandono de la dieta mediterránea y la proliferación de comidas rápidas y bollería, además del hábito de ver la televisión de forma abusiva más de dos horas diarias, así como las horas empleadas en videojuegos, internet contribuyen al sobrepeso y obesidad en la infancia. El aporte lipídico no debe de superar el 35% de las calorías totales, mientras que los ácidos grasos saturados no deben de exceder el 10% igual que los poliinsaturados. Las calorías deben de ser las adecuadas para mantener el crecimiento.

Añadimos seguidamente unos comentarios efectuados por Pedro Manonelles, Presidente de la Federación Española de Medicina del Deporte (Femede) a Diario Médico sobre la prevención del sedentarismo (Isabel Gallardo Ponce | Madrid. 31/10/2016): “Los adultos, según los expertos, a efectos de prevenir el sedentarismo, el sobrepeso y la obesidad, tendrían que caminar con frecuencia todos los días, evitando la fatiga, sobre todo las personas de edad. El concepto que hay que tener en cuenta es que la gente debe moverse de acuerdo a sus posibilidades y al gusto de cada uno”. Las actividades domésticas como no coger el ascensor y subir andando y transportar objetos de poco volumen por la casa son otras recomendaciones para que los ancianos lleven a cabo (Manonelles P, 2016). La OMS establece ese movimiento saludable en 150 minutos semanales de actividad de moderada a vigorosa. Alcanzar la dosis dependerá del objetivo que se busque.

Así mismo, Margarita Pérez profesora de Fisiología del Ejercicio de la Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud de la Universidad Europea, añade a este respecto: “Si se quieren reducir todas las causas de mortalidad basta con hacer un poco de ejercicio, con una dosis mínima de una hora semanal. Si se quiere sin embargo, reducir o prevenir la diabetes y obtener una mejor función del sistema endocrino sería necesario realizar algo más de dos horas, pero si lo que se busca es reducir la enfermedad cardiovascular se aconsejan 3 horas y para reducir el riesgo de cáncer debería ascender a 6 ó 7 horas semanales. La actividad deportiva destinada a la salud debe suponer un gasto energético de, al menos, 1.000 kcal por semana. El inicio debe incluir introducir cambios en el estilo de vida, donde adoptar una alimentación saludable tiene una importancia radical, y procurar no pasar más de 2 horas seguidas sentado, además de buscar consejo de un profesional”. Si el debate se centra en: “¿es mejor ser activo ligero moderado o ser sedentario y hacer picos de ejercicio?” afirma que “es difícil responder, quizá lo ideal es combinar ambas prácticas.

La OMS aconseja la actividad física puntualizando diez puntos (Diario Médico del 31 de Octubre al 6 de Noviembre de 2016, p. 3):

- **La inactividad física es el cuarto factor de riesgo de mortalidad global. El 6% de las muertes se atribuyen a inactividad física y se asocia con el 21-25% de los tumores de colon y de mama, el 27% de diabetes y el 30% de cardiopatía isquémica.**

- La actividad física regular mejora la forma muscular y cardiorrespiratoria, la salud ósea y funcional, reduce las tasas de enfermedad coronaria, hipertensión, ictus, diabetes, cáncer de mama y colon, de depresión, de caídas y fracturas y ayuda a mantener el peso.
- No hay que confundir actividad física con deporte. La actividad física es cualquier movimiento corporal que utiliza energía.
- Tanto la actividad física moderada como vigorosa producen beneficios para la salud.
- Hay que realizar al menos 60 minutos de actividad física moderada o vigorosa al día entre los 5 y los 17 años. Aumentar el tiempo produce beneficios adicionales.
- Los adultos de entre 18 y 64 años deberían realizar al menos 150 minutos de actividad física moderadamente intensa semanal o, al menos, 75 minutos de actividad vigorosa o una combinación equivalente de actividad moderada y vigorosa. Para obtener un beneficio cardiovascular, cualquier actividad debe tener por lo menos 10 minutos de duración.
- En mayores de 65 años la recomendación es igual al resto de los adultos. Aquellos con problemas de movilidad deberían realizar actividad física tres veces a la semana para mejorar el equilibrio y prevenir las caídas. Si no se pueden cumplir las recomendaciones, se debe ser lo más activo que se pueda.
- Las recomendaciones se dirigen a los adultos sanos, con enfermedades crónicas o discapacidad.
- Hacer un poco de actividad física es mejor que no hacer ninguna. Las personas inactivas deberían comenzar con pequeñas cantidades y aumentar gradualmente la duración, la frecuencia y la intensidad. En embarazo, parto y tras un evento cardiovascular se debe realizar con supervisión médica.
- Las políticas urbanas y medioambientales tienen un potencial inmenso para elevar los niveles de actividad física y deben garantizar un transporte activo accesible, fomentar la actividad física en colegios y entornos laborales.

Durante el invierno hay que salir a la calle con ropa de abrigo y aprovechar las primeras horas de la tarde que son las más cálidas. Llegado el verano evitar las horas centrales. También se debe beber mucho líquido entre 2 y 3 litros al día y cada quince minutos si se está realizando ejercicio.

Todas estas medidas deben de estar complementadas con una correcta alimentación de micronutrientes, cuestión que iremos abordando en los capítulos siguientes, abordando también los requerimientos calóricos de macronutrientes en las diferentes etapas de la vida, desde la niñez hasta las edades geriátricas.

El ejercicio aeróbico debe de ser completado desde los 35 años con ejercicios de fuerza, y de este modo compensar así la pérdida de masa muscular, preservándose así la salud musculoesquelética. **Se ha demostrado que los mayores de 65 años pueden recuperar su fuerza, después de participar en un programa de entrenamiento de fuerza muscular.** Pueden lograr los mismos niveles de fuerza que alguien veinte años más joven. El estudio realizado por el Centro de Investigación del Deporte de Navarra, ha comprobado que las mejoras se producen principalmente durante las primeras ocho semanas.

Diversos estudios revelan como pasear 30 minutos diarios reduce el riesgo de ictus en las mujeres. Retomar la práctica de algún ejercicio físico tras un período o vida sedentaria también reduce el riesgo de accidentes cerebrovasculares. El estudio se realizó en un total de 72.488 mujeres incluidas en el Estudio sobre Salud de Enfermeras de Estados Unidos. Las edades estaban comprendidas entre los 40 y los 65 años. Es de destacar, como caminar ofrece los mismos efectos preventivos ante el ictus que un ejercicio físico más intenso (Citado por Ebrí B, 2002). **En otro estudio, se confirma los beneficios que para la salud tiene el caminar aunque sea una vez a la semana en la prevención de enfermedades cardíacas.** Se analizaron los hábitos de casi 40.000 mujeres mayores de 45 años (Citado por Ebrí B, 2002). Además el ejercicio moderado tras una dieta evita volver a ganar peso. El ejercicio durante la pérdida de peso mantiene el ritmo de oxidación de las grasas.

El entrenamiento físico mejora la suplencia de oxígeno al miocardio con una reducción concomitante del tono simpático y la liberación de catecolaminas reduciéndose, por lo tanto, el riesgo de fibrilación ventricular (muerte súbita) en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (León AS et al, 1987). **El ejercicio reduce la incidencia de hipertensión arterial** (Blair SN et al, 1984). En hipertensión moderada, la actividad física a corto término disminuye la pre-

sión sanguínea durante 8 a 12 horas post ejercicio. También, quienes realizaron de 150 a 200 minutos bajaron 7,5 kg y quienes realizaron menos de 150 min por semana bajaron 3,5 kg concluyéndose que el ejercicio ayuda a disminuir de peso con un mínimo de 150 min de ejercicio por semana (Jakicic JM et al, 1999).

Mientras que la realización de una actividad física de forma aguda puede producir efectos potencialmente desfavorables sobre la salud cardiovascular con aumento de la producción de radicales libres oxidantes, oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (colesterol malo) y tendencia a la hipercoagulabilidad, la práctica regular de actividad física parece que aumenta la actividad de los sistemas antioxidantes endógenos, disminuye la susceptibilidad del colesterol LDL (malo) a la oxidación, disminuye la hipercoagulabilidad, aumenta la fibrinólisis y el diámetro de la luz vascular y su capacidad de vasodilatación. **Por tanto a nivel de salud pública se debe de recomendar la práctica regular de actividad física tanto en la prevención primaria como secundaria de las enfermedades cardiovasculares** (Codina O et al, 1999).

El golf es de los deportes más aconsejables para la tercera edad, así como la tradicional petanca. Su práctica es aconsejable para reducir los efectos de los factores de riesgo cardiovascular, ya que aunque no es especialmente intenso, sí se lleva a cabo una actividad física continuada que puede llegar a suponer recorridos de siete kilómetros y ejercicios muy diversos. Puede practicarse a cualquier edad, y no se necesitan pruebas de esfuerzo o exámenes previos.

El ejercicio aeróbico mejora la función endotelial (Meredith IT et al, 1993) la cual está alterada en la arteriosclerosis y demás factores de riesgo cardiovascular (**Ver diapositiva nº 27**). Los efectos del ejercicio a corto plazo incluyen hipercoagulabilidad. El ejercicio a largo plazo reduce la agregación y adhesión plaquetaria, el fibrinógeno, factor VIIIc, Von Willebrand, factor VIIC y complejo trombina, antitrombina 3 y prolonga el tiempo parcial de tromboplastina (Wang JS et al, 1995). Así mismo, disminuye factores anticoagulantes como el plasminógeno, antígeno activador tisular del plasminógeno y complejo alfa plasmina (Suzuki T et al, 1992).

Los beneficios del ejercicio físico moderado son evidentes en las personas mayores (Aparicio García-Molina VA et al, 2010).

Según un estudio realizado en la Universidad de Maastricht, en Holanda, es más recomendable para quemar calorías un ejercicio moderado y prolongado como el footing, bicicleta o caminar que otro intenso y breve. Este ejercicio moderado se recomienda también para aquellas personas que han seguido una dieta de adelgazamiento y quieren evitar ganar peso como consecuencia de los cambios metabólicos.

Los adultos que sufren problemas crónicos de salud como hipertensión o enfermedades cardíacas pueden reducir su riesgo de muerte a corto plazo mediante el ejercicio físico realizado con una frecuencia mínima de 30 minutos semanales, según los resultados de un estudio de la Health Partners Foundation de Minesota, en Estados Unidos.

El descanso o reposo mental tanto físico como mental ante el estrés, se revela como muy importante para la salud general del individuo. Las llamadas enfermedades generales necesitan este reposo. No se puede pedir al cuerpo lo que en ese momento de enfermedad no puede dar. El reposo será en ocasiones en cama, aunque éste no es forzoso en todas las ocasiones. Los ejercicios de relajación, tanto el método escandinavo de adiestramiento autógeno o relajación progresiva corporal que se va adquiriendo cuando el cuerpo va siguiendo órdenes mentales que el paciente va dando a su cuerpo, o por la música, o a través incluso de cassetts de relajación o métodos audiovisuales etc, pueden ayudar. **El método de "Control Cerebral y Emocional" de Narciso de Irala, puede ayudar en el caso de estrés y sobre todo de obsesiones.** Se basa en ser receptivo sin pensar activamente en las sensaciones que entran por nuestros sentidos, especialmente las visuales, auditivas y táctiles. Ello produce relajación mental y un estado de pacificación que desaloja de nuestra mente los agobios. Claro está que el método requiere un tiempo de aprendizaje y sobre todo de seguimiento. Y es que la relajación favorece los mecanismos de autocuración del individuo beneficiando el descanso y la estructuración funcional y orgánica tanto de los tejidos corporales como de la mente.

El Método de Entrenamiento Autógeno de Schultz, técnica de relajación y meditación guiada está también indicado en estrés.

Perteneciente al Campo de la Psicoimmunoneuroendocrinología, técnicas de visualización mental después de entrar en relajación muscular tras control de la respiración, repitiéndose el sujeto afirmaciones positivas respecto a su salud o estado general en presente,

tienen también su indicación, no solo en la ansiedad, estrés, sino en depresión (Citados por Ebrí B, 2015). Así mismo el propio Método Silva de Control Mental en Ritmo Alfa Cerebral. Y es que al entrar en este ritmo alfa, entrando en relajación y realizando inspiraciones y espiraciones profundas, cerrados los ojos, comienzan a aparecer imágenes, que el sujeto puede dirigir, realizando afirmaciones positivas, y entonces la “energía sigue al pensamiento”, y estas imágenes benéficas que aparecen en la mente y que el sujeto dirige, se ha comprobado estimulan la inmunidad, estableciéndose conexiones neuroendocrinas con ésta. Es una manera de lucha contra el cancer.

Según un John Jenkins, de la Royal Society of Medicine de Inglaterra (Citado por Ebrí B, 2002), la música de Mozart puede hacer reducir los ataques epilépticos y mejorar la comprensión espacial y el razonamiento temporo-espacial. Es una música relajante, como la de la sonata para dos pianos K488, y que gracias a su alto grado de periodicidad resuena a largo plazo en el cerebro, y es esa resonancia la que reduce la actividad epileptógena. Los niños que habían tocado melodías sencillas, entre ellas alguna partitura de Mozart, sacaban más puntuación en los tests espacio-temporales que los niños que se habían dedicado a trabajar con ordenadores. La música, el timbre, la melodía se procesan en el hemisferio derecho, mientras que el ritmo y el tono se procesan en el izquierdo. En otras enfermedades neurológicas, como en las parálisis cerebrales en niños se aprecian también mejoras en la psicomotricidad. **En pacientes con ansiedad en general, se recomiendan así mismo prácticas de ejercicios de relajación, con música y deporte aeróbico.**

El ejercicio es muy necesario también en el paciente estresado. La prescripción del ejercicio es aplicable en general, para todas las personas válidas. El deporte disminuye la ansiedad, la tensión emocional y la agresividad. También favorece la capacidad afectiva del individuo y su autoestima.

En la Depresión (independientemente de la utilización de micronutrientes en suplementos para su prevención y tratamiento, ya que hay carencias latentes, y que detallaremos en el apartado correspondiente) **el ejercicio aeróbico hace efecto más rápidamente que los medicamentos para sobreponerse a la depresión**, según un estudio realizado en la Universidad Libre de Berlín (Citado por Ebrí B, 2002). El ejercicio consistía en caminar unos 30 minutos diarios, alternando tres minutos de actividad intensa con otros tres de caminata moderada. Al cabo de seis días, un 50% se encontraban menos deprimidos incluidos aquellos pacientes en los que los fármacos habían fracasado. En general la depresión descendió en un tercio de los pacientes. Es interesante conseguir una mayor comprensión de la enfermedad por parte del paciente, así como de su familia. De esta forma se ayuda a los médicos a identificar el trastorno con más facilidad y a poner remedio. **Es necesario recordar que los médicos de asistencia primaria ven 10 veces más enfermos depresivos que los psiquiatras.** Aquellos deben de derivar al especialista, únicamente al paciente que no está respondiendo bien al tratamiento. Pocos pacientes entienden lo que es la depresión, ya que la información que tienen y su propia conciencia de encontrarse enfermos son escasas. Los pacientes no sólo sufren por su propia depresión sino por la incompreensión de la gente que les rodea. Los profesionales de la Medicina, necesitan más tiempo para hablar con el enfermo, y explicarle que esta enfermedad requiere un tratamiento que necesita también del seguimiento y apoyo de la familia.

Dentro de las normas generales higiénicas, destacamos además la importancia de motivar a nuestro paciente para que se responsabilice activamente de su salud e intensifique sus deseos de vivir, recordando la llamada “**Logoterapia**” del psiquiatra Víctor Frankl: “**Si motivas a un paciente para vivir, éste lo encontrará en el cómo de cada día, aunque éste sea difícil**” frase inspirada en Nietzsche. La logoterapia “Tercera Rama de la Psiquiatría” fue aplicada, por ejemplo, a nuestro premio Nobel Severo Ochoa, cuando fue tratado por un psiquiatra valenciano a la muerte de su mujer (Cita de Ebrí B, 2015).

También la Risoterapia se está difundiendo por diferentes hospitales del mundo. El Espíritu de Patch Adams sigue hoy vivo y se está propagando más allá de Estados Unidos donde surgió, ya hace casi 20 años, cuando la directora de un hospital, cuyo hermano había muerto de cáncer solicitó al “Big Apple Circus” que le enviara un payaso a su centro. Ese fue el germen de una asociación de payasos integrada por 46 miembros y presente en 9 estados. La “Clown Care Unit” que así se llama la asociación tiene como socio honorífico a Patch Adams, el médico que trató de llevar la alegría a los hospitales norteamericanos y que encarnó el actor Robín Williams en una película que lleva por título su nombre. El presidente de la asociación es Paul Newman. En esta asociación se formaron personas que luego se dispersaron por el mundo: Brasil, Ale-

mania, Holanda, Austria y Francia fueron alguno de sus destinos. En España existe la asociación catalana de “clowns” de hospital Pallapupas; Sonrisa Médica de Mallorca; Pupaclwn de Murcia; Payasospital de Valencia. Se busca federar su asociación. Estos payasos ayudan a hacer sonreír a los niños enfermos y se ha comprobado sobre todo su eficaz acción tanto en los quirófanos como en las UCIS donde ayudan a reducir la ansiedad y los temores de los pequeños.



La diapositiva nº 28, cierra este capítulo, parafraseando la cita de Tomas Sidenham, y que también citaba el insigne médico español Gregorio Marañón: “El hombre tiene la edad de sus arterias”

CAPÍTULO III

Nutrición y Cáncer-I Datos epidemiológicos Consideraciones dietéticas

(Diapositivas nº 29 a 32)

El último Informe emitido por la OMS (Sociedad Española de Oncología Médica: SEOM, 2014) comunicó que en 2012 los datos de Incidencia del cáncer en España eran de 215.534 casos (alrededor de dos terceras partes en pacientes de más de 65 años), con una mortalidad de 102.762 casos, (tres cuartas partes en estos pacientes). La predicción para 2015 era de 227.076 casos diagnosticados, con el resultado de 108.390 muertes por cáncer, con un crecimiento de nuevos casos que se producirán en mayor medida en la población de más de 65 años. Estimó también este informe, un aumento de hasta 22 millones anuales en las dos próximas décadas. Los cánceres con mayor índice de mortalidad son los de pulmón, estómago, hígado, colon y mama. En nuestro país, el cáncer es una de las principales causas de muerte. Las cifras de incidencia y mortalidad por cáncer previstas podrían disminuir notablemente, al menos en una tercera parte, si se concientia a la población de que sencillos cambios en el estilo de vida, pueden modificar los principales factores de riesgo de contraer la enfermedad: **una alimentación equilibrada y la práctica de ejercicio moderado diario, disminuyen el riesgo de sobrepeso y obesidad que constituye un importante factor de riesgo de contraer cáncer; así mismo el abandono de ciertos hábitos tóxicos como el propio tabaquismo, así como un consumo de alcohol excesivo, especialmente en la mujer en edades menopaúsicas, donde hay que contrarrestar la obesidad con un adecuado ejercicio.** Epidemiológicamente, son estos aspectos epigenéticos más importantes en la prevención del cáncer que el componente hereditario (un 5 a un 10%) de todos los cánceres, puesto que aunque se tenga una determinada mutación, no quiere decirse que se tenga que sufrir el cáncer inexorablemente.

Una correcta historia clínica tiene en definitiva que hacerse en un determinado paciente, ya que por ejemplo las hepatitis crónicas B y C pueden sufrir complicaciones de Hepatoma; enfermedades crónicas intestinales como la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, tienen más riesgo de cáncer de colon; profesionales que manejan asbesto, de mesoteliomas; papilomavirus sobre todo VPH-16 y 18 para el cáncer de cervix y orofaringe, etc... En cualquier caso, las medidas higiénicas en general, incluidas las dietéticas que comentaremos son imprescindibles en el manejo preventivo del cáncer.

El consumo diario de frutas, verduras y hortalizas, gracias a sus nutrientes y sustancias fitoquímicas, además de su riqueza en fibra, vitaminas, minerales y sustancias antioxidantes, posibilitan una menor probabilidad de desarrollar cáncer en las personas cuya alimentación es rica en ellas. La Dieta Mediterránea que describiremos más adelante ha sido reconocida por sus propiedades no solo protectoras cardiovasculares sino también oncológicas.

El porcentaje más alto de cáncer de pulmón y de vejiga se da entre la población fumadora (aparte de que el tabaquismo tiene también incidencia sobre otros cánceres) y el consumo ele-

vado de alcohol aumenta el riesgo de presentar cánceres de boca, garganta, esófago, hígado, mama, colon y recto. La buena alimentación, y por tanto, un buen estado de nutrición juegan un importante papel tanto en la prevención como en el tratamiento contra el cáncer. En prevención porque muchos nutrientes tienen acción quimiopreventiva, por su capacidad antioxidante que actúa contra el exceso de radicales libres que cada día generamos. Cuanto más pigmentados sean las frutas y las verduras mayor cantidad de antioxidantes tienen los vegetales: carotenoides, polifenoles (resveratrol de la uva, epigallocatequinas del té verde, curcumina...) licopenos... Estas sustancias, elementos fitoquímicos han demostrado en experimentación animal, disminuir la angiogénesis tumoral y aumentar la apoptosis. Los betaglucanos de ciertas setas, como en su momento abordaremos también poseen propiedades antitumorales e inmunomoduladoras. **La propia vitamina D es inmunomoduladora y preventiva en cáncer:** Como un esteroide neuroregulatorio potente, en su influencia epigenética, la vitamina D cubre más de 2.000 genes, cerca del 10% de todos los genes. También existen múltiples revisiones de estudios científicos que demuestran la efectividad de la vitamina D en la prevención y el tratamiento del cáncer. Su protección se ejerce de diferentes formas: Regulando la expresión genética; aumentando la autodestrucción de células mutadas precancerosas; haciendo que las células se vuelvan diferenciables (por lo general las células de cáncer carecen de diferenciación); reduciendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos de los ya existentes, que es un paso en la transición de los tumores que se vuelven cancerosos. **En paciente canceroso, los niveles de vitamina D deberían de estar entre los 70-100 ng/ml.** Miles de personas alrededor del mundo han aumentado su riesgo de cáncer debido a que sus niveles de vitamina D son demasiado bajos.

La vitamina C, antioxidante, se hace prooxidante dentro de la célula tumoral favoreciendo su apoptosis. La mejor forma de llegar la vitamina a la célula es administrarla por vía endovenosa en megadosis, en infusión breve (7,5 g) de dos a tres veces por semana, lográndose así niveles plasmáticos entre 350 y 400 mg/dl (dosis ortomoleculares). La vitamina C puede actuar como un citotóxico para la célula neoplásica. Es decir, ayuda a la eliminación de esta célula porque se convierte en peróxido de hidrógeno, el cual es un poderoso oxidante. Las células no cancerígenas neutralizan el peróxido de hidrógeno a través de las enzimas catalasas, pero las células cancerígenas al no tener catalasas, no pueden bloquear la acción pro oxidante del peróxido de hidrógeno en ellas. Es en ese momento que sufren lisis (rotura celular) mientras que las células normales se quedan aprovechando los efectos antioxidantes de esta interesante vitamina. Otros efectos de la vitamina C como agente anticancerígeno son porque previene la formación de sustancias cancerígenas; impide los daños del material genético (ADN) provocado por los radicales libres; evita la actividad cancerígena de los virus y los genes; regula y refuerza la inmunidad y retarda el desarrollo de tumores (Instituto Nacional del Cáncer de USA).

Los Omega 3, ácidos grasos polinsaturados, poseen una acción antiinflamatoria sobre el ácido araquidónico que favorece el entorno tumoral. Componentes de las membranas celulares, los Omega 3, dificultan la progresión linfática de los cánceres, frenando las metástasis. Hacen sinergia con las sustancias antioxidantes favoreciendo la apoptosis de las células cancerígenas (Varney ME et al, 2009; 2010; Fahrman JF et al, 2012; Akinsete JA et al, 2012; 2013; De Carlo F et al, 2013). Tíoles como los glicosinatos (crucíferas, brócoli) y sus productos de biotransformación como el sulforafano, con inducción de enzimas de fase II hepática, y acción antiinflamatoria, poseen una acción preventiva del cáncer, en general especialmente pulmonar en fumadores. El IP6 (Hexafosfato de Inositol) más Inositol, nutrientes naturales procedentes de los granos de cereales integrales y leguminosas, poseen una acción antiinflamatoria, antioxidante y protectora de las células, regulando su crecimiento y favoreciendo una división celular sana, con disminución de la proliferación celular, antiangiogénica y aumento de la apoptosis, siendo útil tanto en la prevención como en el tratamiento del cáncer, además tener una acción antiosteopénica y preventiva de cálculos renales, al inhibir la cristalización de sales calcáreas (Shamsuddin AM, 1989; 1992; Delilieri et al, 2002; Vucenik et al, 2006). La lactoferrina en dosis de 5 a 10 g al día, captan el hierro que necesitan las células tumorales para crecer. la Creatina es útil como soporte en el enfermo canceroso, ya que éste pierde en su caquexia, masa muscular, siendo la creatina potenciador del músculo (de 3 a 5 g diarios). Conviene con su consumo, una correcta ingestión hídrica.

Todos estos aspectos, que hemos citado ahora a propósito del cáncer, serán a su vez comentados al abordar los agentes antioxidantes-antiinflamatorios y “antiaging” (antienvejecimiento).

El tabaquismo, alcohol, estrés, contaminación atmosférica, la exposición sin protección a los rayos ultravioleta y la ingesta excesiva de algunas sustancias químicas usadas para procesar alimentos, el estrés y las infecciones repetidas, estimulan la producción excesiva de radicales libres, que en exceso causan daño a las células, dañando el ADN y favoreciendo mutaciones cancerígenas. **La correcta alimentación fortalece el sistema inmunitario para la prevención del cáncer y para minimizar también en su caso, los efectos secundarios de los tratamientos radioterápicos y de quimioterapia.** Plantas medicinales, hongos bacterias probióticas, y nutrientes bioactivos, en forma de complementos nutricionales, desempeñan también una labor eficaz a este respecto. En la alimentación actual, no siempre es posible recibir todos los nutrientes necesarios y en cantidad adecuada para una correcta alimentación. Comidas rápidas y de mala calidad, “Fast Food”, procesamiento inadecuado de los alimentos producen una pérdida de nutrientes. Si a esto unimos, el tiempo y forma de almacenamiento de los vegetales, varios días antes de ser consumidos, dan lugar a una pérdida de nutrientes, como la propia vitamina C que disminuye sensiblemente tras días de almacenamiento. Un cocinado inadecuado también supone reducción de nutrientes, como ocurre con la pérdida de glucosinolatos tras un cocimiento excesivo del brócoli. Por todo ello y como se irá viendo en capítulos sucesivos, en determinadas situaciones, como ocurre en el enfermo oncológico son necesarios el consumo de determinados complementos nutricionales.

➤ **La diapositiva nº 29**, ofrece una variopinta muestra de vegetales saludables ricos en antioxidantes. **La diapositiva nº 30**, muestra como la ingestión excesiva o disminuida de ciertos nutrientes, tóxicos, puede condicionar la aparición de ciertos cánceres, y por el contrario, la ingestión de otros saludables como los ácidos grasos mono y poliinsaturados, se ha constatado, hacen disminuir el riesgo en los de mama, próstata y colon. **La diapositiva nº 31, vuelve a incidir como el consumo de ácidos grasos poliinsaturados tipo Omega 3 del pescado, y Monoinsaturados como el oleico del aceite de oliva, reducen el riesgo cardiovascular y oncológico.** Se incide también en que las Sociedades Occidentales incluyen muy poco pescado en la dieta. **La diapositiva nº 32**, muestra como disminuye la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón, a medida que transcurren los años en exfumadores.

El cáncer es una enfermedad es provocada por un grupo de células que proliferan sin control y se multiplican de manera autónoma, invadiendo a distancia otros tejidos. Ante este padecimiento, la alimentación es el factor más determinante para reducir las probabilidades de desarrollarlo. Muchos estudios han encontrado que la gente con cáncer tienen bajas cantidades de antioxidantes. En las vitaminas, minerales y alimentos enteros existen antioxidantes que previenen o neutralizan los radicales libres, protegiendo las células contra sus daños. Aunque en capítulos siguientes serán descritas las propiedades antioxidantes de los diversos nutrientes analizados, podemos adelantar aquí y de forma general algunos alimentos que los contienen para tenerlo en cuenta en la prevención de esta enfermedad (Informe sobre alimentos, nutrición, actividad física, y la prevención del cáncer, 2007. Red Global del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer):

- **Fibra:** Reduce el riesgo de cáncer de colon y mama. Se encuentra principalmente en casi todas las frutas y verduras, granos enteros, salvado de trigo, leguminosas (habas, lentejas, etc.).
- **Soja:** Es sabido que la mayoría de las mujeres orientales contraen con mucha menor frecuencia que las mujeres del resto del mundo, enfermedades como el cáncer de pulmón o de mama. También tienen menor riesgo de desarrollar tumores de ovario. Al bloquear los efectos de los estrógenos más fuertes, la genisteína entre otras muchas sustancias, reduce el riesgo de padecer cánceres relacionados con hormonas. Hay diversos alimentos que la contienen: tofu, sopa de miso, leche de soja, polvo de proteína de soja y yogur de soja.
- **Sulforafano** (isotiocianatos y glucosinolatos): Reducen el riesgo de cáncer de colon, mama, pulmón, próstata, vejiga, y estómago. Se encuentra principalmente en el brócoli, berro, col, coliflor y rábano.
- **Betacaroteno, vitamina C:** Conviene tomarlos en forma de frutas y verduras. Reducen el riesgo de cáncer de pulmón, estómago, mama y útero. Se encuentra principalmente en zanahorias, pimiento rojo, brócoli, espinaca, col, melón, naranja, mandarina, haba, maíz y yema de huevo.
- **Minerales:** Reducen el riesgo de cáncer y se encuentran en frutos cítricos, vegetales verdes, ajo, cebolla, leguminosas, nueces, granos enteros, germen de trigo, soja, pescados, mariscos, aves, carnes bajas en grasa, lácteos, huevo e hígado.

- **Arroz integral:** En Japón el arroz es objeto de numerosas investigaciones contra el cáncer. Retrasa su aparición.
- **Berenjena:** Todos los vegetales que tienen color morado contienen porciones importantes de antioxidantes y fitoquímicos. Contiene sustancias anticancerosas que parecen proteger a las células de las mutaciones que provoca el cáncer. Retrasan el envejecimiento de las células, por ese motivo son buenas para la memoria. Ayudan a eliminar sustancias tóxicas del hígado.
- **Los higos** tienen propiedades benéficas favoreciendo el tránsito intestinal, por ello se recomiendan como un predictor de cánceres relacionados al sistema digestivo.
- **Setas:** Reducen el riesgo de cáncer en general. Tienen esta propiedad debido a la presencia de los betaglucanos, una familia de compuestos que generan interferón natural, anticancerígeno.
- **Vino tinto:** Su consumo moderado, de una o dos copas al día, reduce el riesgo de cáncer de piel, mama y tiroides. Su exceso en general aumenta el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer.
- **Ácidos grasos Omega-3:** Tienen propiedades anti-inflamatorias. Reducen el riesgo de cáncer de mama, próstata, colon y piel. Se encuentran principalmente en pescados azules o grasos (atún, salmón, sardina, anguila, arenque, caballa, trucha, hipogloso y bacalao).
- **Uvas:** Las uvas con piel y semillas contienen antioxidantes como el resveratrol que bloquean los agentes cancerígenos y el crecimiento de los tumores. La uva roja posee un poder antioxidante muy fuerte. Tomar un poco de jugo de uva todos los días reduce el riesgo de que se formen coágulos que producen infartos, al igual que todas las frutas y vegetales morados que tienen betaína.
- **El Té verde** protege de muchos tipos de cánceres, incluidos los de estómago, vejiga y colon; contiene Epigallocatequinas (EGCG) un potente antioxidante que puede detener el daño a nivel genético y que, en estudios con animales, demostró limitar la formación de tumores.
- **Ajo:** Protege de varios tipos de cáncer, incluidos los de estómago, colon, boca y garganta. Conviene comerlo crudo a este respecto. **Los alimentos de la familia de la cebolla, puerros y chalotes,** producen beneficios similares.
- **Cereales de granos enteros:** Protegen de cáncer de mama y de colon. Los granos enteros son ricos en compuestos que se han relacionado con un menor riesgo de tener cáncer, citemos el salvado y la avena.
- **Yogurt:** Protegen de cáncer de mama y de colon. **Los probióticos,** bacterias beneficiosas que se encuentran en el yogurt aumentan el rendimiento del sistema inmunológico como el interferón.
- **Semillas de lino:** Protegen de cáncer de mama y colon. Contienen lignanos, estrógenos vegetales que pueden alterar el metabolismo de los estrógenos naturales y proteger contra el cáncer de mama. Además, estudios de laboratorio sugieren que algunos de sus componentes (los lignanos, los ácidos grasos omega-3 y la fibra) ayudarían a prevenir el cáncer de colon.
- **Salsa de tomate:** Protege de varios tipos de cáncer, incluido el de próstata. Contiene licopeno, un potente antioxidante. Los efectos son mucho mayores cuando los tomates se han cocinado (y se preparan, por ejemplo, en salsas) que cuando se comen crudos.
- **Las algas:** Son un alimento rico en vitaminas y minerales, suelen recomendarse como auxiliar en la eliminación de los efectos secundarios de la quimioterapia y radioterapia. Se le asocia con efectos fortalecedores del sistema inmunológico, ya que su consumo es muy alto en países que presentan baja incidencia de ciertos cánceres.
- **El aceite de oliva:** La composición del aceite de oliva ha mostrado ser efectiva en la disminución del riesgo de cáncer en la mucosa digestiva, debido a que ayuda a excretar la bilis y acelerar el tránsito intestinal, de este modo su ingesta constante y balanceada ayuda a prevenir el cáncer de colon.

Muchas frutas, especialmente las más pigmentadas, tienen vitaminas, minerales y fitonutrientes que tienen potentes propiedades antioxidantes, demostrando que pueden ayudar en la lucha contra el cáncer y las enfermedades del sistema inmunológico. Citemos algunas:

- **Frutas del Bosque:** Las grosellas, y los arándanos contienen un pigmento llamado antocianina, el cual tiene un efecto antioxidante.
- **Las bayas de Acai:** Estas bayas de color rojizo-púrpura tienen más capacidad antioxidante que otras bayas, como las moras, arándanos, frambuesas y fresas. Las antocianinas y fla-

vonoides, presentes en ellas tienen propiedades anti-inflamatorias y antiproliferativas: **la fresa en las líneas de leucemia y el cáncer de mama.**

- **Manzanas:** Poseen efectos beneficiosos no solo sobre el riesgo cardiovascular, asma y enfermedad de Alzheimer, sino en cáncer; los ácidos elágico y clorogénico han logrado bloquear la aparición de cáncer inducido experimentalmente en ratones (Li Y et al, 2012).
- **Aguate:** Según investigaciones los fitoquímicos del aguacate pueden inducir la detención del ciclo celular, inhibir el crecimiento e inducir la apoptosis en líneas celulares precancerosas y el cáncer.
- **Cítricos:** Se ha informado de que "los limonoides de los cítricos pueden tener potencial para la prevención del cáncer de mama estrógeno-sensible.
- **Bayas de Goji:** En algunos estudios se ha constatado en experimentación animal, en ratones, como su consumo inhiben el crecimiento de tumores de próstata.
- **Kiwi:** Las posibilidades de prevención del cáncer de kiwi tienen sus raíces en la Medicina China. Se ha descrito que tienen actividad contra las células del cáncer pulmonar y el estómago.
- **Granada:** Las granadas están creciendo con popularidad, y una de las razones puede ser su potencial en luchar contra el cáncer. Varios estudios sugieren que las granadas y su jugo pueden ayudar contra el cáncer de próstata, colon, mama y de piel. Una nueva revisión de la Universidad de Wisconsin señala que las granadas son ricas en antioxidantes y estudios demuestran su potencial en la lucha contra el cáncer.
- **Guanábana:** Esta fruta de un árbol de hoja perenne originaria de México, el Caribe y partes de América del Sur también se conoce como **graviola**. Guanábana ha demostrado su actividad anticancerígena contra varios tipos de la enfermedad, incluyendo páncreas y células de cáncer de mama (Sociedad Científica de San Fernando, Lima 2007). Sin embargo autores como Leven et al, 2011, advierten que su consumo puede estar ligado a la aparición de Síndromes de Parkinson atípicos, por sustancias cerosas como la anonicina que pueden comportarse como venenos neurotóxicos.

En resumen de todo lo dicho, y tanto para la prevención como si se tiene cáncer, no deben de faltar en el menú: frutas y vegetales, como un buen plato de ensalada de hojas verdes y prácticamente de todos los colores, así como frutas variadas: Los vegetales ayudan a la alcalinización, ya que en el terreno oncológico, como en el inflamatorio en general, predomina la acidosis tisular. Cereales y panes integrales. Consumo de jugos cien por cien naturales, no envasados por su riqueza en azúcares añadidos o edulcorantes. Respecto al consumo de proteínas, es mejor que las carnes rojas, ingerir carne de pollo, pavo o pescado. Consumo moderado de legumbres, frutos secos, como nueces, avellanas, almendras...Sustituir la leche de vaca por leches vegetales, como de almendras, avena, arroz e incluso soja, ésta última de no padecer un cáncer con dependencia hormonal. Es recomendable la realización de cinco comidas diarias, por lo tanto no olvidarse de tomar por ejemplo alguna porción de fruta a mitad de mañana y a la hora de la merienda, con algún fruto seco y leche vegetal, sin descuidar alguna rebanada de pan integral con aceite virgen extra de oliva. Limitar las bebidas con alcohol como el vino a uno-dos vasos diarios. Limitar el consumo de sal. Aconsejable además caminar todos los días por lo menos 30 minutos a buen paso y mantener el peso ideal, sin descuidar una correcta hidratación, efectuando una ingestión diaria de aproximadamente un litro y medio de agua poco mineralizada.

Como vemos estas medidas, son superponibles prácticamente a nuestra conocida y famosa Dieta Mediterránea, recientemente introducida ya en las Guías Americanas: (Gracias al "Proyecto Predimed"), llevado a cabo por el Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CiberObn), dependiente del Instituto de Salud Carlos III.

CAPÍTULO IV

Nutrición y Cáncer-II Consideraciones generales de interés

En este capítulo abordamos algunas cuestiones que consideramos pueden tener interés al realizar un enfoque dietético en el terreno oncológico, tanto a nivel preventivo como terapéutico. La mayoría de los procesos cancerosos no son de tipo genético hereditarios, solo una pequeña minoría lo son, de ahí que podamos actuar sobre ellos preventivamente, como factores teóricamente modificables, como lo son básicamente actuar sobre la obesidad, tabaquismo y la composición de la dieta, evitando aquellos factores que los estudios recientes nos van indicando como peligrosos.

1. ¿HAY QUE LIMITAR EL CONSUMO DE CARNES ROJAS?

Según la OMS tomar carne roja en cantidad de dos o más veces a la semana aumenta el riesgo de determinados cánceres como el de colon, mama, próstata y aun de páncreas (Xu JW et al, 2014), aún más si se trata de carne procesada como salchichas, chorizo, bacon... Estas carnes procesadas tienen un mayor contenido de grasas saturadas, en comparación con las carnes rojas frescas, las cuales usualmente se consumen después de retirarles la grasa visible. La proporción de grasa en las salchichas, por ejemplo, puede representar 50% o más de su peso. Su ingesta, también está correlacionada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad y aun de osteoporosis. Su ingestión modifica además la Microbiota y ello puede provocar multitud de trastornos. Es recomendable cuando se ingieran asociarlas al consumo de verduras como complemento y no tanto almidones como la patata. Así mismo, añadir hierbas como el orégano y el romero (ambas pueden ayudar también a controlar o inhibir el desarrollo de diabetes tipo 2: Allyson M. Bower et al), el tomillo, el eneldo, el perejil o la menta, curry, jengibre, ajo, frutas, verduras: espinacas, lechuga, borraja, zanahorias, pimientos rojos y verdes, apio, pepino champiñones, rábanos, brócoli o coliflor. Alimentos que aportan no solo sabor sino que son potencias de nutrientes verdaderos por su riqueza en vitaminas, fibra, fitoquímicos, antioxidantes y además controlar el peso.

Todo ello, son estupendas formas de aportar sabor y antioxidantes. Además, y de esta manera el consumo de verduras, hierbas, plantas, contrarrestan los posibles perjuicios de estas carnes. Por ejemplo, el curry es anticancerígeno, el jengibre aumenta el peristaltismo intestinal con lo que las toxinas están menos tiempo en contacto con el intestino, la alicina del ajo es antiséptica, etc. Cuando las carnes rojas como las salchichas y las hamburguesas se cocinan a altas temperaturas como en las barbacoas, se producen subproductos cancerígenos tales como las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, además la grasa que chorrea y cae sobre el carbón da lugar a un humo tóxico (rico en hidrocarburos aromáticos policíclicos). Por lo tanto, es preferible usar métodos de cocción que eviten las temperaturas altas por tiem-

po prolongado como frituras. Antes de cocinar las carnes a la parrilla es conveniente marinarlas previamente o cocinarlas parcialmente en el horno o microondas y completar su cocción en la barbacoa. Así se reduce el tiempo de exposición al calor intenso. (Viegas O et al). Puede hacerse el marinado con aceite de oliva virgen extra y las hierbas comentadas.

Igualmente, algunos compuestos específicos presentes en las carnes procesadas como los nitratos y nitritos, que se usan en los procesos de preservación también son considerados como cancerígenos, produciendo además un aumento de la resistencia insulínica. Lo mejor es no abusar de la barbacoa, pero si se añaden alimentos ricos en vitaminas (A, C, E...) puede contribuirse a que no se formen tanto estas aminas. Por ello, además de las hierbas comentadas, conviene añadir a las carnes: tomates, naranjas, arándanos, orejones, higos o ciruelas secas.

Las grasas saturadas presentes en las carnes rojas, el hierro y los residuos de hormonas (Insulin-like Growth factor 1) que se utilizan para la estimulación del crecimiento del ganado son algunos de los factores conocidos que también pueden explicar la asociación entre el alto consumo de carnes rojas y el cáncer de mama. Este factor, también denominado: IGF-1, producido en gran medida en el hígado es esencial para el crecimiento humano normal y animal (y en vacunos se encuentra en mayores cantidades ya que está correlacionado con el tamaño de estos animales) pero también está implicado en la proliferación celular excesiva que se observa en todos los tipos de cáncer que ingieren dietas de alto contenido proteico. A este respecto, un estudio reciente, reportó que el consumo elevado de proteínas de origen animal durante la mediana edad duplica la mortalidad general y cuadruplica el riesgo de morir de cáncer o diabetes, pero que **paradójicamente en personas de más de 65 años, las dietas con un elevado contenido en proteínas animales, son más bien un factor de protección contra el cáncer** (Revista Cell Metabolism, Marzo 2014). **Estos resultados sugieren que una ingesta baja de proteínas, principalmente de origen vegetal, que no produzca desnutrición, durante la mediana edad seguida de un consumo moderado de proteínas a partir de los 65 años podría reducir la mortalidad producida por enfermedades crónicas como el cáncer y la diabetes, y, por lo tanto, favorecer la longevidad.** Altorf-Van der Kuil W et al, 2012, realizaron una búsqueda en MEDLINE y una búsqueda manual para identificar estudios en inglés de posible asociación entre la proteínas y la presión arterial, publicado antes de junio de 2010. Un total de 46 documentos cumplieron con los criterios de inclusión. La mayoría de los estudios de observación no mostraron ninguna asociación o una asociación inversa entre la proteína dietética total y la hipertensión incidente. Los resultados de los estudios de biomarcadores y ensayos controlados aleatorios indicaron un efecto beneficioso sobre la presión arterial de las proteínas. Este efecto beneficioso puede ser impulsado principalmente por proteínas vegetales, según los resultados de los estudios observacionales. Los datos sobre las proteínas de fuentes específicas (por ejemplo, de pescado, productos lácteos, cereales, soja, y la tuerca) eran escasos. Hay algunas pruebas de que la presión arterial en personas con presión arterial elevada y/o la edad avanzada podría ser más sensible a las proteínas de la dieta. **En conclusión, la evidencia sugiere un efecto beneficioso pequeño de la proteína sobre la presión arterial, especialmente para las proteínas vegetales.**

Según investigadores del Instituto del Cáncer de Duke, en Durham, en Carolina del Norte, Estados Unidos, encuentran relación entre el colesterol alto y el cáncer de mama. Comentan, que no es el colesterol en sí, sino un metabolito abundante en él, determinado 27HC, que imita a la hormona estrógeno y puede accionar de forma independiente el crecimiento del cáncer de mama y sus metástasis; y como medicamentos contra el colesterol como las estatinas, parecen disminuir este riesgo al disminuir este metabolito (Science 2013).

En definitiva, nos podemos plantear: ¿Cuánta carne roja se debe comer? Aunque periódicamente aparecen voces ensalzando las bondades de la carne roja, la mayoría de expertos coinciden en que 500 g a la semana —unos 70 al día de media— es el máximo recomendado. Sobrepasar esa cantidad aumenta, según algunos estudios, el riesgo de sufrir problemas de corazón e incluso algunos tipos de cáncer, como es el mamario, ya comentado. Y parece ser que el tejido mamario de las mujeres adolescentes y jóvenes aún se altera más fácilmente con ese tipo de alimentación. Por el contrario, se ha visto un **menor riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con mayor consumo de aves de corral**. Sustituir una porción al día de carne roja por una de aves de corral en el modelo estadístico se relacionó con un 17% menor de riesgo de cáncer de mama en general y un riesgo un 24% más bajo de cáncer de mama tras la menopausia. **Así mismo, la ingesta de una porción al día de verduras combinadas, nueces, con la carne de ave y pescado en lugar de una porción al día de carne roja se ha asociado con**

un riesgo un 14% menor de cáncer de mama en general y cáncer de mama antes de la menopausia.

No obstante a lo dicho, los autores dicen que se necesitan más estudios sobre la relación entre la dieta en la edad adulta y el riesgo de cáncer de mama.

2. OTRAS RECOMENDACIONES SALUDABLES

Los investigadores han revisado la literatura científica existente que ha conseguido establecer pruebas concluyentes sobre los alimentos y el cáncer que han sentado las bases de las recomendaciones nutricionales, para lo que han analizado los más relevantes metaanálisis, investigaciones epidemiológicas, ecológicas y ensayos de cohorte y control en pacientes sanos y diagnosticados recopilados por el Fondo Mundial para la Investigación en Cáncer (WCRF, en sus siglas inglesas) y el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (AICR). Así, según un estudio de revisión recientemente publicado en el Journal of the American College of Nutrition (Joseph Gonzales R et al, 2014), **concluyen que hay seis pautas saludables nutricionales que nos pueden ayudar si queremos mantener el cáncer alejado de nuestras vidas:**

- 1) **No tomar o limitar el consumo de leche y lácteos animales, especialmente de vaca, para reducir el riesgo de cáncer de próstata.** La leche y sus derivados pueden aumentar los niveles de insulina o estimular el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I). Limitar o evitar la leche y los lácteos supone limitar la principal fuente de calcio de la dieta, pero también se puede obtener de otros alimentos: verduras de hoja verde, legumbres, alimentos fortificados y bebidas vegetales (soja, arroz, coco, arroz, avena. Una dieta rica en calcio puede conducir a una disminución en la producción de vitamina D. La vitamina D es un importante regulador del crecimiento celular y su déficit puede dar lugar a que las células del cáncer de próstata crezcan sin control.
- 2) **Limitar el consumo de carnes rojas y procesadas para reducir el riesgo de los cánceres de mama, colon y recto.** Un mayor consumo de carne roja se vincula con un aumento del 22% del riesgo de cáncer de mama. Cada porción adicional por día de carne roja se asoció con un aumento del 13% en el riesgo de cáncer de mama (12% en mujeres premenopáusicas y 18% en posmenopáusicas).
- 3) **Evitar carnes y pescados a la parrilla para reducir el riesgo de los cánceres de colon, recto, mama, próstata, riñón y páncreas.**
- 4) **Limitar o evitar el alcohol para reducir el riesgo de cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, colon, recto y de mama.** El alcohol a través de la conversión de acetaldehído puede dañar directamente el ADN celular. También puede dañar el hígado, aumentar la solubilidad de otros productos químicos que causan cáncer, incrementar el nivel de estrógeno, y disminuir los niveles de algunos nutrientes beneficiosos, como el folato. Un consumo moderado puede proteger cardiovascularmente, aunque aumenta el riesgo del cáncer: (Dos o tres bebidas alcohólicas al día, la pauta de un bebedor moderado) eleva el riesgo en un 21% en comparación con los abstemios o los bebedores ocasionales, y el riesgo se dispara en bebedores crónicos. También se ha descrito relación entre el riesgo de cáncer de mama y la dosis de alcohol consumida: por cada 10 gramos de alcohol la posibilidad de sufrirlo es entre un 10% y un 12% mayor.
- 5) **Un consumo de productos de soja durante la adolescencia reduce el riesgo de cáncer de mama en la edad adulta:** En mujeres asiáticas, se observó que 113 gramos de soja al día (el equivalente a una taza de leche de soja fortificada, media de tofu o de habas de soja) durante la adolescencia redujo el riesgo de sufrir cáncer de mama en un 43%. En mujeres occidentales se observó que su consumo reduce también el riesgo de recurrencia y mortalidad para pacientes previamente tratadas por cáncer de mama con tamoxifeno, en un 60%, mejorando así mismo la evolución tras el diagnóstico. Se cree que la soja y sus derivados tienen capacidad de inducir la apoptosis, inhibiendo la proliferación celular y la angiogénesis (crecimiento de los vasos sanguíneos). A ello se une que los antioxidantes que contienen, podrían modular los efectos de las hormonas sexuales sobre el organismo. **Los productos de soja que sustituyen la carne y lácteos pueden reducir además, el riesgo de enfermedad coronaria y mejorar la salud ósea.** Otros componentes de la soja, el té verde, la cúrcuma, las uvas, y los tomates tienen también la capacidad de regular la apoptosis celular.

6) **Comer más frutas y verduras, frutos secos, para reducir el riesgo de varias formas comunes de cáncer.** Se ha descrito una relación estadística inversa entre su consumo y la presencia de cáncer en un estudio de cohorte sobre más de 25.000 personas, mientras que en un amplio metaanálisis redujeron el riesgo de cáncer de esófago en un 64%. **En otro metaanálisis se vio que el consumo de crucíferas (coles, brócoli, rábanos) redujo el riesgo de padecer varios tumores, entre ellos el del colon y estómago:** Sus antioxidantes y el Indole-3-Carbinol (I3C) limitan la génesis de especies reactivas del oxígeno y reparan el ADN celular. Otro metaanálisis encontró una relación entre las mujeres que consumían carotenoides y un riesgo entre un 10 y un 19% menor de cáncer de mama, mientras que los tomates apuntan beneficios en el cáncer gástrico (27% menos de riesgo). **Recientemente se ha descubierto como el consumo de nueces pueden modular el crecimiento tumoral en líneas celulares de cáncer de próstata.** Las urolitinas, que son un metabolito de los polifenoles de las nueces tras el metabolismo de los elagitaninos de este fruto seco en interacción con la Microbiota Intestinal, tienen un componente hormonal que es capaz de atenuar la función de los receptores de andrógenos. Este mecanismo molecular parece ser el responsable del descenso de los niveles del antígeno prostático específico (PSA) y la inducción de la apoptosis de estas células tumorales. Estos resultados sugieren que **una dieta rica en nueces podría contribuir a la prevención del cáncer de próstata** (Izquierdo Pulido M, 2015. Unidad de Lípidos de la Universidad y el Hospital Clínico de Barcelona). Para este investigador, y otros (Sánchez-González C et al, 2014), esta propiedad de las nueces que son ricas en polifenoles se suma a su alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados: ácido alfa-linoleico, antioxidantes, vitaminas, y minerales, entre otros nutrientes, lo que las hace muy saludables.

7) **Recordatorio de consejos:**

- **Comer al menos un tercio de sus alimentos en su forma cruda.**
- **Controlar los niveles de insulina y leptina.** Normalizar los niveles de insulina es una de las acciones más poderosas que se puede tomar para disminuir el riesgo de cáncer (la insulina es un factor de crecimiento de la célula tumoral). Mejorar el control de la insulina y la leptina es el resultado natural de la **reducción o eliminación del consumo de fructosa, azúcares y alimentos procesados de la alimentación.** Es interesante normalizar así mismo la relación omega-3/omega 6, tomando aceite de pescado o de krill, reduciendo también el consumo de aceites vegetales procesados, excepto el consumo de aceite virgen de oliva.
- **Hacer ejercicio adecuado (tanto anaeróbico como aeróbico) de manera regular.** Una de las principales formas en la que el ejercicio reduce su riesgo de cáncer es reduciendo los niveles de insulina, lo que crea un ambiente bajo en azúcar que inhibe el crecimiento y propagación de las células de cáncer. Además, el ejercicio mejora la circulación de las células inmunes en la sangre, importante en la defensa contra las infecciones y el cáncer. Mantiene un balance físico adecuado, ayudando a mantener la fuerza y la flexibilidad del individuo.
- **Obtener un sueño de calidad.** Reducir la exposición a toxinas ambientales, como pesticidas, limpiadores químicos caseros, aromatizantes sintéticos y contaminación del aire.
- **Limitar la exposición y protección contra las radiaciones electromagnéticas producidas por los teléfonos celulares, las estaciones base, torres celulares y estaciones inalámbricas.** El 31 de mayo del 2001, la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), un grupo de la Organización Mundial de Salud (WHO), declaró que los teléfonos celulares son “posibles cancerígenos para los seres humanos”.
- **Evitar quemar los alimentos.**
- **Canalizar adecuadamente las emociones liberando positivamente represiones, reprogramando los cortos circuitos neurológicos que pueden activar los genes de cáncer.** Incluso el Centro de prevención y control del cáncer (CDC) en los Estados Unidos, afirma que el 85% de las enfermedades son causadas por las emociones. Probablemente sea uno de los factores más importantes de todo lo comentado.

Como corolario de todo lo dicho, hay que destacar que los hábitos alimenticios desfavorables mantenidos en el tiempo tienen más importancia en el riesgo de padecer cáncer. Así un consumo habitual de mayor consumo de carne y grasa dobla el riesgo frente a las dietas vegetarianas. **Además de reducir el riesgo de cáncer, los estudios epidemiológicos más im-**

portantes han descrito en los vegetales de hoja verde, una menor incidencia de enfermedades crónicas y cardiovasculares. Otros metaanálisis han descrito una reducción del riesgo del 17% para las enfermedades del corazón, ictus, hipertensión y diabetes tipo 2. El consumo de ajo y el aceite de oliva virgen por su riqueza en polifenoles, sobre todo “oleocantal y oleuropeína” también parecen proteger contra el riesgo de cáncer gástrico. El oleocantal inhibe el crecimiento, proliferación y migración celular, además de la invasividad de las células tumorales de la mama, mientras que la oleuropeína aumentaría la apoptosis en células tumorales de la mama. Otros polifenoles del aceite implicados son: el hidroxilo-tirosol, que puede prevenir el daño oxidativo en el ADN, y los lignanos, que disminuyen el riesgo de cáncer de mama en posmenopausia. **Hoy por hoy, el objetivo de una dieta correcta en el cáncer es la de su prevención y aumentar la calidad de vida en el paciente. Para ello, puede ser necesaria en algunos casos, la utilización de suplementos nutricionales que posean propiedades antioncogénicas como hemos estado viendo. En definitiva, cronificar la enfermedad cancerosa, caso de que no pueda ser curada, sería un logro, a efectos de que el individuo viva con ella como una enfermedad crónica más.**

3. ¿NECESITA LA CÉLULA CANCEROSA GLUCOSA Y OXÍGENO PARA SUBSISTIR? LAS DIETAS CETOGÉNICAS

Las células normales disponen de dos tipos de combustibles: la glucosa y los ácidos grasos. Para obtener energía (ATP) tienen que quemar estos combustibles. Para ello necesita oxígeno, que llega a través de la respiración y la sangre. Este proceso ocurre en las mitocondrias, que funcionan o bien con oxígeno y glucosa, o bien con oxígeno y ácidos grasos. En condiciones extremas, puede faltarnos oxígeno, como en el ejercicio extenuante, entonces nuestras células pueden seguir obteniendo energía sin oxígeno, en condiciones anaeróbicas. En este caso este proceso, solo es posible con glucosa y no con ácidos grasos.

Las células cancerosas, se reproducen con rapidez, prefiriendo el metabolismo intracelular anaeróbico y además requieren como combustible, no los ácidos grasos sino la glucosa por la que sienten gran avidez, de hecho necesitan unas 20 veces más glucosa que una célula sana. Este metabolismo anaeróbico, sin oxígeno, produce ácido láctico, que acidifica los tejidos, favoreciendo aún más el crecimiento del tumor. **Si el paciente consume mucho aporte de glucosa incrementará su glucemia y por lo tanto habrá una mayor secreción insulínica, estimulando ésta el crecimiento del tumor** al hacerlo sobre la producción de la molécula “Insulin like growth factor-1” (IGF, factor de crecimiento similar a la insulina).

Si la célula cancerosa solo dispone de ácidos grasos está abocada a la inanición, perdiendo su agresividad y su capacidad de multiplicación. No ocurre así con la célula normal capaz de sobrevivir gracias a los ácidos grasos. **Ello es lo que ha llevado a algunos investigadores a proponer un régimen sin glúcidos, llamado cetógeno, con lo que la actividad del cáncer perdería fuerza.** De hecho, y ya en 1924, el Premio Nobel en 1931, Dr. Otto H Warburg había publicado sus observaciones sobre los tumores, concluyendo que: “Una alimentación rica en glúcidos estimulaba enormemente el crecimiento de células cancerosas”. **Esta hipótesis se apoya en que lo que conduce a la carcinogénesis es una respiración celular defectuosa causada por un daño en las mitocondrias.** Entonces, las células cancerosas hacen uso de una glucolisis seguida de una fermentación láctica de la glucosa como fuente de energía, incluso si hay oxígeno en cantidad suficiente para la respiración, no efectuando en consecuencia un proceso respiratorio completo (efecto Warburg): un proceso de respiración mitocondrial aun en presencia del oxígeno (Vázquez et al, 2010).

Así, basada en esta hipótesis, en 2007, la doctora Melanie Schmidt y el biólogo Ulrike Kämmerer llevaron a cabo un estudio clínico con pacientes de cáncer en el Hospital de Würzburg, en Alemania. El Hospital autorizó el estudio solo sobre pacientes que hubiesen agotado todas las terapias convencionales contra el cáncer: cirugía, radiación. Se trataba en consecuencia de pacientes en muy precario estado general. Padecían cánceres de ovarios, mama, óseos, páncreas, esófago y tumores agresivos del Sistema Nervioso resistentes a los tratamientos clásicos. Los pacientes siguieron un régimen cetógeno, muy pobre en glúcidos y rico en grasas y proteínas. Se prescindió de azúcares, cereales, pasteles, pasta, arroz, patatas, muy poca fruta, sólo carne y pescados grasos, huevos enteros, nueces, aceite de oliva y de lino y ciertas verduras. Las grasas vinieron a ser hasta el 90% de las calorías, las proteínas entre el 8 y 15%, con muy pocos glúcidos: del 2 al 5%.

Los resultados fueron los siguientes: Dos pacientes fallecieron al mes del estudio, dos empeoraron, siete lo abandonaron por dificultad de seguirlo, pero los cinco que continuaron durante tres meses mostraron resultados positivos. Los pacientes siguieron con vida, su condición física se estabilizó o mejoró y el tumor detuvo su crecimiento. **Concluyeron afirmando que: “La eficacia del régimen cetógeno reside en el riguroso seguimiento de una alimentación lo más pobre posible en glúcidos (azúcares)”. Cuando los glúcidos escasean, el cuerpo produce cuerpos cetónicos derivados de las grasas que pueden proporcionar energía al cuerpo y al cerebro, pero un tipo de energía apenas utilizada por las células cancerosas.** Estos resultados preliminares son en cualquier caso destacables y los investigadores dejan entrever una solución alternativa para el tratamiento del cáncer sin esperar a que se llegue al estado terminal de la enfermedad (Rainer J Klement, Ulrike Kämmerer, 2011). Aventuran que esta dieta, denominada “cetogénica”, puede convertirse muy pronto en el tratamiento estándar para los enfermos de cáncer.

Esta dieta se ha empleado también benéficamente en otras afecciones relacionadas con el cerebro, como las migrañas, la enfermedad de Alzheimer la esclerosis múltiple, el autismo, los tumores cerebrales y la enfermedad de Parkinson (Vanitallie TB et al, 2005).

El estado de acidosis tisular en el mesénquima tumoral hace necesario administrar al paciente una dieta de tipo alcalino, donde las frutas y verduras desempeñan un principal papel, siendo necesario incluso la administración de complementos nutricionales como el citrato potásico o similar. Así mismo, y como hemos comentado el tejido neoplásico se “mueve” con preferencia en un metabolismo anaerobio (efecto Warburg), los procesos tumorales disminuyen de tamaño en contacto con el oxígeno (Bejarano I et al, 2009; González D et al, 2010), estimulando de forma positiva la función inmunológica, por lo que algunos dietistas recomiendan la administración de complementos que liberen oxígeno, como la administración de ampollas de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en concentraciones bajas de oxígeno activo (0,2%) preparadas para consumo interno, desechándose el agua oxigenada habitual de aplicación externa desinfectante.

4. ¿LA OBESIDAD UN FACTOR DE RIESGO PARA EL CÁNCER?

Numerosas investigaciones han intentado establecer una asociación entre ambos procesos, circunstancia que aún continúa en entredicho.

Aunque la relación entre la obesidad y el cáncer no está bien definida, hay varios estudios que han descubierto que el sobrepeso está asociado a la incidencia de ciertos tipos de cáncer, y más concretamente, cánceres gastrointestinales y de origen hormonal. Se ha observado que las mujeres obesas tienen un mayor riesgo cáncer mamario, endometrial, ovárico y cervical, y hay evidencias de que en los hombres hay un riesgo más elevado de padecer cáncer de próstata y cáncer rectal. La asociación más clara es la que existe entre el cáncer de colon y la obesidad, que triplica su riesgo tanto en mujeres como en hombres.

Citemos como ejemplo de revisión un estudio que se realizó en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada por el Grupo de Investigación CTS-367 (M^a J Aguilar Cordero et al, 2011), sobre la posible relación entre la obesidad y el cáncer de mama. Encuentran al realizar una recogida de datos a partir de las historias clínicas de 524 mujeres diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama durante el período de enero de 2009 a septiembre de 2010, como existe una relación estadísticamente significativa entre el estado nutricional de las mujeres (obesidad) y la edad a la cual fueron diagnosticadas de cáncer de mama, mucho más precoces en los casos de Obesidad Mórbida, y también en estas pacientes el tener la menarquia a edades precoces, entre 9 y 10 años de edad. Los resultados obtenidos en este estudio corroboran que la obesidad se encuentra íntimamente asociada con el cáncer de mama (Existen más casos en gente obesa que en eutrófica).

¿Pero, qué mecanismos se aducen en la génesis de este cáncer en relación con la obesidad? En contestación a esta pregunta, recientemente un grupo de científicos del Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CiberObn) (Crujeiras AB, Cabia B et al, 2015), ha demostrado por primera vez los mecanismos moleculares implicados en el proceso, revelando que la obesidad podría promover una desregulación de los genes relacionados con la carcinogénesis, incluso antes de la presencia de una lesión tumoral. Se demuestra como los peróxidos de lípidos secretados por el tejido adiposo abdominal (subcutáneo y visceral) de las personas que sufren obesidad constituyen algunos de los factores determinantes que inducen los cambios en la expresión de los genes involucrados en los primeros pasos del tumor en la glándula mamaria. El exceso de tejido adiposo influye en la regulación genética del tumor. Estos cambios pueden ser detectados en sangre, incluso antes de las alteraciones histológicas. En consecuencia, estos resultados revelan que la obesidad a largo plazo podría desencadenar el desarrollo de cáncer de mama, y esta potencial susceptibilidad se puede detectar en la sangre circulante (leucocitos) y no es necesaria una biopsia, aunque como dicen los autores del trabajo: “se necesitan más estudios para evaluar si la predisposición tumoral provocada por el sobrepeso se puede prevenir mediante una terapia para reducir la adiposidad”, donde tendría además un papel la protección antioxidante.

5. ¿QUÉ MEDIDAS PREVENTIVAS PODRÍAMOS ADOPTAR FRENTE A ESTA PROBLEMÁTICA?

Si tuviésemos que clasificar los factores de riesgo que nos hacen más proclives a desarrollar el cáncer podríamos hacerlo, en factores endógenos y exógenos. Dentro de los primeros estarían todos aquellos que tienen que ver con la herencia (genes de predisposición) o con alteraciones moleculares no hereditarias que hacen que nuestras células se “vuelvan” malignas con más facilidad, estos factores son inmodificables. Sin embargo, los factores exógenos dependen de los llamados “hábitos de vida”, son factores modificables e influyen en un porcentaje importante de los cánceres más prevalentes en la actualidad, como son el de colon, mama y pulmón. **Actuando sobre el tabaco y la obesidad se reduciría entre un 30% y 40% la incidencia de cáncer en los países industrializados (Pérez Segura P, 2015).**

Profundizar en el estudio de la Microbiota Humana, puede tener un papel importante en la prevención del cáncer. En una reciente investigación (2015) publicada en la Revista mBio de la Sociedad Americana de Microbiología, la composición de la Microbiota intestinal puede condicionar el desarrollo de tumores. En el modelo animal de ratones se ha comprobado como la inflamación y los cambios en la composición de la Microbiota pueden condicionar la tumorigénesis; concretamente, en el colon de los ratones con cáncer colorrectal, Schloss Patrick comprobó una mayor abundancia de bacterias del género Bacteroides, Odoribacter y Akkermansia. Además, transferir microbios del colon de un ratón enfermo a un ratón sano, hace que este último desarrolle también cáncer. **Los cambios continuos y dramáticos de la Microbiota que se producen durante el desarrollo de tumores, afirma, no solo son una consecuencia del cáncer sino que son directamente responsables del desarrollo tumoral.**

A la vista de estos resultados, este investigador aseveró la importancia de identificar que funciones de la Microbiota Intestinal pueden evitar la formación de tumores o impedir su agravación. De esta manera, sería posible trasladar los resultados a seres humanos para entender por qué unas personas desarrollan el cáncer y otras no, y así, realizar estrategias terapéuticas y dietéticas, que reduzcan el riesgo oncológico. Fundamentalmente, habría que averiguar si evitar el consumo excesivo de carnes rojas y en conserva, podría impedir ciertos cambios en la Microbiota asociados al cáncer.

En el monográfico “Mujer y Cáncer”, publicado por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica, Revista Arbor de CSIC) Garrido P, 2015, afirma que tomar medidas contra la obesidad podría reducir el cáncer en la mujer. Se admite, en el caso de la mujer que el 7% debe su cáncer a la obesidad. Por otra parte, datos en población europea indican que más de un 16% de los cánceres de mama en mujeres posmenopáusicas están asociados a la obesidad, pudiendo desempeñar los estrógenos y la hiperinsulinemia un papel. **Se calcula que el 45,2% de todos los cánceres de endometrio en europeas está en relación con la obesidad.** En las mujeres posmenopáusicas la obesidad hace que el endometrio se exponga a niveles altos de estrógenos, lo que produce cambios en este tejido que pueden acabar en cáncer. A este respecto, otros factores como la hiperinsulinemia y la leptina producida por el tejido adiposo también pueden ejercer su influencia. **En el cáncer colorrectal, también se evidencia una correlación con la obesidad.** Una de cada cuatro casos se asocia al exceso de peso: “Las mujeres con alto índice de masa corporal (IMC) que toman estrógenos tienen un riesgo mayor de cáncer de colon, semejante al que se ve en hombres con elevado IMC. Las que no los toman no tienen un riesgo mayor de este cáncer” (Pérez Segura). Se evidencia que hay aspectos multifactoriales, como el tomar estrógenos y tener obesidad.

El proyecto “Obeycan” promovido por la SEOM en alianza con la SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad) según sus directores, “contribuirá a mejorar en un futuro próximo la prevención de ambas enfermedades (Obesidad y Cáncer), su óptimo tratamiento, su recuperación y la investigación en este campo”.

Según un estudio de la Newcastle University y University of Leeds (Reino Unido), una dosis regular diaria de aspirina: 600 mg, durante dos años, podría reducir el riesgo de cáncer a largo plazo en personas con sobrepeso. La investigación se centró en personas con un historial familiar afectado por el cáncer, y se publicó en Journal of Clinical Oncology (John Mathers 2015). En estos pacientes con síndrome de Lynch, se descubrió que por cada unidad de Índice de Masa Corporal (IMC) por encima de lo considerado saludable, el riesgo de cáncer de intestino se incrementaba en un 7%. Se ha comprobado que incluso en gente con predisposición genética al cáncer, la obesidad es también un conductor favorable para la enfermedad. De hecho, el riesgo asociado a la obesidad era el doble para personas con síndrome de Lynch que para la población general. Según este autor, la aspirina podría eliminar la inflamación derivada de la obesidad que puede terminar en cáncer. Según se cree con este estudio, la inflamación debida a la obesidad incrementa el riesgo de cáncer, y la aspirina suprime esa inflamación. De todas formas, concluye, que este estudio necesita confirmarse en futuros.

La dieta mediterránea seguida estrictamente, podría disminuir el riesgo de cáncer de útero en un 57%, según investigadores italianos del Instituto Mario Negri de Investigación y publicado en el British Journal (Filomeno M, Bosetti C et al, 2015). Se estudiaron 5.000 mujeres que siguieron una dieta mediterránea de una forma estricta y ello suponía reducir el desarrollo del cáncer de endometrio. Concluyeron que la combinación de alimentos ricos en antioxidantes, fibras, fitoquímicos y ácidos grasos no saturados, limitan la exposición al cáncer de útero. Quienes la consumen tenían también un menor riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer y hasta un 33% menos de tumores gástricos. La dieta incluyó numerosos vegetales, frutas y frutos secos, legumbres, cereales, patatas, pescado, grasas monoinsaturadas pero poca carne, leche y otros productos diarios así como la ingesta moderada de alcohol. Si las mujeres no seguían estrictamente la dieta, el porcentaje de disminución de riesgo bajaba del 57% al 46% e incluso al 34% en el grupo de menor adicción, e incluso no había disminución del riesgo cuando las mujeres ingirieron menos de cinco componentes de los grupos de alimentos citados.

La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra podría reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, según un ensayo clínico coordinado por la Universidad de Navarra dentro del estudio metacéntrico Predimed (Prevención con Dieta Mediterránea) y el Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CiberObn) (Toledo E et al, 2015). En un estudio sobre 4.282 mujeres, con una edad media de 67,7 años, media de índice de masa corporal de 30,4 y seguimiento de 4,8 años, observaron 35 casos nuevos de adenocarcinoma mamario. Concluyeron que las mujeres que habían recibido una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra tenían un riesgo dos tercios inferior de desarrollar cáncer de mama que las que seguían una dieta control (baja en grasa) (Citado también por Slomski A, 2015).

6. UN BUEN ESTADO ANÍMICO FAVORECE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA EN CÁNCER

Un estado mental óptimo favorece al sistema inmunológico de los pacientes afectados de cáncer. Pensar de forma positiva y no dejarse arrastrar por la noticia del diagnóstico inicial. Las personas abiertas a la Trascendencia, están mejor situadas emocionalmente para aceptar el problema y poner los medios necesarios para colaborar activamente en la batalla por la vida que se ha iniciado. A estos efectos, una atención adecuada de los trastornos psicológicos que desarrollan este tipo de enfermos, así como una información adaptada a la personalidad y a las necesidades de cada persona, influyen también decisiva y positivamente en la actitud frente a la enfermedad y sus tratamientos. Un estado depresivo compromete y reduce el sistema inmunológico. Ante un mismo grado de severidad de la enfermedad, un paciente con una actitud positiva ante el cáncer evoluciona más favorablemente que otro con una negativa.

Son diversos los estudios de Psico-Oncología que analizan que factores psicológicos pueden predisponer al desarrollo de un cáncer. El tipo de personalidad parece tener una cierta capacidad para predecir la muerte por cáncer. “Se ha detectado un patrón de comportamiento o de personalidad, denominado tipo C, que se sigue investigando, y que se caracteriza por la extroversión, la afabilidad, la sociabilidad, la armonía y el deseo de colaboración y no competitividad, y que parece tener una mayor tendencia a morir por cáncer que por infarto de miocardio, por ejemplo”. Ante reacciones adversas, este tipo de personalidad experimenta desamparo, fatalismo y depresión, lo que no favorece al sistema inmune. Esta situación es la que podría favorecer la aparición de un cáncer que estaba latente y una peor evolución que en otro tipo de comportamiento. Aunque el conocimiento de padecer una enfermedad oncológica genera estados depresivos, hay que tener en cuenta que la depresión puede ser la primera manifestación de un proceso cancerígeno, como es el caso de los cánceres de cabeza de páncreas. Los tratamientos antineoplásicos, como quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, pueden producir sintomatología depresiva, ya que la ansiedad que se genera en estos tratamientos influye en la evolución de la enfermedad. Las personas que conocen su diagnóstico, pese que al principio sufren una “tormenta psicológica”, a la larga desarrollan un mecanismo de adaptación. Una información temprana adecuada al paciente de su situación favorece a la larga el proceso de adaptación, la lucha ante el problema y su sociabilidad, fenómeno que no se produce en los pacientes que a largo plazo tampoco son informados.

Terapias de ocupación del paciente, practicar algunos hobbies asequibles, como el gusto por la música, por el arte en general, la poesía pueden paliar la desesperación que sobre todo al inicio de la nueva situación puede arrastrar al paciente. La relación cercana con la familia y los amigos puede mejorar la vida social de la persona. En el paciente infantil, la atención solícita pero activa de los padres ayuda no solo al niño sino a ellos mismos. A este respecto, según un estudio realizado por investigadores de la Universidad Johns Hopkins, 2001, criar a un niño enfermo

crónico puede ser positivo para la familia. La mayoría de las madres se sentían mejor consigo mismas tras aprender a afrontar el problema de sus hijos. Estas madres demostraron unos fuertes vínculos familiares, así como una excelente comunicación entre los miembros de la familia. Un 70% de ellas afirmaron que su familia es más fuerte debido a la condición del hijo y un 80% dijeron que su familia se benefició de alguna forma de este hecho. Las madres desarrollaron una mayor capacidad maternal, de autoconocimiento, conciencia de las necesidades de los miembros de la familia, sensibilidad, tolerancia, confianza y estabilidad emocional.

En la vertiente preventiva en general a nivel psicológico, es interesante ocuparse de la salud, pero no preocuparse en exceso. Un alto grado de neuroticismo, de hipocondría tienden a mostrar más síntomas de enfermedades y se está menos protegidas por su sistema inmunitario. Todo se encuentra integrado en nuestro organismo. La ciencia de la Psicoinmuno-Neuroendocrinología ha evidenciado como existen estrechas correlaciones entre estos sistemas de nuestro organismo. Las citocinas segregadas por nuestras células neuronales, son sustancias bioquímicas, neuromoduladores y neurotransmisores que vehiculan órdenes de nuestro cerebro a nuestro sistema inmunitario. Influyen también en la secreción hormonal, y a su vez las hormonas intervienen en la progresión de algunos procesos inmunes, sobre todo en situaciones de estrés. Se ha comprobado por microscopía electrónica la conexión anatómica que existe entre la placa motora de un músculo (sinapsis de la terminación nerviosa en él) y los linfocitos; de tal forma que éstos pueden "beber" la información y a su vez responder inmunitariamente modulando a su vez las respuestas, ya de la inmunidad celular como de la humoral, adecuándolas a la información bioquímica. Las citocinas a su vez actúan de nuevo en un "feed-back" en el Sistema Nervioso Central (mente) estableciéndose un circuito de conexiones que se modulan unas a otras.

La Psicooncología es una especialidad que rompe las barreras de la incomunicación. **El cuidado afectivo y emocional del paciente con cáncer es imprescindible. La comunicación entre el enfermo oncológico, el médico y la familia son esenciales, así como la aplicación de protocolos que permitan identificar precozmente las enfermedades psiquiátricas.** Todos estos aspectos son abordados por esta especialidad. El problema puede surgir con el enfermo de edad avanzada y su familia, que tiende a desatenderse de la realidad. Otro de los fenómenos que se están también detectando hoy día, y que tienen que tener en cuenta los profesionales, es la mayor información que poseen los pacientes y sobre todo los familiares, gracias al Internet, por lo que el especialista tiene que extremar sus cuidados en la información, a efectos de una mejor sintonía y empatía con los pacientes y familiares y evitar conflictos y malas praxis.

Las medidas higiénicas que hemos contemplado en el Capítulo II a propósito de prevenir o minimizar en lo posible el riesgo cardiovascular, se encuentran también indicadas, aunque hay que personalizarlas en cada paciente de cáncer.

7. UTILIZACIÓN DE LA BACTERIOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Según recientes descubrimientos, algunas bacterias podrían ser utilizadas para el tratamiento del cáncer. Según los Centros para el Control de Enfermedades, 48 millones de estadounidenses contraen enfermedades transmitidas por alimentos anualmente, siendo *Salmonella* la principal causa de enfermedad. *Salmonella* tiene una característica única que permite a las bacterias penetrar a través de las barreras celulares y replicar dentro de su huésped. Científicos del Centro de Investigación del Cáncer y de la Universidad de Missouri han desarrollado una cepa no tóxica de *Salmonella* para penetrar y "dirigir" las células de cáncer. Los resultados de este estudio podrían conducir a nuevos tratamientos prometedores que controlen la propagación del cáncer (Javier Coteló. Diario Médico del 7/11/2016).

Declaraciones de Kazmierczak investigador principal del trabajo publicado en PLOS ONE, así lo atestiguan: "Las cepas de *Salmonella* tienen una preferencia natural por infiltrarse y replicarse dentro de las células cancerosas de un tumor, haciendo de las bacterias un candidato ideal para la bacterioterapia. La bacterioterapia es el uso de bacterias vivas como terapia para tratar una condición médica, como el cáncer. Encontramos que los ratones toleraron bien el tratamiento y cuando se examinaron, sus tumores de próstata disminuyeron alrededor del 20% en comparación con el grupo de control. Uno de los aspectos más notables de *Salmonella* es su capacidad para dirigir, propagarse y persistir dentro del tumor. Nos estamos aprovechando de esta capacidad mediante el uso de *Salmonella* para llevar o generar fármacos quimioterapéuticos eficaces, concentrándolos en el tumor. El objetivo de este tratamiento es desarrollar un vector bacteriano que puede destruir el tumor de adentro hacia afuera y reducir la cantidad de efectos secundarios soportados por los pacientes con cáncer" (Robert A Kazmierczak et al, 2016).

CAPÍTULO VI

Ritmo Circadiano Acido-Básico

Correcta ingestión hídrica

Cualidades organolépticas del agua

Deshidratación

Relación nutrición e inmunidad

El fenómeno de la asistencia inmunológica

(Diapositivas nº 33 a 41)

La diapositiva nº 33, muestra el péndulo ácido básico, modificaciones del Ph del mesénquima que varía según el ritmo horario en las 24 horas. Durante doce horas, aproximadamente desde las 3 am hasta las 3pm, predomina una acidosis tisular que favorece la despolimerización del sistema conectivo extracelular, de esta forma los macrófagos puedan ejercer su función de fagocitosis limpiadora, así como desembarazar a nuestro organismo de los deshechos biológicos y alimentarios (aditivos, colorantes, conservantes, etc), a través especialmente de la vía linfática y sanguínea; el mesénquima se despolimeriza y pasa de un estado de sol a gel. Desde las 3 pm hasta las 3 am predomina un estado de alcalosis, polimerizándose de nuevo el tejido conectivo, y recuperando su trofismo habitual. Ello explica un cierto entumecimiento por las mañanas al levantarse, especialmente pasada la juventud de la persona, porque los tejidos están despolimerizados en estado de gel. Es un estado “inflamado” fisiológico y temporal que se soluciona al pasar de nuevo a un estado de sol. Ello explica que para algunos expertos, la práctica del deporte sea más óptima por las tardes que por las mañanas. Si los tejidos, por ejemplo, se encuentran en un estado inflamatorio crónico, como ocurre en las artritis, ello nos explica el entumecimiento, rigidez, dolor que sobre todo tienen estos pacientes, sobre todo por las mañanas, cediendo ligeramente en el transcurso del día.

En la inflamación aguda el organismo resuelve fácilmente el problemas que la ha generado; en la crónica no sucede así, el esfuerzo del organismo es ineficaz, y se perpetua.

En la Medicina Integrativa, mediante una estimulación de la función drenante del organismo, mediante productos homeopáticos, fitoterápicos, enzimoterapia... puede favorecerse el drenaje linfático de las sustancias de deshecho y ejercer una función inmuno moduladora llamada de **“asistencia inmunológica”** que describiremos seguidamente y que puede aliviar el proceso inflamatorio crónico. Por el contrario, si se abusa en estos procesos de medicaciones alopáticas como antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos, cortisónicos, inmunosupresores..., y además llevamos una incorrecta alimentación donde predominen alimentos acidificantes como son las proteínas animales, y no vegetales, especialmente en fase de brote, no hacemos más que aumentar este proceso inflamatorio, entorpeciendo esta labor de depuración y favoreciendo la formación de haptenos (sustancias inmunoactivas híbridas formadas por macrófagos y sustancias biológicas que estaban fagocitando, como bacterias, sustancias de deshecho metabólico...) y que han sido “paralizadas” en su función inacabada de fagocitosis, por la medicación alopática, que “suprime temporalmente” la inflamación, pasando el mesénquima a un estado de sol, mejorando el síntoma, aunque transitoriamente ya que es necesario seguir administrando de forma crónica la medicación a efectos de seguir aliviando el dolor de forma continuada. Estos haptenos se comportan como compuestos antigénicos, capaces de perpetuar el proceso, favoreciendo la aparición de fenómenos autoinmunitarios. Ni

que decir tiene que la calidad de vida en estas afecciones es muy importante por lo que llegado el caso, por lo menos temporalmente las medicaciones clásicas sobre todo aines, aunque no en todos los casos, pueden ser suprimidos totalmente con estas medidas biológicas, pero sí en un amplio número de enfermos, disminuir su dosis.

La diapositiva nº 34, muestra las interacciones del mesénquima, la sangre y la orina entre sí, respecto al Ph, siendo el Ph de la orina, reflejo del mesénquima. A estos efectos, y mediante una tirilla de tornasol, podemos evidenciar el Ph de nuestro mesénquima, si medimos el Ph de la orina. Si medimos el Ph de la orina después de una comida (salvo el de la mañana en ayunas que suele ser ácido) éste, se encuentra por encima de 6,5 Si así no ocurre, realizada su medición de forma reiterada después de las comidas, es muestra de un estado de acidosis tisular, aunque no exista aparentemente una afección en concreto, aunque sí esta acidosis pueda favorecer su aparición: "acidosis latente". En estos casos, esta situación plantea realizar un cambio dietético, donde predominen los alimentos vegetales y limitación de los animales. Si además existe dolor como ocurre en las enfermedades crónicas inflamatorias, los vegetales deberían consumirse crudos (ya que así son más alcalinos que si son cocinados). Así es recomendable consumir ensaladas abundantes de todos los colores. Una vez, superado, por ejemplo un brote artrósico, ya se podría pasar a formas de cocinado del vegetal, introduciendo además legumbres, fruta, aunque limitando la ingestión de proteínas animales, siendo preferibles éstas de pescado y carne de ave. Recordemos a este respecto, que la combinación de legumbre y cereal integral aporta todos los aminoácidos esenciales para la persona, pudiéndose evitar el consumo de carne y además con una menor carga purínica de deshecho metabólico. En cualquier caso, deben de evitarse los azúcares refinados como los procedentes de zumos, bebidas edulcoradas como refrescos, colas, confitería, pastelería, golosinas... dado también su poder acidificante. En estas situaciones patológicas, donde la acidosis tisular es constante, es cuando se puede introducir en la dieta algún complemento alimentario que ayude a alcalinizar el sistema, como el citrato potásico o similar, existiendo a este respecto diferentes nombres comerciales. Es conveniente separar de las comidas su administración un par de horas, ya que así el Ph del estómago no se ve afectado y la pepsina puede digerir mejor las proteínas especialmente las animales (especialmente en las personas de la tercera edad con tendencia a secreción gástrica disminuida y muchas veces además con medicamentos supresores del ácido clorhídrico) no generándose así poliaminas (sustancias derivadas del metabolismo de los aminoácidos) que pueden condicionar alergias alimentarias y aumentar así el dolor postoperatorio.

Las diapositivas nº 35 y 36, muestran el fenómeno llamado de la **Asistencia Inmunológica** (Heine, 1999). Este se produce al utilizar sustancias homeopáticas en diluciones bajas de la D4 a la D12. Precisamente se administra esta homeopatía en los procesos inflamatorios, siguiendo las leyes del "similia similibus curentur": (Lo semejante se cura con lo semejante, en diluciones bajas en el caso del fenómeno de la Asistencia inmunológica y en diluciones más altas en el uso de la homeopatía unicista). Se elige este remedio homeopático en función de la patogenesia de la sustancia homeopática elegida según sean los síntomas del paciente.

Los microorganismos patógenos y demás antígenos que entran en el tubo digestivo se encuentran con macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y linfocitos T en las placas de Peyer y otros tejidos linfoides asociados a la mucosa digestiva (GALT). Las placas de Peyer están formadas por células especializadas que captan antígenos directamente de la luz digestiva y los entregan a las células presentadoras de antígenos (CPA), situadas en una estructura característica en forma de bolsillo en el lado basolateral. Los linfocitos B y las células de memoria se estimulan al hallar los antígenos en las placas de Peyer. Estas células pasan después a los ganglios linfáticos mesentéricos, donde se amplía la respuesta inmunitaria. Los linfocitos activados pasan a la sangre por el conducto torácico y llegan hasta el tubo digestivo, donde desempeñan sus funciones efectoras finales. Cuando se administran sustancias homeopáticas en diluciones bajas ya comentadas, éstas se comportan como antígenos que son fagocitados por los macrófagos, y expresadas a nivel de la superficie de éstos (complejo principal de histocompatibilidad tipo II) siguiendo luego un parecido camino a lo descrito en caso de los microorganismos, toman contacto con los linfocitos T (linfocitos Th3 reguladores) y estos con la información antigénica homeopática van a los ganglios linfáticos para clonarse. Estos linfocitos activados, son capaces de segregar citocinas reguladoras de la inflamación (inmunomodulación) iendo éstas por organotropismo e histotropismo a las zonas inflamadas, actuando sobre los linfocitos proinflamatorios Th1 y Th2 y activando también linfocitos tipo B productores de inmunoglobulinas.

Recientemente se ha descubierto que la homeopatía por encima del número de Avogadro ($-6,023 \times 10$ elevado a 23), donde ya no se es capaz de detectar sustancias y por ello para algunos controversian su acción que equiparan al placebo, se han detectado nanopartículas en los productos homeopáticos altamente diluidos, evidenciándose éstas por microscopía electrónica de alta resolución que ha permitido obtener imágenes de sus estructuras cristalográficas a escala nanométrica (Rajendran E. S. Jayesh Ballare. Departamento de Ingeniería Química del Instituto Indio de Tecnología de Bombay, publicándose en Homeopatya, 2010).

No nos tiene que extrañar que la homeopatía pueda funcionar a estos niveles de nanopartículas (un nanómetro es la milmillonésima parte de un metro) ya que nuestro propio organismo utiliza microdosis y nanodosis de algunas sustancias. Los niveles de hormonas y agentes de señalización celular de nuestro cuerpo se encuentran de hecho en el rango de los picogramos/mililitro y nadie discute a estas alturas que aun en tan pequeñas cantidades son imprescindibles y poseen un profundo efecto en el organismo. Las nanopartículas se utilizan hoy en muchos ámbitos: biomédicos, ópticos, electrónicos... De hecho, la investigación se está llevando también en el terreno del cáncer, ya que se ha demostrado que las nanopartículas pueden distinguir entre células sanas y patógenas. Personalmente estimo que en el organismo se generan sustancias homeopatizadas por la digestión de las moléculas alimentarias o fitoterápicos ingeridos, que se trituran con la masticación, se diluyen por la acción de los jugos intestinales, y posteriormente dinamizados por la peristalsis de las vísceras digestivas.

► **La diapositiva nº 37**, nos muestra la relación entre el Sistema Inmune y la Nutrición, de tal forma que una correcta alimentación (que detallaremos a lo largo de esta obra) incluido el calostro, los factores de transferencia y los probióticos optimizan el Sistema Inmune, mejorando el estado general del sujeto y acortando el tiempo de hospitalización.

El calostro es la primera secreción láctea de los mamíferos después del parto. Es una fuente rica de proteínas no específicas tal como la timosina, alfa 1 y B4, lactoferrina, insulina, factor de crecimiento de insulina, factores anti-estafilococis y otros. Estas proteínas son importantes para la resistencia a enfermedades infecciosas así como también para otras funciones de estimulación y crecimiento de los tejidos. Es también la fuente de las proteínas específicas (Inmunoglobulinas) conocidas por ser capaces de ser transferidas pasivamente a través del alimento al recién nacido. También tiene efectos laxativos que actúan en el colon y que ayuda a expulsar el meconio y facilita el establecimiento de los movimientos normales del intestino. La Naturaleza lo diseñó para transferir inteligencia inmunitaria de un sistema inmune a otro, tal como ocurre entre la madre y el bebé mediante el calostro o "leche de los primeros días". Se sabe que los factores de transferencia existen en muchísimas especies y son iguales, no provocan rechazo en quien los recibe, no son alergénicos. Así, los factores de transferencia extraídos del calostro de vaca son seguros y eficaces para los humanos.

Administrados como complementos nutricionales y gracias a sus factores de crecimiento son capaces de influenciar el sistema inmunológico y de estimular la producción de inmunoglobulinas propias del organismo, por lo que poseen beneficios antimicrobianos y antivirales (Korhonen H et al, 2000).

Al estimular el sistema inmunológico en general, y por su habilidad particular de aumentar la función de las Células Asesinas Naturales (Natural Killer Cells o NK) no solo han demostrado su alto grado de eficacia en el tratamiento complementario de enfermedades causadas por virus, bacterias, levaduras, hongos; sino también en enfermedades como el cáncer. Debido a la presencia de citocinas inmunomoduladoras, están indicados también en el tratamiento de enfermedades tan distintas como el asma, la dermatitis atópica, la rinitis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la esclerosis múltiple (enfermedades autoinmunes).

► **La diapositiva nº 38 muestra los valores de equilibrio bioelectrónico del agua sana.** El agua de consumo debe reunir unos valores de equilibrio bioelectrónico adecuados, de calidad biológica. Para un agua potable son válidos los valores de un agua natural. Para ello se calculan los valores de pH, rH2, y r, que proporcionan información sobre las propiedades del agua. **El factor pH** es una medida de la concentración de iones de hidrógeno. Sirve para determinar la acidez y alcalinidad de un fluido. El agua natural sana tiene un factor pH comprendido entre 6,5 y 6,8, y es, por tanto, ligeramente ácida (el factor pH t corresponde al carácter neutro. Los valores menores indican caracteres ácidos, y los mayores, básicos). **El factor rH2**, componente bioelectrónico, mide el contenido de electrones de un fluido. Si el agua muestra muy pocos electrones, generalmente significa que ha sido esterilizada con cloro o con ozono. Por tanto se han utilizado sustancias cuyos residuos pueden contaminar el agua po-

table. El agua potable de calidad, en un caso ideal, muestra valores de rH_2 comprendidos entre 24 y 26. **El factor r** proporciona información sobre la típica resistencia eléctrica de un fluido. Mide la cantidad de minerales complejos disueltos. Permite determinar un exceso o un defecto de mineralización del agua. Si el valor de r es alto, el agua contiene pocos minerales; y a la inversa. El agua natural y la biológica muestran valores r altos: contienen pocos minerales disueltos, más de 6000 ohmios. **Por lo tanto, un agua de alta calidad debe ser ligeramente ácida y relativamente pobre en contenido de minerales; debe mostrar un valor bajo de rH_2 y un grado reducido de esterilización/oxidación.**

El agua poco mineralizada permite un mejor filtrado renal, además es conveniente no lleve cloro, porque este mata a las bacterias pero también aseptiza las bacterias útiles del organismo (probióticos).

La diapositiva nº 39, muestra las medidas de resistividad de diferentes tipos de agua, siendo la de lluvia la más óptima en condiciones habituales de consumo.

La diapositiva nº 40, muestra la captación de agua de diversos vegetales crudos. Ello depende de la cantidad de fibra del alimento y de su propia riqueza en agua. Destacamos el salvado de trigo, que nos explica su acción laxante al hidratar el bolo fecal y favorecer además la peristalsis intestinal. (McConnell AA et al, 1974).

La diapositiva nº 41, expresa la graduación de la pérdida en agua en estado de deshidratación, con la consiguiente aparición de síntomas que en casos extremos puede llevar incluso a la muerte.

El agua es esencial para la vida. Nuestro organismo está compuesto aproximadamente por un 70% de agua, por ello un estado de deshidratación repercute gravemente en la persona, en sus funciones, dando síntomas, y si es grave puede conducirla a la muerte. Deshidratación es la alteración de agua y sales minerales en el plasma de un cuerpo. Puede producirse por estar en una situación de mucho calor, sobre todo si hay mucha humedad, ejercicio intenso, falta de bebida o una combinación de estos factores. También ocurre en aquellas enfermedades donde está alterado el balance hidroelectrolítico. Básicamente, esto se da por falta de ingestión o por exceso de eliminación de agua. Para evitarla se debe beber agua o bebidas isotónicas como limonadas. No es muy recomendable beber bebidas muy azucaradas, como las de cola, o por lo menos es aconsejable alternarlas con agua. Se ha de beber siempre que se tenga sed y no forzosamente para evitar la hiperhidratación.

- **Los síntomas de la deshidratación leve** (1-2% del peso del cuerpo) incluyen sed, disminución del volumen de la orina, la cual se vuelve más oscura de lo normal; cansancio sin motivo aparente, escasez de lágrimas al llorar, dolor de cabeza, boca seca y vértigo al ponerse de pie (hipotensión ortostática).
- **En una deshidratación moderada (3 a 5%) puede no producirse orina.** Otros síntomas de este estado incluyen letargo y somnolencia, ataques; en los bebés se observa un hundimiento de las fontanelas, desvanecimiento y ojos hundidos. Los síntomas se vuelven cada vez más graves con mayor pérdida de agua. La frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria empiezan a aumentar para compensar la disminución del volumen del plasma sanguíneo y de la presión arterial. A su vez, la temperatura corporal puede aumentar debido a una disminución de la sudoración.
- **Al perder alrededor de un 5 o un 6% de agua**, el individuo se muestra somnoliento, puede tener dolores de cabeza, náuseas y hormigueo en algún miembro.
- **Si se pierde más de un 6% del agua corporal**, los músculos se vuelven espásticos, la piel se seca y se arruga, la vista se vuelve turbia, el volumen de orina se reduce considerablemente y la micción puede resultar dolorosa, y se empieza a delirar.
- **Pérdidas superiores al 11% suele ser mortal.** En ocasiones la aparición de todos estos acontecimientos puede tardar más de un día. La muerte por deshidratación puede ocurrir en un lapso de 3 a 5 días (Thompson et al, 2008).

CAPÍTULO VII

La alimentación, la primera medicina Que tu alimento sea tu mejor medicina La Dieta Mediterránea-I

(Diapositivas nº 42 a 53)

La dieta, según su propia definición de raíces griegas significa la organización de los alimentos o la estructuración de la vida. Es básica incluso por sí sola para el tratamiento de muchas enfermedades.

Se emplea en la actualidad un gran número de dietas especiales para enfermedades metabólicas, renales, cardiovasculares, de control del peso, etc. Estas normas dietéticas, así como la ingestión hídrica deben de individualizarse en cada paciente, como cualquier otro planteamiento terapéutico. Ya decía Hipócrates, el médico de Cos, hace 2.500 años: ¡Qué tu comida sea tu mejor tratamiento! (Ver diapositiva nº 42).

El objetivo de esta obra es destacar la labor preventiva de una dieta correcta respecto a la aparición de la enfermedad. Ya hemos comentado en anteriores capítulos el papel beneficioso de ésta respecto a la salud cardiovascular y enfermedad oncológica. En las postrimerías de esta obra, insistiremos en la dieta aconsejable en diversas afecciones, así como su adecuación en las diferentes etapas evolutivas del ser humano, así como en ciertas condiciones como son el embarazo, la lactancia y la práctica deportiva. Y no solo hay que considerar que la dieta ocupe un lugar en la prevención sino que sea una ayuda efectiva en el tratamiento de la enfermedad y se pueda con su concurso limitar el consumo de la medicación.

La dieta para que sea higiénica y segura tiene que ser suficiente, completa, variada y equilibrada (Quiles J et al, 1996) (diapositiva nº 43) En este sentido, la evolución del perfil calórico ha variado a lo largo de los años en las recomendaciones de los principios inmediatos: En términos energéticos, uno de los índices de calidad de la dieta más utilizados es el denominado perfil calórico que se define como el aporte energético de macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono y lípidos) y alcohol (cuando se consume) a la ingesta calórica total.

La dieta equilibrada, prudente o saludable será aquella en la que la proteína total ingerida aporte entre un 10 y un 15% de la energía total consumida, salvo en los niños en crecimiento, adolescentes, y deportistas que puede llegar al 15%; la grasa no más del 30-35%, con un consumo de grasa monoinsaturada del 15 al 20% (el consumo del colesterol tendría que ser menor de 300 mg al día, por ello hay que reducir el consumo de carnes grasas y lácteos enteros) y el resto (>50%) proceda de los hidratos de carbono, a expensas de legumbres, frutas y verduras, principalmente complejos. Si existe consumo de alcohol, su aporte calórico no debe superar el 10% de las Calorías totales.

En la actualidad, en las sociedades más desarrolladas, como ha ocurrido en España (Ver diapositiva nº 44) la calidad de la dieta juzgada por este índice no es muy satisfactoria pues, como consecuencia del excesivo consumo de alimentos de origen animal, existe un alto aporte de proteína y grasa siendo, en consecuencia, muy bajo el de hidratos de carbono, redu-

ciendo, desde este punto de vista, la calidad de la dieta. Sin embargo, en las zonas en vías de desarrollo y en los países pobres, la mayor parte de la energía, hasta un 80%, puede proceder de los hidratos de carbono aportados principalmente por los cereales (Carbajal Azcona A, 2011).

La prevalencia de obesidad es mayor entre los individuos que presentan valores más altos del cociente grasa/carbohidratos, independientemente de la ingesta energética total. Por el contrario el aumento de la relación carbohidrato/grasa de la dieta favorece la pérdida de grasa perdiéndose peso al mismo tiempo que se mantiene la masa magra. En consecuencia y según expertos en dietética, **el reducir en un 10% el contenido en grasa de la dieta, aumentando paralelamente los hidratos de carbono (vegetales ricos en fibra), se acompaña de una disminución progresiva del peso corporal debido a una disminución de la cantidad de grasa del cuerpo.**

Dentro de las normas dietéticas en general, hay que destacar la importancia de comer alimentos vegetales, especialmente cereales, verduras, aunque también legumbres y fruta, algo de pescado y muy poca carne. Puede también tomarse frutos secos, especialmente si el paciente no se encuentra obeso. Puede tomarse algo de vino en las comidas. Esta es fundamentalmente la base de la llamada dieta mediterránea. Esta es una dieta rica en cereales poco refinados, sobre todo el trigo consumido en forma de pan, pasta, cuscús, etc. Es rica en fruta y verdura frescas que se consumen según las estaciones. Las verduras de hoja, en particular, están presentes en todas las comidas. También es rica en legumbres: judías, habas, guisantes, garbanzos, lentejas... Las poblaciones mediterráneas consumen frutos de cáscara (almendras, nueces, avellanas...) y, durante el invierno, fruta deshidratada, como las famosas pasas de Corinto, pero también higos y albaricoques. Consumen huevos y también, de forma moderada, pescado y carne (sobre todo, y en determinadas zonas, aves y conejos). También consumen productos lácteos fermentados (queso y yogures **no de leche pasteurizada**) en poca cantidad o moderada, y sobre todo los que se elaboran a partir de leche de cabra o de oveja. **El aceite de oliva es el principal aceite que se usa para cocinar** y ni se plantean el uso de mantequilla ni de aceites poliinsaturados (como el de girasol o el de maíz). Las hierbas aromáticas (romero, tomillo, orégano), el ajo y la cebolla se usan ampliamente para preparar las comidas, así como el zumo de limón y otros cítricos. **La capsaicina, el ingrediente picante de los chiles, muestra actividad anti-neoplásica potente en una amplia gama de células de cáncer humano.** Lau JK et al, 2014, examina las vías de señalización que subyacen a la actividad apoptótica de la capsaicina en el cáncer de pulmón de células pequeñas humano (SCLC) in vitro e in vivo. Los ensayos de Brown KC et al, 2010, mostraron que la capsaicina muestra una robusta actividad anti-proliferativa en cuatro líneas celulares de SCLC humanos. Sugieren que los efectos anti-proliferativos de la capsaicina podrían ser útiles en la terapia de SCLC humanos (Cáncer de pulmón de células pequeñas). **La dieta mediterránea es rica en omega 3.** El pescado que más se consume son las sardinas y las anchoas, ricas también en omega-3. También se admite para las personas que no tienen contraindicado el alcohol **dos copas de vino tinto (no llenas) al día para los hombres y una para las mujeres, siendo rico en polifenoles (antioxidantes).** (Ver diapositivas nº 45 a 46).

El estilo de vida dieta mediterránea también hace hincapié en la importancia social de las comidas fomentando comer con la familia y amigos, así como la práctica de ejercicio físico; recomendaciones que vienen impresas en la base de la Pirámide de la Dieta Mediterránea de la Fundación: Dieta Mediterránea, aparte de las recomendaciones dietéticas propiamente dichas de consumo diario o semanal (Moreiras et al, 2011) (Ver diapositiva nº 47).

En los países mediterráneos la pirámide de la dieta mediterránea se ha actualizado para adaptarse al estilo de vida actual. Se recomiendan unas proporciones de los distintos grupos de alimentos, la composición de las comidas principales y además se incorporan la manera de seleccionar, cocinar y de consumir dichos alimentos (P. Bach-Faig A, et al, 2011).

Los estudios epidemiológicos indican que componentes de la dieta o específicos pueden reducir el riesgo de cáncer, enfermedades cardiovasculares y diabetes (Hardman, 2014). Las propiedades saludables que se atribuyen a la dieta mediterránea, se basan en la constatación de que aunque en los países mediterráneos se consume más grasa que en los Estados Unidos, la incidencia de enfermedades cardiovasculares es mucho menor (Mackenbach JP. 2007; Serra-Majem L et al, 2006). Las causas de tales propiedades parecen estar en el mayor consumo de productos ricos en ácidos grasos Monoinsaturados (Keys A et al, 2006) presentes en el aceite de oliva. También se atribuye al consumo de pescado, en especial pescado azul (Kromhout D et al, 2002) rico en ácidos grasos E-3 y, finalmente, al consumo moderado de vino tinto (por

sus antocianidinas y resveratrol). **El vino también está asociado a otro efecto cardioprotector denominado la paradoja francesa** (De Lorgeril et al, 2002).

Los polifenoles estilbenos, que se encuentran en la piel de la uva y se concentran en el vino tinto, y los lignanos, presentes en las aceitunas, el aceite de oliva virgen, las semillas de lino, las semillas de sésamo y los cereales integrales están asociados con efectos protectores frente a la mortalidad. **La dieta mediterránea es preventiva cardiovascular** (Kromhout D et al, 2002). Hasta en un 40% las frutas y verduras reducen las cardiopatías isquémicas. No es ninguna novedad la pasión por alimentos ricos en grasas saturadas, como la mantequilla, el queso o el foie que sienten los galos, sin embargo, su riesgo cardiovascular se asemejaba al de los países mediterráneos, con una dieta rica en grasas insaturadas. Hasta hace pocos años, y a raíz de diversos estudios, este hecho se asoció al de vino consumo moderado tinto, muy instaurado en ese país. Sin embargo, en la década de los noventa, diferentes trabajos de investigación demostraron que precisamente las personas con un consumo moderado de vino tenían también hábitos de vida más saludables que aquellos con un consumo mayor, y que esos hábitos saludables eran en esencia los responsables de los beneficios sobre la salud (De Lorgeril M et al, 2002). Otras bebidas fermentadas como la cerveza, enmarcadas dentro de una dieta de estas características, pueden tener beneficios para la salud ya que disminuye los niveles de colesterol LDL (el más preocupante por su asociación con el riesgo cardiovascular), aumenta los niveles de colesterol HDL (con beneficios en protección cardiovascular), pudiendo mejorar consecuentemente la actividad endotelial. El mismo investigador: De Lorgeril había dirigido el llamado "Lyon Diet Heart Study" publicado en 1999 en Lancet, donde describieron como pacientes que habían sobrevivido a un primer infarto de miocardio, la dieta mediterránea reducía entre un 50 y un 70% el riesgo de una nueva complicación cardiovascular y aumentaba la esperanza de vida en aproximadamente un 50%. Además, este estudio concernía a personas con muy mala salud, y ninguna de las personas estudiadas siguió la prescripción del régimen al pie de la letra, ni tampoco efectuaron ejercicio físico. Si todos estos factores hubieran concurrido, los resultados quizás habrían sido todavía más espectaculares.

Comer pescado graso (atún, salmón entre otros) una o dos veces a la semana protege cardiovascularmente a todas las personas pero especialmente a los ancianos, reduciéndose un 44% de muerte por ataque cardíaco, disminuyéndose la capacidad arritmógena del corazón. Este hecho es debido a su contenido en ácidos grasos omega 3 que son ácidos grasos poliinsaturados, Hace disminuir también los triglicéridos (Gil Hernández 2014).

La dieta mediterránea mejora la supervivencia en cáncer. Según autores, hasta en un 45% se reduce las tasas de riesgo de aparición de ciertos cánceres como los de pulmón, estómago, próstata, y colon (Mariné A et al, 1999). Además ejerce un efecto protector frente a la aparición de cataratas, osteoporosis, obesidad abdominal e incluso enfermedad pulmonar obstructiva. Lleva a un menor riesgo de diabetes tipo II y de deterioro cognitivo tanto durante el envejecimiento como entre la etapa de transición entre la demencia o deterioro cognitivo leve a la Enfermedad de Alzheimer (Scarmeas N et al, 2009).

En un estudio realizado en 2012 en una muestra de 11.015 universitarios, se constató que las personas que seguían con regularidad una dieta mediterránea, obtuvieron mejor puntuación en la escala "Health-Related Quality of Life (HRQL)" relacionada con la calidad de vida, que incluye variables de salud tanto físicas como mentales (Henríquez Sánchez P et al, 2012).

No obstante, la difusión mundial de la dieta mediterránea es uno de los principales factores que están contribuyendo al creciente aumento de casos de enfermedad celiaca, sensibilidad al gluten no celíaca y otros trastornos relacionados con el gluten, debido al elevado consumo de alimentos que contienen gluten. (Volta U et al, 2013). A este respecto, De Lorgeril M, Salen P, 2014 lanzan la advertencia contra el trigo moderno, que ha experimentado hibridaciones que provocan intolerancias. Así pues, las personas que no toleran el gluten o que tienen una enfermedad ligada al trigo moderno deben pasarse al arroz integral para sustituir al trigo integral, que también tiene un índice glucémico débil. No hay que olvidar tampoco que las leguminosas no contienen gluten (lentejas, judías rojas y blancas, guisantes o garbanzos).

En la actualización de su contenido, las Nuevas Guías Dietéticas Americanas han incluido la dieta mediterránea como patrón saludable para prevenir las enfermedades cardiovasculares (CV) basándose en las conclusiones del Proyecto Predimed (Prevención con Dieta Mediterránea), llevado a cabo por el Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CiberObn), dependiente del Instituto de Salud Carlos III. El Predimed, realizado entre 2003 y 2011, contó con la participación de 7.447 personas de alto riesgo vascular.

Es conveniente recordar que España con su dieta mediterránea y Japón con el uso de la soja son los países donde se alcanza una edad media de vida más longeva, unos 84 años de en las mujeres y 76 en los hombres. El alcohol en pequeñas dosis, componente de la dieta mediterránea, es antiagregante plaquetario y por lo tanto también preventivo de trombosis. Se ha demostrado la riqueza de esta dieta en antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, que actúan eficazmente en prolongar la supervivencia, la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

En las últimas décadas, la dieta española parece alejarse de la dieta mediterránea tradicional, pese a que ésta ha demostrado un efecto protector frente a las enfermedades cardiovasculares. La Sociedad Española de Arterioesclerosis (SEA) publicó en 1994 sus recomendaciones dietéticas para la prevención de la arteriosclerosis, que tratan de recuperar el espíritu de la dieta mediterránea. Un estudio realizado por (Ballesteros Pomar et al, 2001) sobre un total de 1.800 personas, 600 sin riesgo cardiovascular y 1.200 con riesgo, llegaron a la conclusión de que la mayoría de las personas no seguía las recomendaciones de la SEA. La dieta era pobre en hidratos de carbono (41%) hiperproteica (16%) y con un alto consumo de grasa (43%) y colesterol. Sólo aquellas recomendaciones referidas al consumo de grasa monoinsaturada (consumo de aceite de oliva), se cumplieron por más del 50% de los individuos. La dieta mediterránea, gracias a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, especialmente por su composición vegetal a base de legumbres, frutos secos como las nueces, aceite de oliva, ajo, cebollas, tomate, especias..., **reduce la prevalencia de hiperuricemia** (Guasch Ferré M et al, 2013); de síndrome metabólico (Onat et al, 2006); de diabetes 2 y en general el riesgo cardiovascular (Dehghan A et al, 2008).

En el terreno oncológico, la dieta mediterránea es un reductor del riesgo. Según investigadores de la Universidad de Ohio, en Estados Unidos, (Arango D et al, 2013), la apigenina, presente en el perejil, apio y en el té de manzanilla, debilita a las células cancerígenas del cáncer de mama. Los investigadores observaron que este compuesto restauró la conexión con la proteína hnRNPA2, ligada al cáncer de mama, sugiriendo que cuando esta unión es simple, las células pueden ser más sensibles a la quimioterapia.

Así mismo y como ya hemos referido básicamente en el capítulo dedicado a Nutrición y Cáncer, ciertos componentes de la dieta mediterránea juegan un papel preventivo. Citamos algunos ejemplos a este respecto: El papel beneficioso del ajo y del yogur (leches fermentadas) en los cánceres de estómago y colon (Citado por Ebrí, 2002). El consumo de las isoflavonas de la soja y otras leguminosas, sobre todo en la mujer menopáusica, por su efecto preventivo de la neo de mama (no consumirla si la paciente ya tiene la neo), porque aunque se trata de un fitoestrógeno débil que uniéndose a los receptores mamarios, evitan que los estrógenos naturales de la mujer los estimulen, podría correrse un riesgo. Así mismo se ha querido ver un cierto valor preventivo de su consumo respecto al cáncer de colon y próstata (Reiter RJ et al, 2013).

Ciertos frutos secos como las avellanas y sobre todo las nueces también se han correlacionado con un menor riesgo mamario. Las nueces contienen múltiples ingredientes que, individualmente, han demostrado desacelerar el crecimiento del cáncer, incluyendo los ácidos grasos omega-3, antioxidantes y fitosteroles. En investigaciones con ratones, el consumo de nueces ha frenado el crecimiento de los cánceres de mama implantados. En comparación con una dieta sin nueces, el consumo de nueces redujo significativamente la incidencia de tumores (fracción de ratones con al menos un tumor), multiplicidad (número de glándulas con tumor/ratón), y el tamaño. Los análisis de expresión génica indican que el consumo de la dieta con nueces produce una expresión alterada de múltiples genes asociados con la proliferación y diferenciación de células epiteliales mamarias. Una comparación con otra intervención dietética indicó que el contenido de omega 3 por sí solo no tuvo en cuenta el grado de supresión tumoral debido a la nuez. Los resultados de este estudio indican que el consumo de nueces podría contribuir a una dieta saludable para reducir el riesgo de cáncer de mama (Hardman E et al, 2011; 2014), y colorrectal (Tsoukas MA et al, 2015).

Destacamos ahora algunos aspectos de algunos componentes muy importantes en la dieta mediterránea como son los vegetales: verduras, hortalizas, hierbas, legumbres, frutas, frutos secos, cereales, vino y cerveza, también componentes de la dieta Mediterránea, sin olvidarnos de los pescados, huevos y algo de carne, especialmente de ave o conejo **(Ver diapositivas nº 47 a 64).**

¿Cuáles son las mejores verduras para la salud?: No únicamente hay que considerar el evidente hecho de que las verduras estén exentas de pesticidas, y además lavarlas bien; nos re-

ferimos al hecho de elegir aquellas que **tengan mayor diversidad de colores**, sobre todo cuando sean de color verde y con hojas ricas en antioxidantes, vitaminas y minerales. **Las frutas y verduras más contaminadas por los pesticidas, y que por ello son los más interesantes para comprar en la agricultura orgánica, son: melocotones, manzanas, apio, cerezas, peras, nectarinas, lechuga, espinacas, fresas, uvas, patatas y pimientos. Las frutas y verduras menos cargadas de pesticidas son: brócoli, coles, cebollas, guisantes (congelados), maíz dulce, espárragos, kiwis, mangos, aguacates, plátanos y piñas.**

Destacamos como ejemplos de frutas más contaminadas por los pesticidas y sin embargo con grandes propiedades alimenticias para nuestra salud, las peras y los melocotones:

Las peras, son potentes diuréticos, con propiedades antidiabéticas debido a su riqueza en fibra soluble, pectina, que ayuda a disminuir los niveles glucémicos. Contienen ácido cafeico y pantoténico que reducen el colesterol. También posee propiedades antibacterianas por su contenido en taninos. Propiedades vasodiladoras y antiarrítmicas. Propiedades laxantes ante estreñimiento, y antidiarreica en colitis. Previene la osteoporosis. Mejora la salud mental por su contenido en ácido fólico.

Los melocotones son muy ricos en azúcares, sustancias proteicas, materias pépticas, minerales (P, K, Mg, Fe), celulosa, vitamina C y otras vitaminas tales como; P, PP, E, B1, B2, B9, por lo cual el melocotón es muy rico no solo en propiedades nutricionales sino también en propiedades terapéuticas. Los melocotones son recomendados para enfermedades infecciosas, para **reducir los niveles de colesterol en sangre, prevenir las enfermedades cardiovasculares, renales y anemia.** Poseen efecto diurético e hipotensor. Otras propiedades medicinales de los melocotones son utilizadas para **tratar cólicos abdominales y dolores reumáticos.** El melocotón como alimento es más que recomendado para tratar la convalecencia o estados de fatiga, incluyendo los estados depresivos que acompañan a la fatiga, ya que las propiedades medicinales del melocotón se encargan de regenerar las reservas energéticas a través de su rica composición en azúcares naturales y carbohidratos, a lo que se suma su gran contenido en fósforo y magnesio. Su contenido en vitaminas A, B1 y B2 también ayuda a sus efectos saludables sobre el equilibrio del sistema nervioso. Favorece la síntesis de hemoglobina. Fortalece la inmunidad natural. Regulan las funciones intestinales y hepáticas. Favorecen la alcalinización de la sangre, lo cual resulta indicado para las personas con litiasis urinaria, así como para aquellos que desean aumentar su funcionalidad urinaria.

Otro aspecto a considerar es la carga glucémica del alimento así como su rapidez de absorción que condiciona los picos de glucemia. Así, por ejemplo, no hay que abusar de las patatas, debido a su alta carga glucémica. Y es que una patata se compone casi exclusivamente de almidón que, una vez cocido, se convierte en glucosa pura en cuanto entra en contacto con la lengua, y hace subir el nivel de azúcar en la sangre más rápido que si se tomara un terrón de azúcar. Consumir en exceso patatas fritas no es lo único importante, hay que considerar también no solo el aceite en el que se cocinan, sino la patata en sí misma porque está demasiado cocinada.

Aceites extraídos de las semillas de ciertas verduras como la borraja, o de las semillas de planta onagra o primula, son también preventivos cardiovascularmente. Se emplean también en dermatitis atópica, artritis, e incluso en dismenorrea, por su efecto modulador de las prostaglandinas que favorecen la inflamación.

Las verduras de las que no hay que abusar, porque también contienen mucha azúcar, son las remolachas rojas, las zanahorias, las berenjenas y las calabazas. Sin embargo, no hay ninguna razón para limitar el consumo de otras verduras, como espárragos, aguacate, acelgas, brócoli, apio, achicoria, coles de todo tipo, incluyendo la coliflor, la col china, el colinabo y las coles de Bruselas, pepinos, calabacín, endivia, espinaca, hinojo, cebolla, batata, perejil, pimientos, rábanos, ensaladas de todo tipo, escarola, tomates... **Mejor además, siempre que sea posible, es consumir regularmente estos vegetales, crudos o poco cocidos.** De esta forma aportarán al organismo sus nutrientes en condiciones óptimas. **Son muy recomendables los zumos de verduras domésticos.**

La diapositiva nº 48, nos muestra la composición en macronutrientes y calorías, de algunas verduras y legumbres. Destacamos la riqueza proteica de las legumbres a diferencia de las verduras, sobre un 20%. Destacamos el altramuza cuya riqueza proteica llega al 40%. Así mismo, una mayor riqueza en hidratos de carbono de las legumbres, con mayor carga glucémica que las verduras y un mayor aporte calórico. En ambos, pobreza de lípidos.

Al final de esta obra, al comentar algunos complementos nutricionales-fitoterapia, haremos referencia a algunas especias, hierbas, que se utilizan en cocina en la dieta mediterránea, como son por ejemplo, el romero, tomillo..., con indicaciones benéficas para la salud.

¿Consumirlas frescas en nevera o congeladas o en conserva?: La pregunta es referente a saber de qué forma es conveniente consumirlas, a efectos de una menor pérdida de antioxidantes desde su recolección, que es cuando contienen su nivel máximo. Y dado además que no todas las verduras pueden consumirse crudas, se añade otro componente a esta pregunta, y es **la forma de cocinado**. En contestación a estos interrogantes se refiere un trabajo de investigación realizado en la Universidad de Murcia (Murcia et al, 2009) donde verifican qué evidentemente son las frescas las que poseen una mayor carga antioxidante, después de examinarlas en tres grupos: frescas y conservadas en nevera a 4 grados centígrados, congeladas a -20 grados centígrados y por último, guardadas en botes de conserva durante un periodo de 18 meses. Matizan su investigación en tres grupos:

- a) las que tienen un gran poder de inhibición de los radicales libres, superior al 75% como son las verduras de color oscuro: la remolacha, las espinacas, las acelgas, las alubias y las alcachofas,
- b) las que poseen un poder de inhibición de los radicales libres comprendido entre el 50 y el 75%, como son el ajo, la escarola, las coles de Bruselas, los guisantes, el maíz, el brócoli, el calabacín, la berenjena, las zanahorias, las cebollas, los espárragos, la lechuga, el apio, los pepinos, las judías verdes y el rábano;
- c) Por último, las que tienen un poder antioxidante más débil, comprendido entre el 25 y el 50%, como la coliflor, el puerro y el pimiento.

Afirman, que desde la recolección del producto sea cual sea el modo de conservación se pierde capacidad antioxidante aunque sean frescas guardadas en nevera. Vieron en consecuencia, que algunas, aunque se guarden en la nevera, o congeladas o se consuman en conserva, siempre van a tener el mismo poder antioxidante: alcachofas, pepinos, escarola, berenjenas, cebollas, calabacines, rábano, pimientos, e incluso la lechuga. En nevera, si se consumen con menos de un día, pierden solo entre un 0,3 y un 0,8% de su capacidad antioxidante, a excepción de los pepinos y calabacines que pierden entre el 24 y el 34% desde el primer día. Y después de 7 días en la nevera, algunas verduras como el brócoli, coles de Bruselas y puerros pierden entre el 30 y 40% de su acción antioxidante.

Cuando se congelan, aunque sea solo un día, el brócoli, por ejemplo, pierde el 15,1% de su capacidad antioxidante, las acelgas el 20%, las judías verdes el 23% y los guisantes el 26%. Y después de ocho meses congelados, los espárragos han perdido el 40% de su actividad antioxidante, el brócoli el 48%, las coles de Bruselas el 31%, las espinacas el 21% y el ajo el 19%. En consecuencia, demuestran que congelarlas no salvaguarda íntegramente sus propiedades antioxidantes y aun congeladas, no hay que tardar en consumirlas. En las conservas, y aunque se añada el ácido ascórbico y el ácido cítrico como antioxidantes, algunas verduras, como el apio, pierden hasta el 100% de su capacidad antioxidante, la remolacha hasta el 64%, los guisantes el 46%, las espinacas el 32%, las acelgas y alubias el 29%, los espárragos el 25%, las judías verdes el 13% y el ajo hasta el 60%. **Afirman en consecuencia, que comer verduras en conserva no es la mejor forma de aprovechar la capacidad antioxidante de éstas;** y que da igual que el vegetal lleve en conserva un día que dieciocho meses, ya que esta capacidad antioxidante se pierde desde el primer momento. **La diapositiva nº 49**, nos muestra la composición en minerales de algunas legumbres entre sí. Se evidencia también una ostensible diferencia, en el caso de los garbanzos, en macronutrientes, minerales, fibra, vitamina C y triptófano precursor de la serotonina, neurotransmisor que produce sensación de felicidad, a favor de los **garbanzos naturales sobre los de conserva**.

El consumo de fruta es bueno para nuestro organismo, debido a los antioxidantes, vitaminas y nutrientes que contienen. Si intentamos resumir sus efectos benéficos en el organismo, descubrimos como un **mínimo de tres piezas diarias**, aportan gran cantidad y variedad de minerales (potasio, magnesio, calcio...), vitaminas, principalmente la vitamina C que es muy antioxidante (kiwis, fresas, frambuesas y los cítricos), betacaroteno... **Aportan fibra soluble que ayudan a un correcto funcionamiento digestivo, hidratan (80 a 90% de agua), siendo además diuréticas. Fuente de energía instantánea debido a su riqueza en fructosa, monosacárido de rápida asimilación. Tienen las mismas indicaciones para la salud que las citadas para la dieta mediterránea de la cual forman parte.** Actúan por sus componentes, preventivamente en obesidad, estreñimiento, hipertensión, aterosclerosis, cáncer. **La diapositiva nº 50**, nos muestra

diferentes vegetales: verduras, cereales, frutos secos, y especialmente frutas saludables para el ser humano. Los plátanos son una fuente excelente de vitamina B6 y vitamina C, de fibra alimenticia y de manganeso. Pero también contienen mucho potasio, un elemento que escasea en la alimentación de las poblaciones occidentales desde hace 30 años. El potasio es necesario para conservar una presión arterial normal y un buen funcionamiento del corazón. Comer un plátano (no demasiado maduro) al día puede ayudar, por lo tanto, a prevenir la hipertensión arterial, las arritmias y a proteger contra el infarto.

► **La diapositiva nº 51**, nos muestra la composición en macro y micronutrientes, fibra de una fruta muy particular, el aguacate. Destacamos, su riqueza en proteínas, ácidos grasos poliinsaturados, especialmente omega 3, también ácidos grasos monoinsaturados. Así mismo se apuntan alguna de sus indicaciones para la salud, especialmente como protector cardiovascular y sedante neurovegetativo. ► **La diapositiva nº 52**, nos recuerda la importancia de los cítricos en nuestra dieta mediterránea; las nueces, ya comentadas, como frutos secos; las aceitunas que dan lugar a su aceite (Omega 9) y que posteriormente en esta obra incidiremos especialmente. El ajo, posee unas grandes propiedades para la salud, como la cebolla. Estas verduras, hortalizas, serán también abordadas más adelante en esta obra, cuando se hable de los alimentos antiaging.

¿Son saludables los zumos vegetales “Juicing”?: Estos jugos se hacen de forma doméstica con un extractor que tritura jugos frescos de verduras y frutas crudas, para un consumo diario. La diferencia entre el uso de una licuadora y de un extractor, es que aquella no extrae correctamente todo el jugo y la pulpa, perdiéndose éstos. Al romperse las fibras vegetales, los nutrientes se pueden absorber más fácilmente, evitando su oxidación. Sus indicaciones son las mismas que el consumo de frutas y verduras, pero benefician más a las mucosas del aparato digestivo al fermentarse las fibras solubles en el intestino. Para aquellas personas con reticencia a ingerir las verduras sólidas, los zumos pueden facilitar su consumo y además con mayor variedad de éstas. Aunque pueden emplearse cualquier verdura y fruta, para gente obesa o con sobrepeso, diabetes, es mejor prescindir de frutas ricas en azúcares. Los grandes clásicos del “Juicing” son las hojas de col, el brócoli, apio, hinojo, perejil, endivias, pimientos, ajo, cebolla, jengibre, cítricos, manzana: combinaciones muy diversas...

FRUTOS SECOS

Sabemos que los frutos secos han sido poco valorados durante mucho tiempo debido a su concentrado valor energético, sin embargo, pueden ofrecernos valiosos nutrientes y potentes antioxidantes.

La recomendación de la Administración de Alimentación y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) señala que el consumo de 42,5 gramos de nueces al día contribuye a mejorar la salud cardiovascular, en función de la evidencia científica disponible actualmente. El consumo habitual de estos frutos secos se ha asociado a la reducción del colesterol LDL, el aumento del colesterol HDL, la disminución de la presión arterial, al mejorar la función arterial y la reducción de la inflamación. Los frutos secos pueden utilizarse a diario, como tentempié o snack de bolsillo, ensaladas, pasteles, salsas o postres. Como se puede apreciar en la ► **diapositiva nº 53**, los frutos secos tienen un elevado contenido de grasas a excepción de la castaña que posee pocas grasas y mayor contenido de hidratos. Del total de las grasas, la mayoría son ácidos grasos insaturados. En las nueces y los piñones predominan los ácidos grasos polinsaturados, mientras que en el resto de los frutos secos es mayor la proporción de ácidos grasos monoinsaturados. **Son los cacahuètes, almendras y nueces, los frutos secos que mayor cantidad de proteínas posee.** Por supuesto, estos valores se muestran por cada 100 gramos de frutos secos sin cáscara y sin cocción, pues con este proceso pueden modificarse algunas propiedades nutricionales. Observamos también detallada en esta diapositiva las kilocalorías, siendo las castañas las que las poseen en menor cuantía. Se especifica así mismo los principales minerales presentes: Potasio, calcio, magnesio y fósforo. También presentes la fibra y las vitaminas como la E, antioxidante, siendo la almendra la más rica en ambas. Los frutos de mayor riqueza en magnesio son las almendras y piñones; avellana y almendras en calcio; zinc en las pipas de calabaza, cacahuètes; selenio en las nueces de Macadamia.

Se ha comentado que el consumo de frutos secos estaría ligado al sobrepeso e incluso a la obesidad, dado su contenido calórico. Sin embargo, en una investigación, se observó como las personas que toman con frecuencia frutos secos, tales como nueces, almendras o pistachos, tie-

nen entre un 37 y 46% menos de probabilidad de padecer obesidad, en un estudio de la Loma Linda University de California (EE.UU.) (Sabaté, 2007). Vio este autor, que de los 803 participantes en el estudio, los que más frutos secos tomaban (16 g por día), tenían un menor riesgo de tener síndrome metabólico, que está relacionado con un riesgo elevado de enfermedades de corazón y diabetes. En este sentido, un tercio de los participantes en la investigación tenían este síndrome. El estudio mostró que había una asociación entre comer frutos secos y no estar obeso y tener una menor tendencia a tener un síndrome metabólico. De hecho, el estudio mostró que, de casi 30 gramos de frutos secos consumidos a la semana, el riesgo de la persona de tener síndrome metabólico disminuía un 7%. La alta cantidad de proteínas que contienen las nueces, también pudo colaborar a que la gente al sentirse más llena, les llevara a comer menos comidas poco saludables, además de tener este fruto otros nutrientes y componentes fitoquímicos beneficiosos para la salud (ácido fólico, pobres en sodio, ricos en calcio, potasio, magnesio, zinc, cobre, selenio y yodo, éste último sobre todo en cacahuètes, anacardos aunque también en almendras y nueces). **Aquellos participantes que consumieron pocos o ningún fruto seco tenían sobrepeso.** Cree en consecuencia, que tienen un beneficio propio para la salud.

Otra investigación, realizada en niños y adolescentes (Se estudiaron 1764 niños y adolescentes de 6 a 19 años de edad), donde intervino también este autor citado (Vichuda L, Matthev WS, Wien M, Sabaté J, 2011), **evidenció que el consumo regular de alimentos específicos vegetales puede prevenir el sobrepeso entre los niños y adolescentes.** Encontraron que la frecuencia de consumo de cereales, frutos secos, verduras y LNDP (alimentos ricos en nutrientes bajos) fueron inversamente relacionados con el riesgo de tener sobrepeso, mientras que los lácteos aumentaron el riesgo de sobrepeso.

Otro estudio retrospectivo (Japas C et al, 2014) realizado sobre 9864 hombres de edades entre 40 y 60 años, evidenció que los hombres con mayor ganancia de IMC eran más propensos a consumir una dieta no vegetariana, junto a una mayor audiencia televisiva, poca actividad física y una menor duración de sueño en comparación con aquellos con ganancias de peso.

Un aumento en las enfermedades no transmisibles (ENT) en la India se ha atribuido a una transición epidemiológica mediante la cual, debido a la urbanización, hay un aumento de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como la obesidad. Una revisión de la OMS ha identificado una epidemia de obesidad que supera el 30% en algunas ciudades hindúes con una evidente disminución de todo el contenido en alimentos de origen vegetal y el aumento de riesgo de la obesidad y las enfermedades no transmisibles. En el "Adventist Health Study 2", Pramil NS et al, 2014, plantean la posibilidad de que la administración específica de alimentos integrales de plantas (por ejemplo, nueces) en un patrón de dieta vegetariana podría potencialmente prevenir la obesidad y las enfermedades no transmisibles en una población objetivo de más de mil millones de personas. A este respecto, Sabaté en 1999, destacaba, analizando diversos estudios epidemiológicos que el consumo de nueces parecía proteger contra la enfermedad cardíaca isquémica (EIC): En un gran estudio prospectivo epidemiológico de Adventistas del Séptimo Día en California, se encontró que la frecuencia de consumo de frutos secos tuvo una asociación inversa sustancial y altamente significativa con el riesgo de infarto de miocardio y muerte por EIC. El efecto protector de los frutos secos en la CI se encontró en los hombres, las mujeres y en los ancianos. Por otra parte, la frecuencia de consumo de frutos secos se halló ser inversamente proporcional a la mortalidad por cualquier causa en varios grupos de población, como los blancos, los negros y los ancianos. Por lo tanto, el consumo de nueces no sólo puede ofrecer protección contra la EIC.

No solo, los frutos secos protegen cardiovascularmente, Tantamango YM et al, 2011, evaluaron la asociación entre la dieta y el riesgo de pólipos colorrectales en 2.818 sujetos que se habían sometido a una colonoscopia. Se identificaron 441 casos de pólipos colorrectales. El análisis multivariado ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, y la educación, mostró una asociación protectora con una mayor frecuencia de consumo de verduras cocidas, y frutos secos. El consumo de legumbres al menos 3 veces/semana redujo el riesgo en un 33% después de ajustar por la ingesta de carne. El consumo de arroz integral por lo menos 1 vez/semana redujo el riesgo en un 40%. Estas asociaciones mostraron un efecto dosis-respuesta. **Concluyeron que una alta frecuencia de consumo de verduras cocidas, frutos secos, legumbres y arroz integral se asoció con un menor riesgo de pólipos colorrectales.** Son interesantes estas conclusiones, dado que la mayoría del cáncer colorrectal surge en pólipos adenomatosos, y un 25 a un 35% del riesgo de adenoma de colon podría ser evitable mediante la modificación de la dieta y hábitos de vida.

CAPÍTULO VIII

La alimentación, la primera medicina Que tu alimento sea tu mejor medicina La Dieta Mediterránea-II

(Diapositivas nº 54 a 66)

Otro componente de la dieta mediterránea son los cereales. ¿Qué aportan a nuestro organismo?: Los cereales en sus diversas clases aportan a nuestro organismo, macro y micronutrientes diversos, entre ellos minerales y vitaminas, especialmente los integrales. **La diapositiva nº 54**, presenta el análisis nutricional de 100 g de diversos cereales. **Es la avena la que presenta una mayor riqueza en proteínas**, seguida del trigo, espelta y cebada; también en lípidos es más rica la avena que el resto de los cereales, aunque todos presentan una escasa cuantía relativa. Respecto a los glúcidos, la avena es la que presenta una menor cuantía, siendo el arroz, la cebada y el trigo, los de mayor. Respecto a los minerales: la más rica en calcio es la avena, seguida del centeno; de hierro es el mijo, seguido de la avena y el centeno; de potasio es el centeno, seguido del trigo, espelta y cebada; de magnesio, el trigo, mijo y arroz. Respecto a las vitaminas del grupo B: **es la avena la más rica en B1**, seguida del trigo y mijo; de la B2, es el trigo y el maíz, el más pobre de esta vitamina es el arroz; **de la B6 la más rica son la avena y el mijo**, seguidos del arroz; de la B3, son la espelta, arroz y trigo; de la vitamina E, son el maíz y el centeno los más ricos; del trigo son el centeno y el trigo; menores kilocalorías en el centeno, espelta y trigo. **Las diapositivas nº 55 y 56**, muestran las diferencias existentes entre el arroz y el pan integral respecto a los que no lo son. Se evidencian una ostensible mayor riqueza de micronutrientes: minerales y vitaminas, en los integrales, así mismo en fibra, y grasas poli y monoinsaturadas, aun siendo escasas éstas en los cereales; menores kilocalorías por 100 g en los cereales integrales. También se examinan las diferencias cuantitativas de los macro y micronutrientes entre el grano de maíz y el de trigo: Mayor abundancia de fibra, proteínas, carbohidratos, calcio, fósforo, potasio en el de trigo. Más de grasa, vitamina E, magnesio en el de maíz.

Además del consumo de cereales en las principales comidas del día, especialmente en forma de pan, también es su consumo muy frecuente en forma de bocadillos en meriendas y almuerzos, especialmente en los niños y trabajadores manuales. En los desayunos, especialmente en los niños, es frecuente su consumo en forma de copos que se mezclan con la leche. Por ello, para los niños, deben de ser más ricos en carbohidratos, minerales y vitaminas que los destinados para los adultos, ya que les tienen que ofrecer la energía necesaria para aguantar toda la mañana. El zinc, el selenio, entre otros muchos, ayudan al desarrollo cognitivo de los niños y a un mayor rendimiento escolar. Por otra parte las vitaminas, les ayudan a mejorar su inmunidad, a tener más energía y un mayor crecimiento. Hay que considerar no obstante, que el consumo de los cereales al tener **gluten, puede producir intolerancias (hasta un 10%) y enfermedad celíaca (1-2%)**, por ello hay que valorar siempre la clínica del paciente y en el caso concreto de los niños, que estos lleven un adecuado crecimiento estatura-ponderal. Para los adultos, deben de llevar menos proteínas, azúcares y escoger aquellos preparados que los presenten integrales.

En cualquier caso, en su consumo, hay que valorar las necesidades kilocalóricas de la persona, no siendo igual las de un niño que un adulto, y en éste una persona de actividad sedentaria que de alto rendimiento laboral de tipo manual, como evidenciaremos a este respecto al final de esta obra, al comentar las “recomendaciones nutricionales en diferentes periodos de la existencia humana”: **(Diapositivas 407 y siguientes)**.

Tienen que formar parte, su consumo, dentro de una dieta bien equilibrada en la que haya también las cantidades suficientes de carne, pescado, pan, verduras, huevos, etc, donde se aporten otras proteínas, minerales, y vitaminas A y C que se encuentran en nueces, semillas, frutas y verduras frescas **(Ver diapositiva nº 47, pirámide de la dieta mediterránea)**. Sin embargo, los cereales resultan muy útiles para alimentar a los niños que presentan problemas con la comida, pues aunque estos coman poco, si les damos uno o dos tazones de cereales al día podremos eliminar esta falta de nutrientes y garantizarles una buena alimentación.

En personas sedentarias y con sobrepeso, tenemos que recordar, que por su riqueza en carbohidratos y en todas sus formas de presentación culinaria, hay que consumirlos en “poca” cantidad: es la mnemotecnica de las “p”: Poco pan, pastas, pastelería, paella, añadimos aquí la patata, por su alta carga glucémica, y la bollería, dado además su riqueza en grasas trans, como describiremos más adelante en esta obra. Precisamente, **la diapositiva nº 57**, en las reseñas bibliográficas que ella misma porta, nos recuerda que un consumo alto de hidratos de carbono o glúcidos, sobre todo en alimentos no integrales, produce picos insulínicos por la rápida absorción de los carbohidratos (alta carga glucémica) y estas elevaciones glucémicas y de insulina, favorecen no solo la obesidad sino el riesgo de demencia a lo largo, incluso en los no diabéticos. Para algunos, interviene también en este proceso la hiperglicosilación de las proteínas. Paradójicamente, un alto consumo de grasas disminuye el IMC (“mild cognitive impairment”), deterioro cognitivo leve. Así mismo, una baja ingestión de carbohidratos y alta de grasas, produce descensos en la glucemia y pérdida de peso.

Un aspecto más de los cereales que incidiremos más en su momento, al hablar específicamente de la diferencia entre proteínas vegetales y minerales, es que la combinación de un cereal, como el arroz integral junto a una legumbre, por ejemplo, alubias, nos aportan todos los aminoácidos esenciales, no siendo necesario en esa comida aportar ya ni carne ni pescado; además las purinas resultantes del catabolismo vienen a ser unas siete veces menor en el caso de los vegetales que de un gran bistec (Ver diapositiva nº 99).

Las diapositivas 58 a la 60, nos muestran la carga glucémica de frutas, zumos, legumbres, verduras y otros, en relación al índice glucémico y volumen, en gramos. **Destacamos, la carga glucémica** de las pasas, mango, papaya, plátano, y zumos, también aunque menos de las peras, sandía; las legumbres en general, especialmente las alubias y garbanzos, aunque dada su abundancia en fibra, la absorción de los carbohidratos queda ralentizada; los cereales en general, especialmente los no integrales: pan, pastas, bollería. **Destacamos la baja carga glucémica** de las verduras, por el contrario, otros productos como las barritas energéticas y sobre todo la coca cola la poseen en alto grado, en menor grado el gatorade y la miel.

En la dieta mediterránea se prefieren los pescados a la carne, y dentro de ésta, las carnes preferidas son las de ave: pollo y pavo; y también de conejo.

Recordemos en general, que las carnes, con una proporción media del 20% de proteínas, poseen todos los aminoácidos esenciales, aportan escasos carbohidratos, menos del 1% de la carne, especialmente en forma de glucógeno (contenido elevado en la carne de caballo) y muy poca fibra. El contenido en grasas depende de las especies animales, del corte elegido, la forma de cuidados que ha recibido el animal durante su crecimiento, los alimentos recibidos, y los métodos de cocinado. **Desde el punto de vista nutricional la carne aporta otros compuestos nitrosos diferentes de las proteínas, tal y como puede ser la creatina. Respecto a los micronutrientes, las carnes, en general son ricas en hierro y fósforo, los demás minerales suponen del 0,8 al 1,8% del peso de la carne. Aportan vitamina B12, casi ausente en los alimentos vegetales. Algunas carnes como la del cordero son ricas en ácido fólico. También están presentes las vitaminas B1, B2, B3, aunque en menor cantidad, y muy escasas las vitaminas C y E. Hay trazas de vitaminas A y D. La vitamina A está presente si se come el hígado** (Kendall Hull 2001). Los aportes nutricionales de la carne dependerán en gran medida de la raza y de la alimentación a la que se le ha sometido durante su cría (Rule et al, 2002). Son muchos los nutricionistas que aconsejan comer moderadamente carne, incluyendo en las raciones de los platos verduras variadas y fibra en lo que se denomina una dieta equilibrada. **Se ha demostrado que el consumo de carne durante las comidas aumenta la absorción de hierro en**

alimentos vegetales de dos a cuatro veces: “factor de la carne” (Engelman 1998). Al poseer la grasa animal un contenido relativamente alto de grasas saturadas y de colesterol, su consumo debe de ser limitado, especialmente de carnes procesadas y carnes rojas, a efectos de hacer profilaxis de aterosclerosis y cáncer de colon, especialmente si estas carnes rojas se consumen sin aditivos vegetales y en formas de cocinado, como a la brasa, donde se originan compuestos nocivos para la salud como son las nitrosaminas y benzopirenos, análogo a la combustión de los cigarrillos (Goldbohm A, 1994; Kampman E, 1999; Chao A et al, 2005).

El valor nutricional de los pescados es grande. Son una excelente fuente de proteínas de alta calidad y digestibilidad. Sus proteínas contienen todos los aminoácidos esenciales, siendo de mayor poder biológico que la carne (Hernández M y Satres A, 1999). El pescado es rico en lisina y metionina, por lo que tiene un gran valor en la dieta humana (Aquerreta Y, 2003). Una porción de 150 g de pescado puede proporcionar entre un 50% y un 60% de las necesidades proteínicas diarias para un adulto (FAO 2014). Poseen un bajo contenido en grasas saturadas y alto contenido en grasas insaturadas, **siendo la principal fuente de ácidos grasos omega 3 de cadena larga (EPA y DHA)** (Gil Hernández A, 2010). Estos ácidos grasos han demostrado ser eficaces en el tratamiento y prevención de variadas enfermedades, tales como cardiovasculares, neurodegenerativas, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea e injuria por isquemia/reperfusión, siendo importantes para el desarrollo óptimo del cerebro y sistema nervioso del bebé, como destacaremos a lo largo de esta obra, al comentar específicamente las propiedades de los Omega 3. **En cuanto a su contenido en micronutrientes, destacan las vitaminas del grupo B y las vitaminas A y D en el caso de pescados grasos. Son buena fuente de minerales como hierro, zinc, calcio, fósforo y selenio. Junto con los mariscos (después de la sal yodada) son los alimentos que más aportan yodo a la dieta. Además el contenido de sodio en la carne de pescado es relativamente bajo** (siempre que sea como filete de pescado fresco), lo cual le hace apropiado para regímenes alimenticios de tal naturaleza (Huus, H.H, 1998). Los productos del mar son muy perecibles, se alteran con mayor facilidad que la carne, incluso cuando se mantiene bajo refrigeración o congelación. El enlatado permite conservar los productos del mar por varios años. También se utilizan los métodos de deshidratado, ahumado, salado, fermentación y escabechado, que además de modificar las características sensoriales del producto permite prolongar su vida útil (Badui S, 2012).

Los mariscos son menos digestibles que los pescados, aunque poseen un valor nutricional similar al pescado magro. **Sus proteínas son de alto valor biológico, como las de la carne y los huevos.** La proporción de proteínas de los moluscos varía entre 10-20%; mientras que para los crustáceos se encuentra entre 16-25%. Los hidratos de carbono son significativos en algunos moluscos. En términos generales el contenido graso de los mariscos es bajo, constituyendo aproximadamente el 2% de la fracción comestible (Martínez J et al, 2005). **Su contenido en omega 3 es similar a pescados magros** (Urquiaga I y Leighton I, 2007). Algunos crustáceos, como los langostinos, poseen un contenido nada despreciable de colesterol, lo que deberá tenerse en cuenta al planificar dietas bajas en colesterol (Huus HH, 1998). Su contenido en minerales (calcio, magnesio, fósforo), oligoelementos y vitaminas es variado y muy significativo. Algunos moluscos, como las ostras, poseen altas cantidades de yodo y de zinc, mientras que **los mejillones y las almejas poseen altas cantidades de hierro.**

Los **cefalópodos** (del griego pies en la cabeza) son un grupo de animales **invertebrados** perteneciente al grupo de **los moluscos**, siendo dentro de ellos, probablemente, el grupo más evolucionado. Los cefalópodos son carnívoros y depredadores pero también maestros en el **arte del camuflaje**. Entre los cefalópodos podemos destacar a los **octópodos, como el pulpo, o decápodos, como los calamares, sepias o chocos. Los cefalópodos forman parte de la cocina mediterránea y oriental.**

Desde el punto de vista nutricional, un cefalópodo es un alimento muy beneficioso para el organismo. Entre otras muchas propiedades, su consumo favorece el **sistema inmunológico**, además de colaborar en la formación de huesos, cartílagos y dientes. **Son muy ricos en diferentes nutrientes y aportan muy pocas calorías.** Se calcula que cada 100 gramos de un cefalópodo aporta menos de 80 calorías. Son una fuente importante de **agua**, ya que el casi 80% de su composición se debe a este líquido elemento, y también en **proteínas, casi unos 18 gramos de proteína por cada 100 gramos de cefalópodo, además de diferentes minerales.** Entre los minerales contenidos en los cefalópodos podríamos destacar **el zinc.** El contenido de zinc en los cefalópodos es, en general, aproximadamente 1,7 mg por cada 100 gramos. Entre las funciones en que el zinc

participa podemos destacar **su capacidad inmunomoduladora, la contractibilidad de los músculos, el crecimiento del pelo y las uñas o ayuda en la cicatrización de heridas. Además del zinc, los cefalópodos son ricos en calcio, fósforo, yodo, potasio o selenio.** Este último mineral, **el selenio**, retrasa el proceso del envejecimiento de las células del organismo, a la vez que le confieren propiedades preventivas contra **el cáncer**. Los cefalópodos también aportan al organismo diferentes vitaminas. Entre ellas destacaremos la **vitamina B12**. La vitamina B12 favorece el funcionamiento de diferentes sistemas del organismo, como son el **sistema circulatorio, el sistema inmunológico y el sistema nervioso**. En concreto, en cuanto al sistema nervioso, la vitamina B12 participa en un proceso conocido como la **mielinización de las neuronas**, en la formación de los **glóbulos rojos** así como en la síntesis del ADN. Son ricos en **colesterol**, y por lo tanto las personas que padecen de problemas con esta molécula deben limitar el consumo de este alimento. (López Farré A/Director Científico de Teinteresa, 04/01/2014).

Las diapositivas nº 61 a 63, nos muestra la cuantificación en proteínas, grasas, minerales y vitaminas de diversas carnes y pescados, por 100 g. **Tienen de proteínas en general, sobre 20 g**, salvo la pechuga de pavo, pechuga de pollo, cerdo magro, ternera y pescado graso (atún y sardina) que las tienen en mayor proporción. La carne de conejo, cordero y pescado blanco, presentan un menor contenido proteico. **Respecto a su contenido en grasas, son los pescados grasos, cordero y pollo los que las tienen mayor. Los de menor contenido graso son la pechuga de pollo, el pescado blanco y el conejo. Los pescados son ricos en Omega 3, siendo las sardinas, el salmón, el atún y la caballa, los pescados que mayor riqueza poseen de estos ácidos grasos poliinsaturados, aunque también son abundantes en monoinsaturados y en kilocalorías.** A diferencia de ellos, las carnes en general, a excepción del conejo y el hígado, poseen pequeñas cantidades de estos ácidos grasos, aunque las reses y el cerdo sí que son más ricos en ácidos monoinsaturados que el resto de las carnes en general. El hígado y el cordero poseen mayor contenido en kilocalorías. **Destacamos el mayor contenido en colesterol de las sardinas respecto a los otros pescados. En cuanto a la composición en minerales y vitaminas de las carnes (diapositiva nº 61), es el hígado en general el más rico en hierro, zinc, selenio y vitamina B12. Destacamos también mayores niveles de zinc en las carnes de res y cordero. Selenio en conejo, cerdo y ternera. Vitamina B6 en pavo y pollo. Vitamina B12 en conejo. Los pescados en general son ricos en fósforo, cobre, selenio, zinc y calcio, especialmente si se comen las espinas (sardinas en conserva). Las vitaminas B, abundan también en los pescados en general y las A y D en los pescados azules** (Composición química de los alimentos de la Pirámide Chilena, INTA, 1997).

Los huevos son un alimento muy práctico y altamente nutritivo que debe de formar parte de la dieta habitual. Los huevos resultan fáciles de preparar, combinar y consumir ya sea como parte principal o como ingrediente de todo tipo de platos como desayunos, ensaladas, pastas postres. Los huevos deben conservarse siempre refrigerados, y su duración es de aproximadamente 28 días desde la puesta. Se los considera extra frescos cuando se limita su plazo de consumo hasta 9 días. Para saber si un huevo es fresco, se lo sumerge en agua y crudo (entero), si el huevo va hacia el fondo del recipiente, es que está fresco. Si queda de forma intermedia, puede que tenga ya una semana, pero si flota está poco fresco. Esto sucede porque su cámara de aire (espacio entre la cáscara y la clara, formada por membranas de protección) aumenta a medida que pasan los días a más cámara de aire, y entonces el huevo viejo flota más.

Los huevos que habitualmente consumimos son de gallina, pero también sabemos que podrían ser de pava, pata, codorniz, avestruz, etc. Un huevo de gallina pesa aproximadamente 35 a 60 g y está formado por dos partes consumibles, la clara y la yema, y una no apta para el consumo humano, **la cáscara**. Esta, según sea la especie, será de diferentes colores, lo cual no tiene nada que ver con la calidad del mismo. Está formada por carbonato de calcio y su función es proteger al embrión. **Es importante saber que tiene poros, para permitir la respiración, y a su vez esta característica la hace relativamente permeable al paso de ciertos microorganismos patógenos (salmonella escherichia coli y estafilococos).** La yema, es la tercera parte del huevo y de color amarillo. **Se compone de grasas, proteínas, vitaminas y minerales.** Nos aporta unas 60 calorías. La clara, de textura viscosa y transparente, está formada en un 90% de agua, el resto lo constituyen las proteínas (ovoalbúmina, la más abundante) y vitaminas. **La clara es el único alimento que aporta proteínas sin grasa.** Los huevos no aportan fibra ni carbohidratos. **Una clara de huevo aporta 17 calorías y 7 gramos de proteína de alto valor biológico. En 100 gramos el aporte proteico es de 12 a 14 gramos. Las proteínas presentes en un huevo son "proteínas completas", ya que contienen los ocho aminoácidos esenciales. Las grasas que predomina**

minan en el huevo son ácidos mono y poliinsaturados (principalmente ácido linolénico-Omega 3, muy beneficiosos para el organismo. También están presentes la lecitina, los fosfolípidos y el colesterol. En 100 gramos de huevo el aporte de grasa es de 10-12 gramos y 550 mg de colesterol. **Son una excelente fuente de hierro, concentrado especialmente en la yema.** También más frecuentes en ella se encuentran, el fósforo, potasio, calcio, magnesio, iodo, zinc, selenio; el potasio más en la clara. Respecto a las vitaminas, más frecuentes en la yema, se encuentran vitamina B12, B1, B2, B3, B5, ácido fólico, A, D, K y E. Vitamina C un poco en la clara. **Así mismo en la yema, poseen colina, de gran interés para la embarazada, ya que junto al ácido fólico previenen alteraciones del tubo neural del embrión. Luteína y zeaxanteína, localizadas también en la yema, ayudan a prevenir alteraciones oculares.**

Las diapositivas nº 64 y 65 nos detallan la composición cuantitativa en macro y micronutrientes de los huevos de gallina, especificando su contenido en la clara y la yema.

¿Cuál es la relación huevo-colesterol? Durante muchos años el consumo de huevos estuvo restringido, en aquellas dietas para tratar y prevenir la hipercolesterolemia y las enfermedades cardiovasculares. Su ingesta quedaba limitada a 2 o 3 unidades como máximo por semana. En la actualidad, esas recomendaciones se han modificado. Se ha comprobado que lo que incide negativamente sobre el colesterol sanguíneo es la relación entre el consumo de grasas saturadas sobre las insaturadas y no el colesterol de la dieta, como erróneamente se creía.

Son las grasas saturadas quienes determinan el aumento de colesterol en sangre. Recientes investigaciones han demostrado que la ingesta de un huevo por día, no tiene ningún efecto sobre el colesterol sanguíneo, siempre dentro del contexto de dieta sana y equilibrada, más el complemento del ejercicio diario. **Es importante saber también que justamente la lecitina y las grasas insaturadas que contiene la yema reducen la absorción intestinal de colesterol en nuestro organismo.**

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo de cantidades moderadas de alcohol, de 10 a 30 g de etanol al día, reduce la mortalidad cardiovascular, debida fundamentalmente a cardiopatía isquémica aterosclerótica y a accidentes cerebrales isquémicos, respecto a los abstemios (Van der Gaag MS et al, 2000). Este efecto beneficioso sobrepasa los riesgos del consumo de alcohol en los grupos de población con mayor riesgo aterosclerótico: personas de edad, individuos con factores de riesgo y pacientes con eventos coronarios previos. **Sin embargo, no está demostrado el beneficio del consumo de alcohol, ni siquiera en cantidades moderadas, sobre la población general, varones con menos de 40 años de edad y mujeres por debajo de los 50, ya que aumenta la mortalidad por otras causas, fundamentalmente por accidentes, cirrosis hepática y algunos tipos de cáncer, sobrepasando los beneficios sobre la enfermedad coronaria, por lo que no se puede recomendar el consumo de alcohol como medida preventiva general** (Di Castelnuovo A et al, 2006). Los beneficios relacionados con la mortalidad de la bebida ligera-moderada comienzan a sobrepasar los riesgos entre los varones en la cuarentena y en las mujeres en los cincuenta, aunque entre las mujeres de 50 a 70 años, la mortalidad por todas las causas parece reducirse sólo en las que tienen al menos un factor de riesgo coronario mayor (Di Castelnuovo A et al, 2006). **Como era de esperar, los beneficios relativos a la mortalidad de beber de forma ligera-moderada continúan aventajando a los riesgos en aquellos por encima de los 60 años.** Un estudio de seguimiento de médicos varones ingleses confirma que existe un beneficio neto en la mortalidad entre los bebedores ligeros-moderados en los 70 y 80 años (Thadhani R et al, 2002). **El consumo moderado de alcohol mejora la supervivencia tras infarto de miocardio. La tasa de supervivencia es mayor entre los bebedores moderados de alcohol, unas siete copas por semana, que entre los que no lo consumen.** (Bobak M et al, 2000). **El consumo moderado de alcohol puede disminuir el riesgo de infarto de miocardio en varones adultos que siguen un estilo de vida saludable, no fumadores que practican actividad física habitual y un índice de masa corporal <25** (Mukamal KJ et al, 2006).

Otros autores sostienen indirectamente la hipótesis de que hay un efecto beneficioso del vino en comparación con otras bebidas alcohólicas respecto a la prevalencia de la enfermedad cardiovascular y la mortalidad (Grombaek et al, 2000; Jakovljevic B et al, 2004). Respecto a la discusión de que el consumo de alcohol pueda favorecer la hipertensión arterial, Sesso HD et al, 2008, **en un estudio de cohortes observó un incremento significativo del riesgo de hipertensión sólo con el consumo de cerveza, licores y vino blanco, mientras que el consumo de vino tinto no mostró ningún efecto significativo.** Esta consideración ha sido apuntada también por otros investigadores (Núñez-Córdoba J M et al, 2009; Djoussé L et al, 2009).

En otras revisiones, se ha constatado que el consumo elevado e impulsivo de alcohol se acompaña de un riesgo alto de ictus y puede atenuar los efectos de la farmacoterapia antihipertensiva, si bien este efecto es, al menos, parcialmente reversible mediante una moderación del consumo en cerca de un 80% de los casos en el plazo de 1-2 semanas. En los ensayos clínicos que han evaluado una reducción del consumo excesivo de alcohol se ha comprobado una disminución significativa de la presión arterial sistólica y diastólica. **Por lo tanto, a los hipertensos que consumen alcohol se les aconsejará que lo limiten a no más de 20-30 g de etanol al día en el caso de los varones y 10-20 g en las mujeres** (García-Donaire JA et al, 2013).

Considerando toda esta información, se deduce que el consejo de continuar, iniciar, modificar o abandonar el hábito de consumir bebidas alcohólicas debe hacerse exclusivamente de forma individual, valorando los riesgos y beneficios posibles en cada paciente. **El beneficio ejercido por el consumo moderado de etanol sobre el sistema cardiovascular parece estar mediado fundamentalmente por su efecto sobre las lipoproteínas plasmáticas, principalmente elevando el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y en menor medida disminuyendo el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL)** (Arranz S et al, 2012). **El otro efecto cardioprotector importante parece ejercerlo disminuyendo la agregabilidad plaquetaria y produciendo cambios en la coagulación y la fibrinólisis** (Rimm EB et al, 2012). Los beneficios añadidos por algunos componentes con alto poder antioxidante sobre las lipoproteínas plasmáticas, los flavonoides, de algunos tipos de vino, no excusa dejar el consumo base de alimentos naturales, ricos en flavonoides y otras sustancias saludables (frutas, legumbres, cereales o semillas) en la población general (Romeo et al, 2008).

Debido a la naturaleza multifactorial de la enfermedad coronaria, es necesario recordar que la reducción del riesgo ateroesclerótico se consigue actuando sobre los múltiples factores de riesgo que puedan estar presentes en un paciente determinado y en la población general. Por lo tanto, las indicaciones referentes al consumo de alcohol deben ir siempre acompañadas por las recomendaciones pertinentes sobre el resto de los factores de riesgo ateroesclerótico (Estruch R et al, 2013); (Núñez-Córdoba J et al, 2013).

Revisando diversos metaanálisis que estudian las posibles asociaciones entre el consumo de alcohol, la mortalidad y las enfermedades cardiovasculares, la mayoría establece una curva en forma de J, que indica unos **efectos beneficiosos o perjudiciales dependiendo de las dosis** (Reynolds K et al, 2003; Corrao G et al, 2004; Constanzo S et al, 2010; Marcos A et al, 2015).

El consumo ligero a moderado regular de alcohol, siempre que se realice por adultos sanos, incluye un riesgo disminuido de demencia y daño cognitivo (Zuccala G et al, 2001; Stampfer MJ et al, 2005); un riesgo disminuido de diabetes y de osteoporosis (Standridge et al, 2004).

Dichas estas consideraciones, no se puede negar actualmente y después de la Declaración de Barcelona sobre la **dieta mediterránea** firmado por la OMS y la FAO durante el Primer Congreso Internacional de Barcelona sobre la dieta mediterránea en 1996, que **el vino forma parte de este tipo de alimentación como un alimento más**. Las personas que consumen uno o dos vasos de vino al día son los habituales en este tipo de dieta. Dos copas de cava tienen también el mismo efecto antioxidante que tiene el vino, especialmente si se toma entre las comidas. Son las sustancias fenólicas del vino las que actúan sobre las lipoproteínas de baja densidad reduciéndolas. **Los componentes del cava con poder antioxidante son el ácido cafeico, la quercetina y el tirosol, que también se encuentra en el aceite de oliva.** que podrían relacionarse.

Dentro de la Dieta Mediterránea se incluye también el consumo moderado de cerveza en las comidas. En el caso de la cerveza, el consumo moderado se define como la ingesta de 2 ó 3 unidades para los hombres y 1 ó 2 para las mujeres (una unidad = 200 ml), **es decir: 20 a 24 g/día para los varones y 10 a 12 g/día para las mujeres** (González-Gross et al, 2000; Díaz LE et al, 2002).

La cerveza es una bebida rica en carbohidratos, aminoácidos, minerales, vitaminas y compuestos fitoquímicos, como los compuestos fenólicos, que provienen básicamente del lúpulo y la malta. Todos los componentes bioactivos que se encuentran en la cerveza podrían tener un efecto sinérgico y han demostrado un beneficio en cuanto a su acción antioxidante, antiinflamatoria, estrogénica y antiviral in vitro, pero queda por confirmar dicho beneficio in vivo. Esta bebida presenta un alto contenido en agua, cerca del 95%, y cantidades variables de compuestos fenólicos con efectos antioxidantes que contribuyen a prevenir las enfermedades cardiovasculares, reduciendo su riesgo hasta en un 60%, y el riesgo de padecer cataratas. **Esta**

bebida puede incluirse dentro de los regímenes hipocalóricos, e incluso durante el embarazo (sin alcohol) debido a que contiene tres veces menos calorías que una ración de fruta y que un refresco y su ingesta puede ayudar a romper la monotonía de la dieta facilitando su seguimiento. En casos de anemia la cerveza puede convertirse en una **fuentes de folatos (25 gramos en dos botellines)**. Puede también ser utilizada con moderación por el paciente diabético, y siempre bajo prescripción médica (González-Gross M et al, 2000).

Asimismo, se ha demostrado la relación positiva del consumo moderado de cerveza con el incremento de HDL-C, más marcado en el caso de las mujeres (Fuhrman B et al, 1995; Romeo J et al, 2008); un aumento de la fibrinólisis junto a una disminución de la agregación plaquetaria (Mikhailidis DPJ et al, 1983; Ridker PM et al, 1994), una reducción de los marcadores de la inflamación, una mejoría de la función endotelial, así como de la capacidad antioxidante (Frankel et al, 1993; Saija A et al, 1995).

A la vista de estas afirmaciones puede concluirse que tanto el consumo moderado de cerveza como la realización regular de actividad física protegen contra el desarrollo y progresión de la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares (Marcos A et al, 2015).

Refiriéndonos a lo dicho antes, de una posible acción hipertensiva del alcohol, otros autores, no han constatado que la cerveza lo produzca. Por el contrario, a pesar de un exiguo número de evidencias, se puede concluir que **el consumo moderado de cerveza tiene un efecto protector sobre el desarrollo de HTA, especialmente en mujeres** y, como parte de la Dieta Mediterránea, un beneficio sinérgico junto al resto de consejos incluidos en la misma. A este respecto, resulta interesante reseñar la composición en minerales de la cerveza a la hora de introducir su consumo en el paciente hipertenso y favorecer su control, pues **contiene un escaso contenido en sodio junto a uno elevado de potasio**. En cualquier caso, la cerveza sin alcohol puede formar parte de la dieta de las personas que padecen hipertensión arterial, puesto que **un botellín al día aporta 10 mg de calcio, potasio y muy poco sodio según un estudio realizado por la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación**.

El estudio más relevante que ha evaluado la relación entre el consumo de cerveza y la presión arterial es el PREDIMED, cuya hipótesis de trabajo fue que al contrario de lo que ocurre en los países anglosajones, los consumidores españoles de cerveza de edad adulta manifiestan unos hábitos dietéticos más próximos a la Dieta Mediterránea tradicional y reúnen menos factores de riesgo vascular que las personas no consumidoras de cerveza (Estruch R et al, 2013). **La incidencia de HTA y diabetes mellitus fue menor en el grupo de bebedores moderados de cerveza** (García-Donaire JA et al, 2013).

Un componente de la cerveza con un gran potencial beneficioso sobre la salud es el xantohumol, una chalcona que conjuntamente con metabolitos presenta una importante acción antioxidante, antiinflamatoria, angiogénica e incluso anticarcinogénica (Gerhauser C et al, 2002; Wang Q et al, 2004; Stevens JF et al, 2004).

Otro de los ingredientes más interesantes de la cerveza es el silicio, también componente de cereales y verduras. En este sentido se ha encontrado que el consumo moderado de bebidas fermentadas está asociado con un aumento de la densidad mineral ósea en varones y en mujeres posmenopáusicas con la ingesta de cerveza o de vino, pero no con licores (Sripanyakorn et al, 2004; Jugdaohsingh R et al, 2007; Tucker KL et al, 2009).

Como en el caso del vino, los beneficios del consumo de cerveza van a estar influidos por determinados factores ambientales: (dieta, actividad física, estrés); genéticos (capacidad de metabolizar adecuadamente todos los ingredientes de estas bebidas) y la propia idiosincrasia del individuo (edad, sexo, peso, grasa corporal) (Marcos A et al, 2015).

La diapositiva nº 66, nos muestra en el vino y la cerveza, un extracto de sus propiedades (ya comentadas básicamente en el texto), cuando su ingestión es suave a moderada: antiaterógenos, antiinflamatorios, mejora de los perfiles de coagulación, de colesterol, de sensibilidad a la insulina, y de reducción del riesgo de ictus. Cuando es alta, aparecen los perjuicios: Incremento del riesgo de ictus y de hipertensión.

CAPÍTULO IX

Otras dietas de interés

Detallar en esta obra, todas las dietas que se utilizan en medicina nos resultaría imposible. Ante tal imposibilidad, citaremos ahora algunas, detallando otras que consideramos de interés su conocimiento, aunque no sean afines a la dieta mediterránea. Al final de esta obra se volverá a citar en el esquema de las diapositivas algunas recomendadas en ciertas afecciones. **Destacamos las llamadas dietas macrobióticas**, de carácter preferentemente seco. Consisten básicamente en el consumo de grano de cereales, algas, soja y productos derivados como el tofu, mixo, salsa de soja (tamarit) etc. De las dietas clásicas médicas, estandarizadas en múltiples menús, según las afecciones a tratar, recordamos ahora la **dieta hiperlipémica** que suprime carnes grasas, mantequilla, margarina, aceites de coco, azúcares refinados, piel de las aves, yema de huevos, etc. El colesterol puede descenderse de forma natural con ajo, lecitina de soja, cocimiento de alpiste...

Las dietas de diabéticos se encuentran muy bien estandarizadas en los consultorios médicos; así como la de **los enfermos renales** donde hay que limitar el uso de las proteínas especialmente las animales. **La hepática** donde se suprimirán grasas, alcohol, y se evitará el consumo de analgésicos (sobre todo paracetamol), suprimiendo tranquilizantes, etc.

Hay que limitar el consumo de sal, ya que su abuso aumenta el riesgo cardiovascular aunque no se sea hipertenso. Es imprescindible su supresión tanto en la cocina como en el salero en el enfermo hipertenso, ya que si no, limitamos la acción de los tratamientos hipotensores. Puede utilizarse el limón y el vinagre de manzana para aliñar los alimentos. No valen las sales de régimen. La infusión de hojas de olivo y de tomillo son hipotensoras.

Hemos comentado hasta ahora la dieta mediterránea, pero no debemos de olvidar la llamada:

1. DIETA ATLÁNTICA

Los gallegos tienen unas cifras de colesterol bajas y una de las expectativas más altas de vida de Europa. Una niña nacida en Galicia tiene una expectativa de vida de 84 años. El estudio Séneca (Del Pozo S et al, 2003) que analizaba las costumbres alimenticias en 14 ciudades de toda la Unión Europea, ha mostrado que Betanzos es la que tiene el índice más bajo de mortalidad, y es donde se da el mayor consumo de frutas. Se cumple, según Moreiras, los principios de variedad y proporcionalidad: "Hay aspectos comunes con la dieta mediterránea y otros que se pueden intercambiar y compaginar. Entre las principales diferencias está que en Galicia se comen más pescado y crustáceos, pan y patatas que en el Mediterráneo y muchas menos leguminosas, que apenas forman parte del caldo gallego. La dieta atlántica se compone tam-

bién de aceites vegetales: oliva, así como frutas, carne y en menor medida, verduras. El peligro de esta dieta es tener cuidado con la ingestión de sal y reducir la ingestión calórica”.

Citamos seguidamente los comentarios sobre los efectos beneficiosos de esta dieta sobre la salud, según la nutricionista Ruiz de las Heras: “Uno de los principales beneficios para la salud que aporta la dieta atlántica es fomentar un elevado consumo de hidratos de carbono complejos, que equilibran la dieta y hacen que los porcentajes de macronutrientes recomendados se respeten. Con esta dieta altamente hidracionada y acompañada de vegetales, el índice glucémico (rapidez con la que se aumenta el azúcar en sangre al tomar un alimento hidracionado) es más bajo que con otros estilos de alimentación. Esta característica es muy adecuada en casos de diabetes y necesidad de control de glucemia, y en casos donde se requiera la pérdida de peso, como sobrepeso u obesidad, ya que se controla mejor la sensación de apetito. Y favorece a todas las personas en general, aunque no se encuentren en estas situaciones. El elevado contenido en fibra, que viene aportada por las verduras, hortalizas, leguminosas, frutas y cereales integrales, ayudará en los casos de estreñimiento y a regular el equilibrio de la flora intestinal. En la consecución de este objetivo también colabora la presencia de lácteos fermentados en los menús. La dieta atlántica posee un perfil lipídico bastante saludable, a lo que contribuye sobre todo la presencia de aceite de oliva y pescado azul. Esta cualidad hace de esta **dieta un tratamiento de alimentación muy adecuado como prevención de enfermedades cardiovasculares. Asimismo, la presencia de elementos antioxidantes de las frutas, verduras y aceite de oliva, hace que este plan sea aconsejable como dieta antienvjecimiento.** Los alimentos ricos en proteínas de alto valor biológico colaboran en el crecimiento, mantenimiento y regeneración de los tejidos corporales. La única contraindicación importante a la hora de seguir la dieta atlántica es su contenido más elevado que otras dietas en colesterol LDL (malo), presente en los crustáceos”.

2. LA DIETA VEGETARIANA Y FILOSOFÍA DEL VEGANO

Los veganos no ingieren carne de animales o productos animales de ningún tipo (leche de vaca, huevos, mantequilla, miel) y también evitan los cosméticos ensayados en animales, aditivos alimentarios, tales como gelatina, y prendas de vestir de cuero, piel, lana, plumón o seda. Los estudios que observan los beneficios de las dietas vegetarianas encontraron que los individuos asignados a una dieta vegetariana durante la duración de un ensayo clínico lograron las mayores reducciones de riesgo de mortalidad por todas las causas y la diabetes tipo 2 (Mesina Virginia. The Vegetarian Resource Group). A pesar de que los veganos pueden disfrutar de un montón de proteína de los granos y los cereales, deben de prestar especial atención a la inclusión de amplias fuentes de calcio, yodo, hierro, ácidos grasos omega-3, vitamina B12, vitamina D y zinc, o añadir suplementos para abordar estas deficiencias potenciales. Por otro lado, las personas que se adhieren a esta dieta corren el riesgo de déficits de la vitamina B12 y omega-3, deficiencias de ácidos grasos, y deben tomar suplementos para estas y otras deficiencias relacionadas con la falta de proteínas animales. **Una variedad de estudios han demostrado que las dietas vegetarianas reducen la incidencia de cáncer, la diabetes, la artritis reumatoide, hipertensión, y enfermedades del corazón** (Position of the American Dietetic Association: Vegetarian Diets).

3. DIETA SIN GLUTEN

Esta dieta es esencial para los cerca de 2 millones de estadounidenses que pueden tener la enfermedad celíaca, un trastorno inflamatorio con un componente autoinmune. La dieta también se ha vuelto popular en las personas que no tienen la enfermedad celíaca, y hay muchas afirmaciones anecdóticas de beneficio. **Estudios recientes identificaron otros trastornos relacionados con el gluten, incluyendo la sensibilidad no celiaca al gluten, alergias de trigo, ataxia del gluten, enfermedades autoinmunes: esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, y la artritis reumatoide** (Morales A, Soza M A). Esta dieta no es económica y no de fácil seguimiento, sino que requiere una lectura atenta de las etiquetas de alimentos porque el gluten es un componente de muchos aditivos y cargas. Por otra parte, los cereales sin gluten pueden estar contaminados por los granos que contienen gluten durante el procesamiento.

4. DIETA ORNISH

Es una dieta vegetariana con alto contenido en fibras y bajo en grasas (menos del 10%, entre 15 y 25 gramos diarios) implementada por el médico cardiólogo Dean Ornish (de ahí su

nombre) con el fin de estimular una alimentación más saludable que contribuya a disminuir el riesgo de enfermedades cardíacas. Este plan alimenticio debe ir acompañado de ejercicio físico, yoga y meditación, para lograr un equilibrio y bienestar general del cuerpo y la mente.

Ornish, presidente y fundador del Instituto de Investigación en Medicina Preventiva de Sausalito California, ha realizado importantes investigaciones que han sorprendido a la comunidad médica. El plantea cómo realizar cambios drásticos en la alimentación y en el modo de vida (dejar de fumar, realizar ejercicio, etc.), puede prevenir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y sobre todo mejorar considerablemente el estado de pacientes que ya las han sufrido. **La base de la misma son las frutas y verduras, las legumbres y los cereales integrales. Limitada ingesta de grasas y proteínas (ninguna carne). Limitar la comida a un único plato principal, sin entradas ni postres. Restringir la ingesta de aceites, azúcar, nueces, frutos secos, alimentos de alto contenido graso y productos industrializados. Como ventajas de esta dieta se citan:** Disminución del riesgo de enfermedades como diabetes, cáncer e hipertensión; contribución a la pérdida de peso por su bajo contenido en grasas. El alto aporte de fibra ayuda a controlar el estreñimiento y los problemas intestinales. **Como desventajas:** Bajo aporte de hierro y proteínas por el bajo consumo de carne, lo que puede traer como consecuencia la aparición de anemia; carencia de ácidos grasos esenciales (Omega 3); no cubre los requerimientos de aminoácidos al ser tan bajo el consumo de proteínas. Es un régimen difícil de mantener y prolongar en el tiempo, ya que consumir tan elevado volumen de vegetales sin acompañamiento de grasas y aceites resulta complicado de perpetuar. **En Resumen:** Utilizar esta dieta de forma continuada, al no cubrir los requerimientos nutricionales diarios aconsejados, puede llevar a importantes descompensaciones.

5. DIETA DASH

La dieta DASH (Healthy Eating: The DASH Diet. American College of Cardiology. www.heart.org) es un plan de alimentación que puede hacer descender la presión arterial. Este plan se concentra en comer frutas, verduras, grasas saludables, y productos lácteos bajos en grasa o sin grasa. DASH es la sigla en inglés de "Dietary Approaches to Stop Hypertension" (estrategias dietéticas para detener la hipertensión). **La dieta DASH hace hincapié en la reducción de la ingesta de sodio, y comer más frutas, verduras y granos enteros.** Aunque en cierto modo similar a la dieta Ornish, la dieta DASH permite un poco más de grasas (principalmente insaturadas), limitándose las saturadas, lo que puede hacer que sea más fácil de seguir. **La dieta disminuye la presión arterial y niveles de colesterol y tiene el potencial de prevenir la diabetes tipo 2. La dieta DASH y la dieta mediterránea se ha relacionado con un menor riesgo de hipertensión y de eventos cardiovasculares y de diabetes** (Myron H Weinberger 1996).

La dieta DASH y la dieta mediterránea tienen varios componentes en común, incluyendo un mayor consumo de frutas y verduras, cereales integrales y frutos secos, y un menor consumo de carnes rojas y alimentos procesados, aunque con moderación de volatería y pescados. **Esta dieta hace descender los valores tensionales debido a que tanto las frutas como las verduras y productos lácteos tienen alto contenido de calcio, potasio y magnesio** (Alonso A, 2004). Esta alimentación posee fibra, limitándose el consumo de sal a un mínimo diario (Appel LJ et al, 1997), En la dieta DASH aun con todo, no se elimina por completo el contenido de sal (empleado como condimento) en las comidas. Se aconsejan aquellas frutas que aportan vitamina C (estudios revelan que ayuda a una bajada de la tensión arterial en corto plazo (Verlangier AJ et al, 1985), así como la existencia de otros antioxidantes presentes en la fruta. **El consumo de vitamina C reduce el riesgo cardiovascular y por otra cualquier causa (distinta al cáncer) en ambos sexos. Un incremento en la ingesta de frutas y verduras de 50 gramos se asocia con una reducción de un 20% en el riesgo de muerte por cualquier causa, independiente de la edad, la presión sanguínea, el colesterol, el consumo de tabaco y la diabetes** (Jacob RA et al, 2002).

El incremento de consumo de frutas, en detrimento de otros alimentos que aportan hidratos de carbono permite reducir el número de calorías que se ingiere cada día, y esto tiene un efecto beneficioso. Las frutas sacian y por regla general contienen bajos contenidos de sodio, y por el contrario altos contenidos de potasio. **Se aconseja tomar fruta fresca, no envasada, ya que generalmente ésta incluye una traza de sal. Pero de la misma forma la ingesta de agua en dosis moderadas facilita que el cuerpo elimine sodio.**

La dieta va acompañada de un plan de actividades de ejercicio físico y de consejos de abandonar el hábito de fumar y la ingesta de alcohol en cantidades muy moderadas (Sacks FM et al, 1995). Ninguno de los planes dietéticos de la dieta DASH plantea el vegetarianismo, haciendo hincapié en los hábitos alimenticios sanos. Alimentos en conserva (bien sea en lata o congelados), salazones, embutidos, fiambres, cubitos o sopas instantáneas son eliminados o reducidos drásticamente con las excepción de aquellos que se etiquetan como alimentos "bajos en sal". **Comer de 8 a 10 porciones de frutas y verduras y de 2 a 3 porciones de productos lácteos bajos en grasa o sin grasa todos los días podría bajar la presión arterial.**

6. LA DIETA DEL PALEOLÍTICO

Consiste en comer en la medida de lo posible lo mismo que nuestros antepasados antes del descubrimiento de la agricultura. Esta dieta la siguieron nuestros antepasados antes del descubrimiento de la agricultura. La agricultura y por tanto el consumo de los cereales ocurrió hace aproximadamente unos cinco mil años, lo que es extremadamente poco tiempo en relación a la existencia de la humanidad, por lo que nuestros organismos no han tenido suficientemente tiempo para adaptarse, comparado con los millones de años que nuestros antepasados cazadores-recolectores llevaban alimentándose de los animales que cazaban y de la fruta, verdura, semilla, raíces, flores, brotes, huevos que recogían. No tenían forma de cosechar cereales ni obtener sus verduras en grandes cantidades, ni los animales se criaban a gran escala, tampoco estos se alimentaban de maíz; los pollitos removían la tierra en busca de lombrices, raíces o verduras. Si tratamos de resumir lo que era esta dieta, que para algunos sigue siendo la más idónea para el hombre de nuestros días, hay que considerar lo siguiente respecto a los cereales: tanto el pan, la patata, la pasta son azúcares que rápidamente se absorben transformándose en glucosa en nuestro intestino, incluso aunque se ingieran cereales integrales. Su consumo hace aumentar el nivel de insulina con lo que hace aumentar además nuestro índice de masa corporal a expensas del almacenaje de grasas (triglicéridos) en nuestro abdomen y vísceras. Aumentan la resistencia insulínica, siendo este un factor asociativo en el llamado síndrome metabólico, caracterizado además con hiperinsulinemia, elevación de triglicéridos, descenso del colesterol de alta densidad HDL o colesterol "bueno", sobrepeso, obesidad e hipertensión arterial. Además, la mayoría de los cereales posee gluten, que en algunas personas puede producir intolerancia o verdadera enfermedad (celiaca), una afección inflamatoria crónica a nivel de la pared intestinal que provoca una mala absorción de nutrientes esenciales (ácidos grasos esenciales, minerales, vitaminas) pudiendo llevar al paciente a un estado de desnutrición y síntomas por carencia. Nuestros antepasados obtenían los glúcidos exclusivamente de las verduras y tubérculos como el boniato y algunas frutas. De verduras ricas en fibra, como coles, brócoli, que hoy día podemos cocinar al vapor, acompañadas de hierbas, especias y aceite de oliva virgen, así como disponían de una gran variedad de fruta de todos los colores. Por el contrario, en esta dieta se limitan el consumo de cereales y derivados, sobre todo no integrales y azucarados. La mayoría de los condimentos y salsas contiene azúcar o jarabe de glucosa, como el ketchup. También destacamos el contenido muy azucarado de los refrescos, y aunque sean naturales, los zumos poseen mucho más carga glicémica que la fruta de las que proceden. Por otra parte, los edulcorantes artificiales son productos químicos que no aportan efectos beneficiosos para el organismo. **Son más convenientes para nuestro organismo, los productos congelados que los enlatados, una de las razones es por la presencia del bisfenol en los productos enlatados, un xenobiótico que actúa como disruptor hormonal.** Se encuentra también presente en las botellas de plástico, no siendo conveniente tampoco meterlas a la nevera ya que el frío favorece su desprendimiento a la luz de la botella. El bisfenol está considerado como carcinógeno. **Conviene tomar carnes y pescados de calidad (omega 3) no de piscifactoría, ni carnes procesadas. Procurar comer huevos ecológicos procedentes de gallinas camperas. La yema de huevo contiene colina que contrarresta la oxidación del colesterol. La cisteína presente en la clara mediante la acción de la vitamina B6 se convierte en glutatión y taurina, de gran importancia en la desintoxicación hepática de fase II, y al mismo tiempo hace disminuir los niveles de homocisteína, considerado factor de riesgo cardiovascular.** El Glutatión es de gran interés para el músculo y el cerebro; así mismo contiene otros micronutrientes, antioxidantes, vitaminas liposolubles. Como vemos, las cosas empiezan a cambiar respecto a ver el huevo únicamente como enemigo por su riqueza en colesterol. Hay más consideraciones a tener en cuenta que no solo el colesterol en sí. Este alimento es rico en proteínas de alta calidad que aportan todos los aminoácidos esenciales.

Hoy día, se encuentran ya comercializados los extractos embrionarios de los huevos fertilizados. El extracto embrionario de huevo es un derivado, “virtualmente” libre de colesterol, a partir de huevos pre-embrionarios fertilizados. La sustancia biológica derivada de estos huevos se corresponde con fracciones proteicas extraídas en el preciso momento de desarrollo, cuando los nutrientes claves alcanzan su máxima concentración. El extracto embrionario de huevo ofrece una gran variedad de beneficios potenciales para la salud: Aumento de la salud sexual y la libido. Mejora del estado de ánimo y del humor. Notable incremento de la energía y resistencia. Aumento de la fuerza muscular de atletas. Mayor sentido de bienestar. Contienen una combinación de nutrientes, que incluye aminoácidos, glicopéptidos y oligopéptidos, los cuales se forman tras la fertilización. El Dr. Eskeland ha desarrollado un proceso de extracción de estos poderosos nutrientes convirtiéndolos en disponibles como ingredientes para un suplemento. La dosis inicial partiría de entre 1.600-1.680 mg durante las 2 primeras semanas, seguido de una toma de entre 800-840 mg. Los efectos comentados podrían estar relacionados con la reducción de la hormona del estrés (en torno al 50%) tras la ingesta del extracto.

Las hierbas aromáticas y las especias están muy recomendadas en nuestra dieta actual, dado su poder antioxidante, además de condimentar adecuadamente la comida, colmando las necesidades gustativas y saciantes, evitándose así el consumo de snacks, pastelería, confitería y bombonería entre horas. Jengibre, cúrcuma, canela, pimentón, menta, comino, romero, hierba buena, tomillo, orégano, albahaca, laurel, como el mismo ajo y la cebolla pueden mezclarse con toda clase de sopas, verduras, carnes. La utilización de los diversos vinagres existentes en el comercio hoy día es útil evitando su abuso, ya que podría dificultar la absorción del hierro alimentario.

Es conveniente utilizar más el aceite de oliva (ácidos grasos monoinsaturados tipo 9) que los aceites ricos en ácidos grasos omega 6: maíz, girasol, soja, cártamo, germen de trigo. Se evita así el desbalance de ácidos grasos omega 6/omega 3, muy a favor del tipo 6, perjudicial para la salud.

Nuestros antepasados estaban más en contacto con la naturaleza que la gente de nuestra civilización, por lo que el contacto con la fuente solar era mayor. En consecuencia, tenemos que tomar el sol, con preocupación, pero hay que tomarlo. Por lo general, la mayoría de la población se encuentra deficitaria de Vitamina D, lejos de las cifras óptimas (más de 50 nanogramos/ml). Por ello, y sobre todo en invierno, debemos de tomar algún suplemente de vitamina D3 (colecalciferol), una media de 600 a 1.000 Unidades (15-25 microgramos, de 9 a 15 gotas). Con estas cifras (algunos las elevan hasta 4.000) no existe peligro de hiperdosificación. En cualquier caso hay que aumentar el consumo de alimentos ricos en vitamina D, como el pescado azul, hígado, yema de huevo. **En cualquier caso, y en los inviernos, los suplementos son muy convenientes, cuando no se pueda tomar el sol unos 20 minutos al día en un mínimo de tres cuartas partes de nuestra superficie, y esto en invierno es dificultoso, dado además la oblicuidad de los rayos solares en nuestra latitud en invierno.**

7. DIETA DE LA ZONA

Esta dieta, es un nuevo concepto nutricional creado por el bioquímico americano Dr. Barry Sears, con gran aceptación en numerosos países. **La dieta de la Zona es un estilo de alimentación saludable que se caracteriza por alcanzar un correcto equilibrio hormonal, principalmente el de insulina y glucagón.** La insulina que almacena la glucosa en el hígado obedece a la ingestión sobre todo de glúcidos de alta carga glucémica, como almidones (patata) cereales y derivados, refrescos azucarados, colas y toda clase de dulces. Actúa bajando la glucosa en sangre, y al sentir entonces hambre, la persona come de nuevo, picotea, más productos de esta clase, y así se repite este círculo vicioso, manteniéndose esta situación, haciendo engordar al sujeto y manteniendo un estado silente inflamatorio. El glucagón obedece a la ingestión de proteínas y libera la glucosa del hígado, a efectos de mantener un buen aporte para el cerebro, de tal forma que el sujeto se mantenga con buena concentración mental. Las grasas tienen efecto saciante de tal forma que calman el apetito, y evitan el seguir ingiriendo más comida. Es conveniente ingerir glúcidos de carga glucémica baja como las frutas y verduras, además su fibra hace que la absorción de la glucosa o fructosa sea lenta y no provoque los picos de insulina que produce la ingestión de los almidones, cereales y derivados, y dulces, barritas energéticas, y refrescos, colas, en general, por la absorción rápida de la glucosa de estos “ali-

mentos”. Tengamos en cuenta además que la insulina favorece la obesidad y lo que se llama hoy día “inflamación silenciosa” por la estimulación insulínica de ácido araquidónico, compuesto básico de todos los eicosanoides inflamatorios, origen de la “inflamación silenciosa” vínculo que une a la obesidad con una extensa gama de enfermedades crónicas como las cardiopatías isquémicas, diabetes de tipo 2, cáncer y Alzheimer.

Esta dieta propone un equilibrio entre todos los grupos de nutrientes. Su concepto básico es el aporte en cada una de las “5” comidas, de Hidratos de Carbono (40%), Proteínas (30%) y Grasas (30%). El aporte de ácidos grasos esenciales Omega 3 es fundamental en esta dieta ya que compensa las posibles deficiencias de seguimiento de esta pauta nutricional.

Básicamente, se trata de equilibrar cada comida para optimizar la respuesta hormonal durante las siguientes cinco horas, controlando así los niveles de inflamación del cuerpo. De esta forma, comiendo cada cinco horas, aunque no se tenga apetito, es manifestación precisamente de un buen control metabólico del organismo y además de una buena lucidez mental.

Hacer la dieta de la Zona es muy fácil. Para conseguir ese equilibrio de 40/30/30%, existen dos métodos de medida: el visual y de los bloques. Comentaremos aquí, el método visual, por la sencillez de seguimiento, dirigiendo a la web a los interesados por el método de bloques: www.enerzona.es.

Hacer al menos cinco comidas al día: 3 principales y 2 tentempiés. En cada comida principal actuar así:

1-Dividir el plato en 3 partes iguales. Se comienza poniendo en uno de los tercios la proteína, que será aproximadamente del tamaño y grosor de la palma de tu mano (sin los dedos). Esta medida es equivalente a unos 100 g para las mujeres y unos 150 g para los hombres (pesado en crudo). Esta proteína no tiene que ser exclusivamente de proteína animal (pollo, pavo, ternera, pescado). Para los veganos equivale al tofu o productos de soja (imitación de carne). Para los vegetarianos, también puede incluir fuentes de proteínas ricas en lácteos y huevos, además de las fuentes vegetARIANAS de proteína.

2-A continuación, llenar los otros 2/3 del plato o el volumen de 2 puños de hidratos de carbono procedentes de ensalada y verduras, ya que son más ricos en antioxidantes y en general aportan menos glucosa. Podemos tomar una pieza de fruta de postre. Si elegimos pasta o arroz como hidrato de carbono, en lugar de verdura, sólo llenaríamos 1/3 del plato, o un puño, y el otro tercio del plato quedaría libre. En este caso ya no tomaríamos fruta.

3-Finalmente añadimos la grasa (monoinsaturada) para aliñar nuestras verduras y ensaladas, y para cocinar las proteínas, principalmente en forma de aceite de oliva virgen extra. La cantidad aconsejada es una cucharada sopera de aceite de oliva virgen extra. Grasas buenas también son el guacamole o los frutos secos como las nueces.

No dejar pasar más de cinco horas entre comida y comida ni más de 1 hora desde que nos levantamos hasta el desayuno.

Recomendaciones generales: Beber al menos, dos litros de agua al día. Tomar un tentempié si pasan más de 2 horas desde que se cena hasta que nos vamos a dormir, para mantener los niveles de glucosa e insulina constantes. Consumir diariamente al menos 2,5 g de ácidos grasos Omega 3. Incorporar el ejercicio físico moderado a nuestra rutina diaria puede darnos muchas ventajas a medio y a largo plazo. Quien lo practica con regularidad, al aire libre o en el gimnasio, saca de ello, sin duda, muchos beneficios que conciernen al corazón, a la circulación y al metabolismo. Es importante, dedicar al menos 2 horas semanales a las disciplinas aeróbicas como, correr, o pedalear, pero también, caminar. **Tomar un tentempié 30 minutos antes de hacer ejercicio e inmediatamente después para así estimular la hormona del crecimiento y desarrollar masa muscular. Desayunar en la primera hora tras habernos despertado. No dejar pasar más de 3-4 horas entre cada comida.**

¿Qué beneficios aporta a la salud la Dieta de la Zona?: Según los creadores de la Dieta de Zona (Dr. Barry Sears), **se producen con ella, siguiendo sus recomendaciones, los siguientes beneficios:** Ayuda a mantener estables los niveles de Glucosa e Insulina y a controlar los Eicosanoides proinflamatorios. Para ello combinamos en cada comida y tentempié un 40% de las calorías totales en forma de hidratos de carbono, un 30% en forma de proteínas y el 30% restante en forma de grasas, evitando así que se acumule grasa en exceso y favoreciendo que la grasa acumulada se vaya eliminando, utilizándola como fuente de energía. De esta forma perdemos peso y mantenemos un estado de salud óptimo. **Mejora los niveles de Triglicéridos y Co-**

lesterol. Incrementa el rendimiento físico y mental, la energía y la vitalidad. Proporciona un sueño de calidad. Rejuvenece la piel, cabello y uñas. Aumenta nuestra capacidad antioxidante y reduce la aparición de radicales libres. Esto es fundamental para ralentizar el proceso de envejecimiento. Optimiza el funcionamiento del sistema inmunológico. Previene y mejora las enfermedades crónicas. Permite alcanzar el peso óptimo de forma equilibrada perdiendo grasa y no masa muscular. Elimina la sensación de hambre entre las comidas.

Recomiendan tener habitualmente en el frigorífico: Yogures desnatados, leche desnatada, queso bajo en grasa, fiambre de pavo bajo en grasa sin almidones, jamón cocido bajo en grasa sin almidones, jamón serrano, pollo, pescado fresco, ternera, huevos (claras), verduras frescas variadas: coliflor, brócoli, champiñones, cebollas, pimientos, tomates, calabacines, berenjenas, escarola, endibias. Frutas frescas variadas: fresas, mandarinas, manzana, kiwis, naranjas, uvas, peras... Y en la despensa: Pan de molde integral, biscotes de pan, almendras, nueces... frutos secos en general. Aceite de Oliva Virgen Extra. Latas de verduras: alcachofas, guisantes, espárragos... Proteínas en lata: atún, sardinas, anchoas...

8. DIETA GRIEGA

La dieta radicional griega coincide en muchos aspectos con la clásica mediterránea, de la que geográficamente además forma parte. En la investigación de los siete países (Blackburn H 1999) que realizó Ancel Keys en la década de los 1960, se mostró que los habitantes de la isla griega de Creta tenían los niveles más bajos de la enfermedad cardíaca y la del cáncer en comparación con el de resto de los otros seis países que se incluyeron en la investigación. Los investigadores recurrieron directamente a los beneficios de la dieta, que posteriormente se adoptó como modelo de la dieta mediterránea, porque en esa época los cretenses no disponían ni dinero ni suficiente cobertura de servicios de salud para que se justificasen tan buenos resultados relacionados con los bajos niveles de enfermedades cardiovasculares y de la enfermedad de cáncer. No debemos olvidar que el modelo de la dieta mediterránea, se adoptó básicamente por el modelo de la dieta tradicional griega que se practicaba antes de la década de los 1960 cuando Ancel Keys realizó el estudio de los siete países. Conlleva intrínsecamente la práctica de los ayunos que se practicaban en Grecia durante toda la vida.

Una de las características de la dieta griega son los ayunos de la Iglesia Cristiana Ortodoxa. Los ayunos que indica la Iglesia Cristiana Ortodoxa no se suelen practicar con tanta frecuencia en otros países rodeados por el Mar Mediterráneo como en Grecia. Los habitantes de la isla griega de Creta seguían fielmente los ayunos de la Iglesia Cristiana Ortodoxa los cuales algunas veces les prohibían comer mariscos o pescados y otras veces les prohibían comer carne o productos derivados de la carne que se producían a través de animales con contenían sangre en su cuerpo (leche, quesos, lácteos, huevos etc). Los griegos practicaban el ayuno alrededor de 180 a 200 días por año proporcionando a su organismo una desintoxicación muy necesaria para mantenerles lo más sanos posible. Como conclusión es conveniente que creyentes y no creyentes, practiquen el ayuno la mayoría de los días del año con el fin de mantener su cuerpo sano y fuerte.

A través de la dieta mediterránea no sólo se obtienen los nutrientes que se necesitan para la supervivencia, sino también la recepción de valiosas sustancias, elementos fitoquímicos activos, que son capaces de protegernos de muchas enfermedades graves (cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, asma, enfermedad de Alzheimer, etc) y para aumentar nuestra longevidad, esencialmente por su capacidad antioxidante. **En la dieta tradicional griega, la cual se considera como una de las dietas más sanas en todo el mundo, los platos como sopas o ensaladas incluyen grandes cantidades de aceite de oliva virgen extra, legumbres, verduras y están acompañadas de grandes cantidades de pan integral. El consumo de leche es moderado, pero el consumo de queso y en menor medida de yogur es alto.** El queso "feta" se suele añadir a las ensaladas y acompaña también los platos de las verduras cocidas. El consumo de carne es mínimo debido a su precio, así como por las costumbres religiosas de la iglesia ortodoxa. El consumo de pescado dependía de lo lejos que estaba el mar del lugar donde estaba establecida la gente. El vino se consume con moderación y casi siempre durante las comidas.

Si la dieta griega es una dieta saludable, lo es también por un estilo de vida donde el ejercicio físico diario se conjunta con el consumo de alimentos frescos locales y de temporada con el mínimo nivel de procesado. Así mismo dispone de alimentos vegetales (aceitunas, hierbas salvajes, vegetales locales); cereales; gramíneas; legumbres; fruta fresca como postre tí-

pico diario; frutos secos y semillas; aceite de oliva virgen extra como principal fuente de grasa; productos lácteos (principalmente queso y yogur); pescado; pollo o aves de corral; consumo de hasta cuatro huevos a la semana; consumo de carne roja una vez a la semana (los de Creta solían comer carne de cabra); consumo moderado de vino durante las comidas; dulces que contengan miel o azúcar un par de veces por semana, pan que acompaña a todas las comidas.

9. DIETA ANTIAGING DE ANTIVENEJECIMIENTO

Abordaremos estos aspectos al comentar las diapositivas números 193-224.

10. DIETA “FAST FOOD”

Los venenos blancos. Mucho se ha comentado sobre el mito de los cinco venenos blancos, a los que se añade hoy día la amada dieta “fast Food”, comida rápida abundante en grasas saturadas y trans. Abordaremos todos estos aspectos al comentar las diapositivas número 369-372.

CAPÍTULO X

Macronutrientes Micronutrientes: Minerales y Oligoelementos

(Diapositivas nº 67 a 84)

MACRONUTRIENTES

En nutrición, los macronutrientes son aquellos nutrientes que suministran la mayor parte de la energía metabólica del organismo. Los principales son glúcidos, lípidos y proteínas. Se diferencian de los micronutrientes, las vitaminas y minerales, en que estos son necesarios en pequeñas cantidades para mantener la salud pero no para producir energía.

Un nutriente es esencial para un organismo cuando este no puede sintetizarlo en cantidades suficientes y debe ser obtenido de una fuente externa. Los nutrientes requeridos en grandes cantidades son llamados macronutrientes y los que son requeridos en cantidades más pequeñas se les conoce como micronutrientes.

Los macronutrientes se requieren en gran cuantía para las diversas reacciones metabólicas, así como para la construcción de tejidos, sistemas y mantenimiento de las funciones corporales en general. Entre ellos tenemos:

Glúcidos

Son compuestos orgánicos que constan de carbono, hidrógeno y oxígeno. En su forma más simple, la fórmula general es $C_nH_{2n}O_n$. Varían desde azúcares (sacáridos) simples que contienen de 3 a 7 átomos de carbono hasta polímeros muy complejos. Son clasificados por el número de moléculas de azúcar: Monosacáridos (como la glucosa y fructosa), Disacáridos (como la sacarosa y lactosa), Oligosacáridos y polisacáridos (como el almidón, glucógeno y celulosa).

Los glúcidos en el cuerpo humano funcionan principalmente en la forma de glucosa, aunque unos cuantos tienen importancia estructural. Constituyen la fuente mayor de energía. **Cada gramo produce 4 kcal**, sin importar la fuente. La glucosa es indispensable para mantener la integridad funcional de los tejidos nerviosos así como es necesaria para el metabolismo normal de las grasas. La fuente principal de glúcidos se origina en la dieta, en alimentos de origen vegetal, con excepción de la lactosa (azúcar de la leche), cereales, frutas, verduras, así como azúcar de mesa.

Proteínas

Son componentes orgánicos conformados igualmente por carbono, hidrógeno y oxígeno, pero también contienen alrededor de 16% de nitrógeno, junto con azufre y en ocasiones otros elementos como fósforo, hierro, cobalto. La base de su estructura consiste en aminoácidos (compuestos orgánicos conformados por un grupo amino (NH_2) y un grupo carboxilo ($COOH$)), unidos por enlaces peptídicos.

El organismo no puede sintetizar algunos de estos aminoácidos (**llamados aminoácidos esenciales**) y la dieta debe ser suplementada con estos aminoácidos. Las proteínas son fraccionadas a través de la digestión por proteasas hasta convertirlas en aminoácidos libres. Las proteínas de la dieta participan en la síntesis de tejido proteico, en procesos anabólicos, para construir y mantener los tejidos corporales. **También aportan energía al proveer 4 kcal/g.** Sin embargo, son considerablemente más caras, tanto por el gasto como por la cantidad de energía requerida para su metabolismo. **También juegan un papel estructural no solo en los tejidos sino en la formación de enzimas, hormonas y varios líquidos corporales. Intervienen en el sistema inmunitario y en el transporte de grasas o triglicéridos (lipoproteínas), entre otras funciones.**

Las fuentes principales de las proteínas las constituyen algunos alimentos de origen animal (muy especialmente la carne), legumbres y frutos secos. Si bien, muchos alimentos tienen cantidades de proteínas apreciables, como las legumbres y los cereales. No obstante, la mayoría de alimentos tienen alguna cantidad de proteínas.

Lípidos

Se refiere a toda aquella sustancia apolar presente en los alimentos, como por ejemplo ácidos grasos y esteroides. **Los ácidos grasos generalmente se almacenan en forma de triglicéridos**, que consisten en una molécula de glicerol unida a tres ácidos grasos. Los lípidos incluyen mantecas (grasas saturadas) y aceites (grasas no saturadas) ordinarios. Desde el punto de vista químico, los ácidos grasos son cadenas rectas de hidrocarburos que terminan en un grupo carboxilo en un extremo y en un grupo metilo en otro extremo.

Los ácidos grasos se ramifican en cadenas hidrocarbonadas, conectadas por enlaces singulares (ácidos grasos saturados) o por enlaces dobles (ácidos grasos insaturados). Los ácidos grasos se clasifican por el número de carbonos, la posición del primer doble enlace y por el número de dobles enlaces.

Las grasas, bajo la forma de triglicéridos en el tejido adiposo que es como se almacenan en el organismo, constituyen la principal forma de almacenamiento de energía. Las grasas son necesarias para mantener las membranas celulares funcionando apropiadamente, para aislar los órganos del cuerpo contra el shock, para mantener la temperatura del cuerpo estable y para mantener la salud de la piel y el cabello.

El cuerpo no sintetiza ciertos ácidos grasos (llamados ácidos grasos esenciales) y la dieta debe ser suplementada con estos ácidos grasos. Los lípidos (grasas) tienen un alto contenido de energía de 9 kcal/g (aprox. 37,7 kJ/g). Evidentemente las fuentes principales las constituyen alimentos de origen animal, grasas y aceites vegetales.

Respecto a su distribución porcentual cara a la composición de una dieta, ya fue comentada en anteriores capítulos, aunque no obsta recordar de nuevo que **el consumo de hidratos de carbono tendría que ser de un 55%, a expensas de legumbres, frutas y verduras; las grasas no tendrían que superar el 30%, con un consumo de grasa monoinsaturada del 15 al 20%. El consumo del colesterol tendría que ser menor de 300 mg al día, por ello hay que reducir el consumo de carnes grasas y lácteos enteros; las proteínas no deben de superar el 10%, salvo en los niños en crecimiento, adolescentes, y deportistas que puede llegar al 15%.**

MICRONUTRIENTES

Se conocen como micronutrientes a las sustancias que el organismo necesita en **pequeñas dosis**. Son sustancias indispensables para los diferentes procesos metabólicos de los organismos vivos y sin ellos morirían. **Desempeñan importantes funciones catalizadoras en el metabolismo como cofactores enzimáticos, al formar parte de la estructura de numerosas enzimas (grupos prostéticos) o al acompañarlas (coenzimas).** En los animales engloba las vitaminas y minerales y estos últimos se dividen en minerales y oligoelementos, siendo necesarios éstos en mínimas dosis.

Los Oligoelementos, son generalmente elementos traza, sales o iones como el cobre y hierro. Algunos de estos minerales son esenciales para el metabolismo humano (Aggett PJ, 1985). En la nutrición juegan un papel muy importante. **Actúan como cofactores de enzimas y por eso son imprescindibles para mantener el estado de salud. Las enzimas son a su vez imprescindibles para la realización de todas las reacciones bioquímicas que tienen lugar en las células, por lo que la vida es imposible sin su buen funcionamiento.**

La carencia de oligoelementos puede estar en relación con una dieta poco equilibrada, o con la ingesta de algunos antagonistas como determinados metales pesados por lo que en ocasiones se hace necesaria la administración terapéutica de oligoelementos en las formas utilizadas en oligoterapia. **Los oligoelementos principalmente relacionados con el rendimiento mental son litio, magnesio, cobre-oro-plata, fósforo y selenio.**

Las vitaminas son componentes orgánicos esenciales para el cuerpo. Ellas actualmente actúan como coenzimas o cofactores para varias proteínas en el cuerpo.

Algunos, incluyen como micronutrientes a determinados aminoácidos, como la lisina y la prolina.

El agua es un nutriente esencial

Los micronutrientes no siempre necesitan ser aportados diariamente. **La vitamina A y D o la B₁₂ pueden almacenarse en el hígado** para cubrir las necesidades de periodos superiores al año. **Algunos de los más importantes micronutrientes son el yodo, el hierro y la vitamina A que son esenciales para el crecimiento físico, el desarrollo de las funciones cognitivas y fisiológicas y la resistencia a las infecciones. El hierro y la vitamina A se encuentran naturalmente en los alimentos y el yodo debe ser adicionado a alimentos de consumo básico como la sal que en muchos países se fortifica con yodo.** Existen otros micronutrientes como el zinc, el ácido fólico, el calcio y todas las vitaminas y minerales.

Algunos incluyen como nutrientes, otras sustancias naturales bioactivas vegetales (**elementos fitoquímicos**), aunque a diferencia de éstos, estas sustancias bioactivas vegetales, **muchas con propiedades antioxidantes, no se han descrito en la clínica estados carenciales. (Ver diapositiva nº 67).**

La diapositiva nº 68 nos muestra la clasificación de los micronutrientes: sustancias minerales; oligoelementos: Hierro, Selenio, Yodo, Cobre, Zinc, Cromo, Manganeseo, Boro, Germanio...; determinados aminoácidos como la Lisina y prolina importantes en formación del colágeno, en la reparación y mantenimiento de los tejidos: musculo, huesos, paredes arteriales junto con la vitamina C; vitaminas hidro y liposolubles: B, C, Biotina y liposolubles: E, D, K, A (Betacaroteno).

Dentro de sus funciones principales se encuentran: la formación, estabilidad del esqueleto y dientes (Calcio, fósforo: “alimento del cerebro”, boro y manganeso); la transmisión de estímulos, contracción muscular (Sodio, Magnesio y Potasio); componente de la Hemoglobina (Hierro); electrolitos para equilibrio hídrico (Cloro, Sodio y Potasio); neutralizador de radicales libres (Selenio); componente de las Hormonas Tiroideas (Yodo); formación, protección, reparación tejidos conjuntivos incluidas paredes arteriales (Prolina, Lisina y Vitamina C).

Citemos algunas frutas tropicales y exóticas muy saludables y nutritivas, ricas en micronutrientes: El melón posee un efecto calmante y relajante. Es rico en potasio, hierro, calcio, carbohidratos y vitaminas A, B, y C. Es mineralizante, y se cree tiene un efecto antitrombótico. La maracuyá, tiene similar composición al anterior y es también relajante. La acerola es rica en calcio, fósforo y vitaminas B y C. Es tónica, protege los epitelios, ayuda a combatir resfriados y es cicatrizante de heridas quirúrgicas. La guayacaba es de composición y propiedades muy similares al anterior, pero contiene también hierro. La fresa es rica en fósforo, potasio, sodio, carbohidratos, calcio, hierro y vitaminas A, B₁, B₂ y C. Posee una acción antitérmica, diurética, antiartrítica y mineralizante. Ayuda en la prevención de virosis y enfermedades cancerígenas. La piña es rica en calcio, fibras, carbohidratos, fósforo, hierro y vitaminas A, B, y C. Posee una acción digestiva. Es antiateromatosa, antiartrítica y ayuda en infecciones de garganta y en la mineralización. El mango es muy similar al anterior en composición pero también es rico en potasio. Mejora el funcionamiento intestinal y ocular. Protege de resfriados, es protector de epitelios y ayuda a pacientes enfermos, anémicos y con tumores cancerígenos. La papaya es rica en papaína, fósforo, carbohidratos, calcio, hierro y vitaminas A, B, y C. Es antiulcogénica, ayuda a prevenir la gota, obesidad y diabetes tipo 2. Es diurética y digestiva por su riqueza en enzimas. Regula la función intestinal.

No olvidemos también minerales que hay que ingerir adecuadamente en nuestra comida como el calcio, fósforo, magnesio, hierro... Regulan diversas funciones dentro de nuestro organismo como la de prevenir la anemia por el hierro; calcio, fósforo y magnesio para una correcta mineralización y prevención de la osteoporosis. El calcio y el fósforo son dos de los elementos minerales más abundantes en el cuerpo humano, se encuentran fundamentalmente

formando el esqueleto mineral, en forma de un compuesto llamado hidroxiapatita. Fortalecen huesos y dientes (Lorenzo JA et al, 2011).

Hay que saber que el pico de mayor densidad ósea se consigue hasta la edad de los 30-35 años, años, de tal forma que luego perdemos masa ósea, y estos cambios se hacen más acusados en la menopausia, especialmente en la mujer, y aumenta a medida que se envejece. Esto puede provocar huesos quebradizos y frágiles que son propensos a fracturas, incluso sin caídas ni otras lesiones (Rosen C, 2011). Conforme envejecemos el cuerpo sigue necesitando calcio para mantener los huesos densos y fuertes. La mayoría de los expertos recomienda consumir al menos 1,200 miligramos de calcio y entre 800 y 1,000 unidades internacionales de vitamina D por día (National Osteoporosis Foundation Washington, 2013; Moyer VA, 2013). **El consumo de las isoflavonas de la soja disminuye la reabsorción ósea. Necesario es el ejercicio físico para evitar la pérdida ósea. Ya durante la niñez hay que limitar el consumo de colas y refrescos no naturales que acidifican el sistema y roban calcio al organismo que sale de los huesos para intentar tamponar a los ácidos, dando como resultado caries.**

Es preciso en todos los casos, una alimentación rica en este elemento: Los lácteos (queso, yogur, leche, mantequilla...) son una excelente fuente de calcio aunque también se puede localizar en vegetales como brócoli, berza, espárragos, espinacas, acelga o repollo, cereales, legumbres, tofu, entre otros, o pescados como las sardinas con su raspa, el salmón o el marisco. Los productos lácteos fermentados como el yogur favorecen su rápida absorción sin los inconvenientes de la intolerancia a la leche que tienen muchas personas, incluso niños. Son de gran interés su administración en todas las edades, aunque especialmente en niños y ancianos, ya que son de fácil asimilación, alto valor biológico, estimulan el sistema inmune y reconstruyen la flora intestinal.

El calcio tiene otras funciones muy importantes, ayuda a los músculos, nervios, nervios y células a funcionar correctamente. Participa en la contracción muscular, excitabilidad nerviosa, coagulación de la sangre o en la secreción de glándulas exocrinas.

El fósforo tiene importantes funciones metabólicas, participando en la regulación de enzimas y almacén energético. Ligado al calcio, es también fundamental para gozar de unos huesos fuertes y un sistema muscular en óptimo estado. Interviene también en el sistema nervioso y en el almacenamiento y utilización de energía.

Aunque está presente en muchos alimentos, podemos destacar las almendras, el ajo, la avena, el maíz, las lentejas, las coles, la lechuga, la cebolla, la manzana, el arroz, el apio, la patata, el puerro, la fresa, el tomate, el pepino, las castañas, las setas, las alcachofas, las avellanas y las nueces, entre otros.

El magnesio es un metal alcalinoterroso que representa el segundo catión más importante del sector intracelular después del potasio y es el cuarto mineral por su abundancia en el organismo. Este macromineral es componente del sistema óseo, de la dentadura y de muchas enzimas. El 60% de las necesidades diarias se depositan en los huesos, el 28% en órganos y músculos, y el 2% restante en los líquidos corporales. Participa en la transmisión de los impulsos nerviosos, en la contracción y relajación de músculos, en el transporte de oxígeno a nivel tisular y participa activamente en el metabolismo energético. **Los estudios sugieren que el déficit de magnesio favorece la aparición de enfermedades cardíacas** (Rayssiguier Y et al, 1995). **Por el contrario, un aporte correcto de magnesio disminuye la inflamación, el estrés oxidativo y las disfunciones del endotelio,** que es la capa protectora que se encuentra en el interior de las arterias y que cumple múltiples funciones, además de ejercer como barrera para que no pasen sustancias nocivas al interior de la pared del vaso, como ejercer funciones excretoras. También ayuda a reducir la formación de coágulos sanguíneos, que son causa de infarto y de algunos accidentes cerebrovasculares (Bo S et al, 2008). Varios investigadores ingleses examinaron recientemente las publicaciones médicas para evaluar los efectos reales del magnesio en la tensión arterial. **Con un suplemento medio de 410 mg de magnesio al día, han podido confirmar que la presión arterial se reducía de dos a cuatro puntos.** También apuntan a que este efecto parece depender de la dosis utilizada: a mayor dosis, mayores efectos (Kass L et al, 2012). **El magnesio mejora el funcionamiento cerebral.** Existen datos científicos que sugieren que un déficit de magnesio altera la memoria y la capacidad de aprendizaje, mientras que un suplemento, en la dosis diaria recomendada (375 mg), podría mejorar el funcionamiento cognitivo (Slutsky I et al, 2004). El magnesio es indispensable para la actividad de muchas enzimas que controlan la memoria en las células del cerebro. Interviene asimismo en la liberación de neurotransmisores. Varios científicos han observado también que el magnesio ayuda a res-

tablecer la función cognitiva como consecuencia de una lesión cerebral inducida de manera experimental (Sen AP et al, 2010). **Mantener unos niveles óptimos de magnesio podría ayudar a prevenir o a compensar la pérdida de memoria que con frecuencia acompaña a la vejez. El magnesio puede ayudar a aliviar multitud de problemas de salud, entre ellos el asma y la migraña.** En otro estudio muy convincente, varios investigadores examinaron de manera prospectiva la relación entre el consumo de magnesio y el desarrollo del síndrome metabólico (He K et al, 2006). **Cuanto mayor era la ingesta de magnesio, menor era la cantidad de glucosa en sangre.** Según esto, un consumo elevado de magnesio podría ofrecer cierta protección contra el síndrome metabólico. Los diabéticos suelen presentar déficit de magnesio, lo que puede suponer un factor de resistencia a la insulina (Ma B et al, 2006). También se ha relacionado con el desarrollo de las complicaciones de la diabetes.

Aumenta la producción de leucocitos (glóbulos blancos que interviene en el sistema inmune). Existen algunos estudios que parecen indicar que el **cloruro de magnesio podría ralentizar la capacidad replicativa de los virus y bacterias: esto ayudaría a nuestro organismo a luchar contra las enfermedades** (Hall L et al, 1971). El magnesio junto con el calcio interviene en la excitabilidad neuronal y muscular. Es decir que ayuda a mantener el buen funcionamiento de los nervios y del tono muscular. El magnesio actúa como bloqueante químico. Mientras hay suficiente cantidad de magnesio, el calcio no puede ingresar a las células nerviosas y activar el nervio, lo cual **ayuda a que el mismo esté relajado**, como consecuencia los músculos se relajan. **El magnesio contribuye a la estructura física del hueso junto con el calcio y el fósforo.** Otra parte funciona como reservorio. Por lo tanto es necesario para el crecimiento y maduración ósea. **Es un elemento indispensable para prevenir la osteoporosis y la disminución de la masa y la densidad de los huesos.** Estudios han demostrado que cuanto mayor sea el consumo de magnesio, mayor será la densidad mineral ósea. (Tucker KL et al, 1999; New SA et al, 2000). **Protege al corazón manteniendo estable el ritmo cardíaco, ayuda a mantener la presión arterial normal, protege las paredes de los vasos sanguíneos y es vasodilatador. El magnesio también tiene propiedades antiarrítmicas en procesos como la extrasístolia o la prevención de las taquiarritmias y la fibrilación auricular.** Es esencial en la síntesis de numerosas enzimas y proteínas. Interviene en el metabolismo mineral. Participa en la transmisión genética. Activa la movilidad de los espermatozoides. Es necesario para la síntesis de hormonas. Activa las funciones hepáticas. Interviene en la síntesis de surfactante pulmonar. Interviene en funciones antialérgicas. Es necesario para la síntesis de compuestos ricos en energía. Estabiliza las membranas celulares.

Las fuentes de magnesio son el cacao, las semillas y frutos secos, el germen de trigo, la levadura de cerveza, los cereales integrales, las legumbres y las verduras de hoja. También se encuentra, pero en menor cantidad, en carnes, lácteos y frutas.

Su absorción se efectúa a nivel intestinal y los elementos de la dieta que compiten con su nivel de absorción son el calcio, el fósforo, el oxalato, las fibras y algunos ácidos grasos (lípidos).

Normalmente el organismo no presenta carencias de este mineral, pero las deficiencias suelen darse en casos de alcoholismo crónico, cirrosis hepática, mala absorción, vómitos severos, acidosis diabética y el abuso de los diuréticos. La ingesta diaria de magnesio debe estar entre los 300 y 350 mg/día para los hombres, 280 mg/día para las mujeres y entre 320 a 350 mg/día para las embarazadas.

La necesidad diaria de este mineral, se cubre consumiendo sobre todo legumbres, ensaladas verdes, plátanos, chocolate, frutos secos.

La deficiencia de magnesio lleva a anomalías bioquímicas y manifestaciones clínicas que pueden ser fácilmente detectadas. **Un déficit de magnesio y de potasio (abundante en ciertas frutas como el plátano, cítricos), acentúa síntomas como la irritabilidad, fatiga, debilidad muscular, nerviosismo, calambres, arritmias cardíacas, y hasta jaquecas.** En caso de insuficiencia renal, se debe ser muy cauteloso para evitar la retención de este mineral. Estas deficiencias se dan como consecuencia de la ingesta inadecuada o malabsorción, por alteraciones en el metabolismo, por pérdidas excesivas debido a diferentes afecciones o secundario a tratamientos farmacológicos. La hipocalcemia (deficiencia de calcio) como así también la hipokalemia (deficiencia de potasio) pueden estar asociadas a la deficiencia del magnesio.

Hay que tener en cuenta que ciertos alimentos con altos niveles de fitatos, pueden disminuir su absorción, así como consumir pocas proteínas, menor de 30 gramos al día. Dosis farmacológicas de vitamina D también pueden hacerlo. El consumo no moderado de alcohol también bloquea su absorción.

La diapositiva nº 69, nos muestra la composición de algunos alimentos en calcio, magnesio, y fósforo. Las judías blancas y el tofu, son las que tienen mayor riqueza en los tres minerales; los productos lácteos, batata también ricos en calcio; magnesio: pan integral, carnes, pescados, chocolate...; fósforo: pan integral, nueces, carnes, especialmente la pechuga de pollo, pescados, espinacas, coles, especialmente el brócoli. La diapositiva nº 70, nos detalla de nuevo los alimentos más ricos en calcio, destacando los productos lácteos, especialmente los quesos, como también las legumbres, verduras (berros, brócoli, cardo y espinacas), pescados (anchoas, sardinas) y mariscos como los berberechos (Quiles J, 1999).

La diapositiva nº 71, nos muestra los requerimientos mínimos de sodio, cloro y potasio, crecientes en edades desde la época de bebés, niños en crecimiento y adolescentes y adultos donde se igualan las necesidades.

Estos tres minerales participan en el mantenimiento del equilibrio ácido-base en el organismo a la vez que regulan la cantidad total de agua y el reparto de la misma en el organismo.

El cloro facilita la eliminación de toxinas por el hígado. El sodio y potasio ayudan a la célula a conseguir la energía necesaria para el transporte de diversas moléculas a su interior (glucosa y aminoácidos) a través de la bomba sodio-potasio. El sodio y potasio son necesarios para la generación y transmisión del impulso nervioso a los músculos. El sodio regula la presión arterial y su exceso provoca aumento de la presión arterial (hipertensión arterial). El potasio mantiene un ritmo cardíaco adecuado y una presión arterial normal.

El cloro es el anión extracelular más importante. Su misión principal es mantener la neutralidad eléctrica, sobre todo formando una sal con el sodio. Sigue a las pérdidas de sodio (catión) y acompaña a los excesos de sodio para mantener la neutralidad eléctrica. **Finalmente el cloro sirve como una tampón para ayudar en el balance ácido-básico**, ya a que a medida que aumenta el dióxido de carbono (y el catión H⁺), el bicarbonato tiene que moverse desde el espacio intracelular al espacio extracelular y para mantener la neutralidad eléctrica, el cloro se desplaza al interior de la célula. El cloro se encuentra en algas, aceitunas y el agua del grifo.

El nivel de sodio en la sangre representa un equilibrio entre el sodio y el agua en los alimentos y las bebidas que consumimos y la cantidad en la orina. Un pequeño porcentaje se pierde a través de las heces y el sudor. Muchos factores afectan los niveles de sodio, como: traumatismos, cirugía, shock; consumir grandes o pequeñas cantidades de sal o líquidos; recibir sodio por vía parenteral; tomar diuréticos. Su déficit ocasiona deshidratación, hipotensión. **Junto al potasio, es indispensable para que el sistema muscular y nervioso funcionen normalmente.**

La fuente más importante de sodio es la sal común y alimentos procesados, como pan, cereales, queso, carnes, pescados ahumados. Es importante no abusar de la sal, ya que produce un aumento de la tensión arterial. También contienen sodio otros productos como los encurtidos, embutidos, aceitunas...

“El agua sigue al sodio, como la sombra al cuerpo”. El agua comprende casi los dos tercios del peso de nuestro cuerpo. El cerebro es 75% agua. Una deshidratación moderada puede causar dolor de cabeza y mareo. Se necesita agua para exhalar. Regula la temperatura del cuerpo. El agua regula la temperatura del cuerpo. El agua transporta nutrientes y oxígeno a todas las células en el cuerpo. La sangre es 92% agua. El agua humedece el oxígeno para respirar. El agua protege y amortigua órganos vitales. **El agua ayuda a convertir los alimentos en energía. El agua ayuda al cuerpo a absorber los nutrientes. El agua se deshace de los desperdicios.** Los huesos son 22% agua. Los músculos son 75% agua. El agua amortigua las articulaciones.

El potasio (K) es un macromineral con importantes funciones a nivel del músculo y del sistema nervioso. Además, es también un electrolito, al igual que el sodio y el cloro, con quienes colabora en la presión y concentración de sustancias en el interior y exterior de las células. Se trata de un mineral muy soluble en agua.

Sus funciones, similares al sodio, son esenciales para el correcto crecimiento del organismo. Forma parte de los huesos. Participa en el equilibrio osmótico: concentración de sustancias dentro y fuera de las células. **Interviene en la producción de proteínas a partir de sus componentes principales que son los aminoácidos. Interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono. Colabora en la permeabilidad de las membranas.** Es fundamental para la síntesis de los músculos. Participa en reacciones químicas. **Interviene en la transmisión nerviosa. Participa en la contracción muscular.**

Fuentes de potasio: Frutas (plátanos, kiwi, melón; cítricos como el limón, naranja o pomelo; tomates; las ciruelas y albaricoques cuando están secos, poseen mayor cantidad de po-

tasio). Todas las carnes (rojas, pollo). Pescados como el salmón, bacalao, sardinas. Brotes de soja. Cereales integrales, germen de trigo, leguminosas. Hortalizas como el brócoli, patatas, habas, verduras de hoja verde, leche y sus derivados lácteos. Nueces.

Consecuencias de su déficit: Generalmente, la carencia de este mineral (como hipokalemia) se debe a una mala alimentación, o por un seguimiento erróneo de dietas estrictas; o por la toma de diuréticos, diarreas y vómitos. Para evitarlo, hay que consumir una cantidad variada y equilibrada de alimentos, suficiente como para cubrir las necesidades. La carencia de potasio puede llevar a cabo diversas alteraciones como: Debilidad muscular; taquicardias, hipotensión arterial; anorexia; sed; vómitos, malestar; confusión, calambres, trastornos neuromusculares. El exceso de potasio (llamado hiperpotasemia) puede causar alteraciones cardíacas y renales. Puede deberse a insuficiencia renal, infecciones o a la toma de algunas diuréticos retenedores de potasio.

► **La diapositiva nº 72,** señala la importancia del **azufre** en nuestro organismo, mineral más abundante en la leche materna y el tercer mineral en porcentaje del peso total. **Es un elemento mineral crítico para el funcionamiento normal y la estructura de nuestro cuerpo. Respecto a sus funciones destacamos, la de formar parte de los aminoácidos azufrados: metionina, cisteína, cistina y taurina, aminoácidos importantes en la desintoxicación hepática de fase II, como insistiremos al comentar más adelante en esta obra los aminoácidos.** El azufre también forma parte de la queratina, la proteína principal de las capa superficial de la piel, cabello, uñas. Forma parte de cartílagos, tendones como sulfatos de glucosamina y condroitina. Presente en el glutatión, importante antioxidante, tripeptido lineal formado por los aminoácidos: ácido glutámico, cisteína y glicina y el grupo tiol, y responsable de sus propiedades bioquímicas. Sintetizado en el hígado, se encuentra presente en casi todas las células del organismo, como cofactor de la glutatión S-transferasa importante en la desintoxicación de los xenobioticos y en general de la desactivación los radicales libres. La metionina es un aminoácido único al neutralizar uno de los radicales libres más peligrosos, los hidroxilo. Este aminoácido contiene azufre, y **es necesario para producir glutatión y para ayudar a mantener un nivel adecuado del mismo en las células.** También presente en la S-adenosilmetionina (SAME) un derivado del aminoácido metionina, con una gran capacidad de metilación y acción desintoxicante. En preparado comercial se llegó a utilizar en la hepatopatía alcohólica, depresión e incluso en procesos inflamatorios como en artritis. **Componente también el azufre de las vitaminas B1 y B8 o biotina, o vitamina H, importante en el metabolismo de los glúcidos, proteínas y grasas.** Estas vitaminas del grupo B, serán descritas básicamente cuando abordemos estos micronutrientes. **Indispensable también para la síntesis de la insulina, y para la síntesis de heparina.** Favorece la secreción biliar. Transporta otros minerales y equilibra su presencia en los tejidos corporales. Ayuda a mantener un adecuado aporte de oxígeno para el buen funcionamiento cerebral.

El MSM (metilsulfonilmetano), azufre orgánico, es una fuente natural de azufre. Se encuentra en las dietas normales de los seres humanos y de casi todos los animales vertebrados. El MSM pertenece a una familia de compuestos que son abundantes en las cadenas alimenticias de la vida terrestre y oceánica. Este nutriente provee azufre biodisponible hasta el 85% de todos los organismos vivos. Mejora la flexibilidad de los tejidos y estimula la reparación de la piel dañada. Si hay insuficiente MSM en nuestro cuerpo, la piel tiende a tener arrugas, agrietada y con tendencia a los queloides. Cuando hay suficiente, la piel es más suave, tersa, flexible con mayor elasticidad. **El MSM tiene un efecto inmunomodulador, permitiendo a pacientes asmáticos una reducción de la medicación base y de sus síntomas.** Los individuos con casos severos y crónicos de reacciones alérgicas a materiales ambientales experimentan una mejoría con MSM. También mejoran los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional. **Posee un efecto antiinflamatorio, alivia el dolor asociado a enfermedades inflamatorias sistémicas, como en caso de artritis con alivio sustancial.** Util en el codo de tenista, tendinitis en los hombros, brazos y pies, bursitis. Pueden utilizarse a estos efectos complementos nutricionales de MSM.

► **La diapositiva nº 73, nos muestra las fuentes alimentarias de los oligoelementos Hierro y Zinc.** El hierro tiene un papel clave en la formación de la hemoglobina. **Su consumo previene las anemias ferropénicas.**

Hierro

La insuficiencia de hierro es en la actualidad la principal deficiencia de micronutrientes en el mundo. Afecta a millones de individuos durante todo su ciclo de vida, en especial a los lac-

tantes, niños pequeños y las mujeres embarazadas, pero igualmente a los niños mayores, los adolescentes y las mujeres en edad reproductiva. El hierro es necesario para el desarrollo de tejidos vitales incluido el cerebro y para transportar y almacenar oxígeno en la hemoglobina y la mioglobina muscular. **Su deficiencia puede dar lugar a una baja resistencia a infecciones, limitaciones en el desarrollo psicomotor y la función cognoscitiva en los niños, bajo rendimiento académico, así como fatiga y una baja resistencia física y bajo rendimiento en el trabajo. Además, la anemia ferropénica durante el embarazo puede provocar un bajo peso en el recién nacido** (Organización Panamericana de la Salud 2002). A nivel mundial, el 15% de la población se considera afectada, y se calcula que alrededor del 47% de las mujeres no embarazadas y del 60% de las embarazadas tuvieron anemia (Freire, WB, 1998).

En la absorción del hierro, no debemos olvidar que la vitamina C, reduce el hierro férrico a ferroso para permitir su absorción intestinal, estando también implicada en la transferencia de hierro desde la transferrina plasmática a la ferritina hepática. Cuando la vitamina C es insuficiente para mantener el hierro en un estado reducido (Fe^{++}) se manifiestan una serie de síntomas que van desde la dificultad para cicatrizar o reparar fracturas, hasta hemorragias en la piel y lesiones en las encías.

La vitamina B2 aumenta la absorción del hierro y del ácido fólico, favoreciendo la acción de este último en la hematopoyesis, y aunque es rara su carencia (que provoca cierto tipo de anemia) no lo es su deficiencia, que pudiera provocar alteraciones en el metabolismo del hierro. **El ácido fólico (B9) y la vitamina B12 no solo resultan cruciales para evitar la anemia megaloblástica, sino que se muestran esenciales en el metabolismo del hierro. Es bien conocido que en las mujeres embarazadas el ácido fólico es vital para la reproducción de las células dentro del feto y que su carencia producirá defectos del tubo neural.** La vitamina B6 interviene en el metabolismo del ácido fólico y el hierro. La vitamina B1 y B5 resultan de interés para mejorar el cuadro asténico típico de las anemias y reponer el agotamiento suprarrenal. **En general, las vitaminas del grupo B actúan en sinergia para permitir una mejor utilización energética y anabólica de los diferentes micronutrientes. Además de su papel fundamental como antioxidante, el manganeso es un activador metalo-enzimático que trabaja en estrecha dependencia del hierro y del fósforo. El Selenio es fundamental en la respuesta antioxidante (GPX). El cobre está directamente vinculado al metabolismo del hierro ya que facilita la absorción de este último, movilizándolo para proceder a la síntesis de hemoglobina. El zinc resulta de gran utilidad dado que su deficiencia es habitual cuando se administra hierro a mujeres embarazadas. Además, es un mineral esencial que participa en la división celular, en el metabolismo de los ácidos nucleicos y en más de trescientas diferentes reacciones enzimáticas, esenciales para la vida.**

Sus fuentes son las almejas en lata las más ricas, seguido del hígado y corazón de ternera, ostras, yema de huevo, marisco, así como las lentejas, brécol, espinacas, alcachofas cocidas, zanahorias, alfalfa, ortigas, pimienta negra, escaramujo, cereales, frutos secos y algunas frutas como la pera, la manzana, los albaricoques, fresas, frambuesas, uvas negras, grosella negra, naranja y cerezas.

La pimienta negra, como tiene una alta cantidad de calcio, es un alimento bueno también para los huesos y es muy recomendable su consumo durante el embarazo puesto que en estas etapas nuestro organismo lo consume en mayor medida. **Su alto contenido en hierro hace que la pimienta negra ayude a evitar la anemia ferropénica.** Debido a la cantidad de hierro que aporta este condimento, hace que este sea un alimento recomendado para personas que practican deportes intensos ya que estas personas tienen un gran desgaste de este mineral. **Además, la pimienta negra, al ser un alimento rico en potasio,** ayuda a una buena circulación, regulando la presión arterial por lo que es un alimento beneficioso para personas que sufren hipertensión. **El potasio que contiene este condimento ayuda a regular los fluidos corporales y puede ayudar a prevenir enfermedades reumáticas o artritis.** Tomar pimienta negra, al estar entre los alimentos ricos en fibra, ayuda a favorecer el tránsito intestinal. Incluir alimentos con fibra en la dieta, como este condimento, también ayuda a controlar la obesidad. **Además es recomendable para mejorar el control de la glucemia en personas con diabetes, reducir el colesterol y prevenir el cáncer de colon.**

Efectuamos un breve comentario sobre las propiedades nutritivas y fisiológicas de **las cerezas.** No sólo es **una fruta deliciosa rica en hierro,** sino que las cerezas poseen varias cualidades que debemos destacar: son poco calóricas (100 g de cerezas contienen 86 g de agua) y este alto contenido en agua las convierte en un alimento saciante. En términos científicos, tie-

nen una densidad calórica de 0,5 sobre 9 y un índice de saciedad de 4,5 sobre 5. **Se trata, pues, de una fruta cuyo consumo resulta excelente para no engordar y evitar la diabetes:** la carga glucémica de una ración de cerezas (100 g) es de sólo 7 sobre 100. También son **ricas en potasio**, lo que limita la retención de líquidos y **ayuda a tratar enfermedades autoinmunes, neurodegenerativas y enfermedades de los tejidos conjuntivos**. Este efecto diurético hace que **resulten beneficiosas en caso de gota (hiperuricemia) y de cálculos renales (litiasis)**, pues facilitan la eliminación de ácido úrico y sus sales, y también en caso de hipertensión arterial u otras enfermedades asociadas a retención de líquidos. Con cuidado su consumo en enfermos renales por su riqueza en este electrolito. También es alto su contenido en fibra, por lo que tienen propiedades laxantes. Hay que destacar igualmente su alto contenido en antocianinas, unos pigmentos de la familia de los polifenoles que tienen una potente **acción antioxidante**. **Contienen melatonina, la hormona del sueño**. Contribuyen por lo tanto a proporcionar un sueño reparador.

Zinc

Respecto al zinc: son las ostras, la carne picada y el hígado de ternera (Maury E et al, 2010). **La diapositiva nº 74, vuelve a recordarnos las fuentes de zinc, añadiendo a lo dicho, pescados como el salmón, aves, cereales integrales como el arroz, frutos secos como las nueces...**

En cuanto a sus funciones, interviene en la síntesis del colágeno, favoreciendo la cicatrización de los epitelios. **Junto con las vitaminas A y C interviene en el desarrollo y crecimiento de células de crecimiento y renovación rápidos, como es la mucosa intestinal, el epitelio germinal del testículo**. Su déficit puede ser causa de alteraciones en la función y estructura de las membranas biológicas y producir cambios en la permeabilidad de la mucosa intestinal favoreciendo la pérdida de proteínas. Es antioxidante, actúa como cofactor de la Superóxido dismutasa y catalasa, que protegen a las células de las reacciones dañinas del superóxido y del peróxido de hidrógeno. Aumenta la absorción de vitamina A, siendo necesaria para el funcionamiento del sistema inmunitario (Acosta-García E et al, 2010).

El Zinc (Zn) tiene un papel muy activo en el sitio catalítico de un número importante de sistemas enzimáticos (Aggett PJ, 1985). Además de su rol como ion catalítico, el Zn participa como un ion estructural en algunas membranas biológicas, en la integridad de las histonas, los ácidos nucleicos, y como componente de las polimerasas del ADN, del ARN y de enzimas citosólicas involucradas en la síntesis de proteínas (Aggett PJ et al, 2010). Recientemente se ha mostrado su importante papel en la transcripción de polinucleótidos y en los procesos de expresión genética (Gaj T et al, 2012). Esto hace de este mineral, esencial para todas las formas de vida (Schneider JM et al, 2007).

Se ha planteado que la deficiencia de Zn podría ser responsable de consecuencias adversas severas sobre el crecimiento y maduración sexual y del esqueleto, dermatitis, alopecia, disminución del apetito y cierto tipos de enfermedades asociadas al sistema cardio-metabólico (F Gibson RS et al, 2008; Foster M et al, 2012; En animales adultos su deficiencia se relaciona con atrofia testicular y falla de espermatogénesis, junto con la presencia de malformaciones congénitas y partos difíciles con gran sangrado en las hembras embarazadas (Lang C et al, 2007).

Otros oligoelementos

La diapositiva nº 75, nos muestra las fuentes alimentarias del oligoelemento cobre: Ostras, mariscos, granos enteros, legumbres, nueces, patatas, vísceras (riñones, hígado), verduras de hoja oscura, frutas deshidratadas como ciruelas, cacao, pimienta negra y levadura. Las necesidades diarias son de 2 a 3 mg. **En cuanto a sus funciones: el cobre es antioxidante, cofactor de la Superóxido dismutasa (SOD) y catalasa. Necesario para que los linfocitos T funcionen correctamente. Es antimicrobiano, promoviendo la cicatrización de las heridas.** Favorece la asimilación de la vitamina C, advirtiéndose que la suplementación prolongada con el zinc dificulta la absorción del cobre (Schneider JM et al, 2007). Según apunta Diego García, director general del Centro Español de Información del Cobre (Cedic), el cobre previene la artrosis y está especialmente indicado para deportistas y personas de edad avanzada. En concreto, este mineral es un "oligoelemento que fomenta la creación de la enzima lisiloxidas que, junto a la elastina y el colágeno, mejora la elasticidad de los tejidos. De esta forma se previene el desgaste prematuro de los cartílagos y la consiguiente aparición de artrosis".

► **La diapositiva nº 76, muestra la fuente del oligoelemento selenio.** Existen dos reservas importantes de selenio en nuestro organismo. Una proviene del selenio proveniente de la dieta (seleniometonina) y la otra del hígado, a través del selenio presente en una enzima hepática (glutatión peroxidasa). **Se encuentra en carnes rojas, pollo, pavo, mariscos, crustáceos, vísceras (hígado), leche, huevos, cebollas, ajos, frutos secos (Nueces del Brasil), legumbres, cereales, frutas (uvas melocotones), levadura de cerveza, champiñones...** Se destacan sus funciones como antioxidante: Existen al menos 25 selenoproteínas identificadas con diferentes funciones, la mayoría con funciones antioxidantes. Interviene en el buen funcionamiento de la glándula tiroides, ya que es un elemento esencial para el desarrollo, crecimiento y metabolismo normal debido a su rol en la regulación de las hormonas tiroideas. **Neutraliza el efecto de metales pesados (arsénico, plomo, cadmio, mercurio). Participa en el metabolismo de lípidos y grasas. Contribuye a mejorar la calidad del esperma. Mejora el crecimiento del cabello y uñas. Es anticancerígeno, antiinflamatorio, protector cardiovascular y de la inmunidad** (Feliu MN et al, 2005). **Los suplementos de selenio mejoran la respuesta inmune en sujetos con inmunosupresión.** Las personas con enfermedades crónicas que reciben nutrición total parenteral (alimentación intravenosa sin adición de selenio) por períodos largos de tiempo, pueden tener deficiencia de este metal. En estos pacientes se observa: debilidad muscular, pérdida de masa muscular y cardiomiopatías. Otros desórdenes que pueden favorecer su deficiencia son las alteraciones gastrointestinales inflamatorias crónicas como la enfermedad de Crohn o personas que han tenido una resección quirúrgica amplia del estómago o intestino que disminuyen su absorción. Individuos con enfermedades agudas severas que cursan con inflamación e infección tienen los niveles de selenio en sangre disminuidos. **La incidencia de selenosis por alta ingesta es muy rara**, con síntomas de malestar gastrointestinal, pérdida de cabello, uñas quebradizas y con manchas blancas, aliento con olor a ajo, rash cutáneo, fatiga, irritabilidad, anormalidades en el sistema nervioso. Con el fin de evitar o disminuir los efectos adversos es por lo que se han establecido, **los valores de ingesta de selenio** según el Departamento de Nutrición del IOM (Instituto de Medicina) y USDA (Departamento de Agricultura de Estados Unidos) **en 20 a 40 microgramos/día para los niños, y de 55 para los adultos.** No obstante, este Instituto de Medicina americano, permite una ingesta máxima en niños de 280 y de 400 microgramos al día para adultos.

► **La diapositiva nº 77, resumen de oligoelementos, analiza las fuentes, funciones y deficiencias clínicas de diferentes de ellos.**

El cromo favorece la formación del factor de tolerancia a la glucosa, que aumenta la sensibilidad a la insulina. Sus fuentes son fiambres, cereales integrales, quesos, champiñones, cerveza, vino, té, levadura de cerveza, Su carencia puede favorecer la diabetes y la hiperrinsulinemia.

El cobre, ya comentadas antes sus fuentes, interviene como cofactor en diversas reacciones enzimáticas. Su deficiencia produce anemia, desmineralización ósea y trastornos de la inmunidad.

El fluoruro, interactúa con el calcio en la formación del hueso y los dientes, previniendo la caries dental. Sus fuentes alimenticias son el agua fluorada, pescados, infusiones de té y pasta de dientes fluorada. Su carencia, produce caída de dientes y posiblemente favorecimiento de la osteoporosis.

El yodo, fundamental en la formación de las hormonas tiroideas. Su fuente son los pescados y mariscos, sal yodada. Su deficiencia, produce bocio.

El manganeso, interviene en diversas reacciones enzimáticas. Participa en la síntesis de los ácidos grasos. Intervienen en la síntesis de hormonas sexuales. Es básico para poder asimilar la vitamina E. Esencial en la producción de cartílago y el hueso en combinación con el silicio. (Minerales y oligoelementos, para la Salud. Roediger Stefanie-Streubel, 2006). Disminuye la irritabilidad y la astenia. **Sus fuentes son procedentes de alimentos de origen vegetal: verduras, cereales integrales, frutos secos, legumbres, frutas.** No se han descrito carencias. **Conviene no sobrepasar el margen de seguridad en su consumo de 10 mg (cinco veces el CDR de 2 mg) pues se han descrito semiología de toxicidad, especialmente en gente con hepatopatías y dificultad de excreción biliar, pudiendo remedar la sintomatología al Parkinson.**

El molibdeno se encuentra en la naturaleza en el rango de las partes por millón (ppm). Se encuentra en una cantidad importante en el agua de mar en forma de molibdatos (MoO_4^{2-}), y los seres vivos pueden absorberlo fácilmente de esta forma. Interviene en diversas reaccio-

nes enzimáticas como cofactor: la xantina oxidasa (que oxida la xantina a ácido úrico), la aldehído oxidasa (que oxida los aldehídos, así como las aminas y los sulfuros en el hígado), la sulfito oxidasa (que oxida sulfitos en el hígado) y la nitrato reductasa (importante en el ciclo del nitrógeno en las plantas). Las concentraciones de molibdeno también afectan a la síntesis de proteínas, el metabolismo y el crecimiento. Sus fuentes son legumbres, cereales y granos. No se han descrito carencias.

El germanio, interviene en el sistema inmune potenciándolo, regulando los linfocitos t y B, mejorando la respuesta de anticuerpos (The Journal of Interferon. Research 4 (1984). Se descrito propiedades antitumorales por investigadores japoneses (Asai Instituto de Investigación de Germanio, Tokio, Japón, 1984). **Antioxidante. Antiinflamatorio, eficaz en artritis reumatoide** (Departamento de Biología Oral, Indiana Escuela Universitaria de Odontología, Indianápolis) **Regula el nivel de la glucemia. Interviene con el silicio en la formación del hueso. Su déficit podría favorecer las infecciones víricas y enfermedades autoinmunes** (Informe clínico (Kiso a Rinsho, en el japonés, 1978). **Sus fuentes son los ajos, alfalfa, arroz integral, alfalfa, avena, champiñones, rábanos y en general en vegetales frescos.**

El silicio. El cuerpo humano contiene una media de 7 mg de silicio aunque esta cantidad va disminuyendo con la edad. **Los órganos del cuerpo humano más ricos en silicio son la aorta, las otras arterias, el bazo y los músculos. El silicio entra en la estructura tisular del colágeno (proteína constituyente de muchos tejidos, entre ellos la piel), de la elastina y de las paredes arteriales: esto permite prevenir y evitar las esclerosis por calcificación de los tejidos, proteger la pared interna de las arterias previniendo procesos arterioesclerosos, ayudando también al mantenimiento de la elasticidad de la piel, con propiedades antiaging.** Es importante en la asimilación del calcio, formación y nutrición de los tejidos. Fortalece los huesos, interviene en la rápida regeneración ósea de las fracturas, previene la osteoporosis. Vigoriza el tejido conjuntivo. Opone resistencia a la celulitis. **Fortalece el sistema inmunológico.** Imprime rapidez a la cicatrización de heridas con tendencia a no dejar cicatriz. **La Cantidad Diaria Recomendada (CDR) de este oligoelemento oscila entre los 15 mg y los 40 mg al día.** Su exceso podría producir cálculos renales. Cuando se establece una carencia de silicio los efectos se hacen notar en el organismo: envejecimiento de la piel y de los vasos sanguíneos, trastornos osteoarticulares y disminución de las capacidades funcionales del organismo, entre otras afecciones. Se puede determinar que la carencia de silicio no es, generalmente, la causa de las primeras perturbaciones pero siempre contribuye a éstas. **El silicio constituye entonces un elemento esencial para el buen funcionamiento del organismo** (Minerales y oligoelementos, para la Salud. Roediger Stefanie-Streubel, 2006).

Sus fuentes son los cereales integrales, la piel de las frutas y de las verduras, sandía, el ajo, la cebolla, la chalota, calabaza, levadura de cerveza, las judías blancas y los guisantes. También se encuentra en fuerte concentración en la cola de caballo, ortiga y bambú. En forma soluble, el agua también aporta silicio. Se absorbe el 50% de la dieta.

La diapositiva nº 78, nos muestra una guía práctica de los oligoelementos. Algunos, han sido ya citados. Comentaremos los no reseñados todavía. En esta dispositiva se simplifican mucho sus indicaciones expresadas de una forma muy sencilla. Nos vale para recordarnos el origen de la obtención de muchos de ellos, y como algunos de ellos son agrupados según las llamadas **diátesis de Menetrier** (Colonques J, 2001) **que abarcan indicación de alteraciones endocrinas, alérgicas o hiperreactivas, hiporeactividad e incluso anergia, con semiología no solo física sino mental.** Estos “terrenos” o diátesis, traducen la tendencia a desarrollar enfermedades específicas. Los oligoelementos principales o diatésicos constituyen el grupo más relevante ya que se relacionan con los “terrenos humanos” o diátesis, que es la tendencia a desarrollar enfermedades específicas. **Existe la diátesis I (hiperreactivas), relacionada con el manganeso (Mn); la diátesis II (hiporreactiva), relacionada con el manganeso-cobre (Mn-Cu); la diátesis III (diatónica), relacionada con el manganeso-cobalto (Mn-Co); la diátesis IV (anérgica), relacionada con el cobre-oro-plata (Cu-Au-Ag) y la diátesis V (síndrome de desadaptación) con repercusión endocrina, relacionada con el zinc-cobre (Zn-Cu) y el zinc-níquel-cobalto (Zn-Ni-Co) (Bordier H, 1980; Picard H, 1985).**

Níquel. Forma parte de la diátesis V de Menetrier. El núcleo de níquel es la parte activa de las enzimas hidrogenasas cuya función es oxidar el hidrógeno. **Necesario para el funcionamiento óptimo del páncreas. Biocatalizador en metabolismo de los glúcidos, incrementa la acción de las hormonas, como la insulina (esencial para la síntesis de ésta hormona). Apoya la absorción del hierro. Estabiliza el ADN y ARN. Estabiliza la coagulación sanguínea. Dismi-**

nuye la acción de la adrenalina y, por consiguiente, regula el estrés. Recomendable para combatir la anemia y enfermedades infecciosas. **Fuentes:** moluscos, legumbres, cereales integrales, espinacas, cebolla, perejil, tomate, té, cacao, levadura de cerveza, nueces. **Dosis necesaria:** 60-150 mcg/día.

Litio. Este oligoelemento, en la naturaleza no se encuentra en estado libre, pero sí formando parte de algunos minerales y en la composición de las aguas de muchos manantiales. **Así mismo está naturalmente presente en muchos granos y vegetales (cereales integrales, legumbres, tomate, nabo, patatas, fresa, frambuesa, soja).** Su ingestión contribuye entre el 66 y 90% del consumo de una persona. También está contenido en pescados, crustáceos. Su concentración normal en sangre es de 2 a 7 microg/l y sus necesidades diarias se cubren con la ingesta de 150 microg. El litio no tiene una acción enzimática directa pero es capaz de regular la acción de otros metales y de inhibir las conexiones entre vías nerviosas. Esto explica su efecto depresor de la excitabilidad del sistema nervioso. Es un ion fundamental para la regulación del sistema nervioso central. Inhibe la liberación de noradrenalina y serotonina. Regula el ciclo del sueño. Incrementa la permeabilidad celular y actúa sobre los neurotransmisores, de allí su importancia para el tratamiento de la fase maníaca de la enfermedad bipolar y los estados de ánimo. **En oligoterapia se utiliza en casos de nerviosismo, ansiedad, trastornos psíquicos menores, problemas de sueño o hiperactividad en niños en forma de gluconato de litio.** Su eliminación es por vía renal. A dosis tóxicas farmacológicas puede originar estados de confusión, temblor, delirio, alucinaciones, convulsiones, coma, problemas de la memoria, alteración de riñones y corazón. En oligoterapia, no hay problemas de sobredosificación.

Cobalto. Contribuye a la formación de los glóbulos rojos. Es el componente central de vitamina B12 (cuyo núcleo está formado por cobalto), vitamina utilizada durante por todas la células durante la reproducción celular. **Favorece la absorción intestinal del hierro. Interviene en la síntesis de proteína. Ayuda a la absorción del yodo.** Activa la combustión de los azúcares y favorece la fijación de glucosa en los tejidos. **Regula el sistema nervioso. Antiespasmódico (contra cólicos) y contra el espasmo arterial. Migrañas.** Junto al magnesio ayuda a combatir problemas circulatorios e hipertensión. Junto al zinc y el níquel, es útil en diabetes. **Unido al manganeso, lo es contra estados depresivos y menstruaciones dolorosas e irregulares. Previene la osteoartritis. Antianémico.** Su deficiencia se relaciona con la carencia de vitamina B12, anemia, problemas neurológicos y problemas de crecimiento. Talasemia y anemia de células de hoz. **Fuentes:** carnes, hígados, pescados, sardina, arenque, huevo, queso, ostras, crustáceos, productos lácteos, yogurt; lentejas, cebolla, higo, rábano, cebolla, coliflor, hongos, legumbres, cereales integrales, cáscaras de arroz, ajo, ajonjolí (sésamo), ginseng, alfalfa. **Dosis necesaria:** 1-2 mcg/día.

Vanadio. El vanadio potencia la actividad de la insulina. Se encuentra en las algas. También acumula altas concentraciones de vanadio el hongo Amanita muscaria. **Interviene en la mineralización de huesos y dientes (previene las caries). Estimula y metaboliza la glucosa y el hierro, respectivamente.** **Fuentes:** perejil, semillas de eneldo, pimienta negra, champiñones, frutas verdes y verduras. **Dosis necesaria:** 6-20 mcg/día. **En exceso es neurotóxico y nefrotóxico.**

Boro. Comportamiento: Mantiene la estructura y la pared celular en los vegetales, siendo un nutriente esencial. En animales, no se ha demostrado su importancia esencial dietaria, como en los vegetales. **Algunas literaturas lo señalan como esencial para el metabolismo de calcio, cobre, magnesio y la fijación de nitrógeno.** Por cada kilo, el cuerpo humano contiene 0,7 mg de boro procedente principalmente de vegetales y agua. **Fuentes:** agua y vegetales. Su carencia no está determinada en clínica. En exceso (más de 5 g/día), provoca náuseas, diarreas, vómitos y presuntamente artritis.

Oro. Tiene efectos antiinflamatorios y estimulantes del sistema inmunológico. Los alimentos contienen una cantidad muy pequeña de oro. En dosis farmacológicas, se utilizó en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Plata. Los tejidos humanos contienen muy poca cantidad. **Tiene acción antiinfecciosa y actúa positivamente sobre el sistema cerebro-espinal.** Los alimentos contienen una pequeña cantidad de plata.

La asociación Cobre-Oro-Plata. Este oligoelemento es un activador general de todas las funciones del organismo: **regula el sistema inmunitario, estimula la capacidad intelectual, mejora el estado de ánimo y aumenta la resistencia al cansancio y al ejercicio, especialmente**

en pacientes geriátricos o convalecientes. Se presenta en forma de gluconato de cobre, oro coloidal y gluconato de plata. Dosis: 1 dosis diaria en ayunas.

Respecto a otras asociaciones de oligoelementos, remitimos al lector a consultar los terrenos diatésicos descritos por Menetrier (Colonques J. Oligoelementos y Terrenos Humanos. Barcelona: Indigo; 2001).

La asimilación de los oligoelementos, puede verse dificultada en el envejecimiento, aunque también cuando existe una alteración de la flora intestinal. Así mismo, hay que tener en cuenta los fenómenos de competencia entre los minerales, o la formación de fitatos que limita la absorción de algunos minerales esenciales como el calcio, hierro, zinc. Considerar así mismo la presencia de conservantes alimentarios. **En ciertas circunstancias, como en el estrés o una actividad física intensa que genera una situación de acidificación tisular pueden producirse pérdidas de nutrientes, u oligoelementos.** Actualmente, los métodos agrícolas, la cría de animales con exceso de fertilizantes y la selección genética, aumentan la velocidad de crecimiento de las plantas, pero disminuyen la fijación adecuada de los minerales, además dicha producción intensiva agota los suelos. Si a todo lo dicho se añade la irrigación masiva o la erosión excesiva, se les priva a los suelos de su natural actividad biológica. **Son los microbios los que captan los elementos traza en el suelo para incorporarlos a las plantas** (Bourguignon C et al, 2008). En medio siglo, por ejemplo, la patata ha perdido la mitad de su hierro y la naranja el 80% (Halweil B, 2007). Estas carencias de oligoelementos se encuentran en toda la cadena alimentaria, siendo las carencias más significativas en las crías de animales, a las que se obliga a crecer de forma rápida, sin respetar los tiempos naturales. Los productos procesados y refinados ven también disminuidos su cantidad en oligoelementos. Así mismo, éstos pueden estar quelados e inactivados por la **utilización masiva de pesticidas**, especialmente el glifosfato, que es quelante de varios metales (Fe, Co, Mo, Zn, Mg) (Samsell A et al, 2013), cuyos residuos son frecuentes en la alimentación occidental (Hope HW, 2013), e **incluso permanece en los suelos después de 20 años. De metales pesados, un 10% de los suelos están contaminados** (Bourguignon C et al, 2008).

Los macro y micronutrientes tienen una participación directa en la respuesta inmunitaria: vitaminas A, B6, B9, B12, C, D y E, hierro, zinc, cobre y selenio.

La vitamina A influye en la actividad de las células Natural Killer (NK), y en la producción de interferón gamma (IFN-γ). La falta de vitamina B6 está relacionada con una disminución en la producción de linfocitos y de la interleuquina 2. La vitamina B12 es necesaria en la hematopoyesis. La vitamina D es necesaria en la diferenciación y maduración de los linfocitos T. El magnesio está relacionado estrechamente con la elaboración de la respuesta inmune innata y adquirida. El hierro es fundamental en la actividad de los macrófagos, en la síntesis de los citocromos linfocitarios, en la proliferación celular y en la síntesis de ADN. El zinc es necesario para la síntesis del factor tímico sérico (timulina), que promueve la diferenciación de células precursoras de linfocitos T. El cobre es esencial para la diferenciación, maduración y activación de los distintos tipos de células inmunocompetentes, así como para la secreción de citoquinas con propiedades autocrinas, paracrinas y endocrinas, ejerciendo así una correcta defensa del huésped.

Por otra parte, con respecto a la participación de los macronutrientes, resulta también interesante considerar que: los aminoácidos son necesarios para la síntesis de proteínas de fase aguda. Todas las inmunoglobulinas y muchos factores del complemento se encuentran glicosilados (glúcidos). Los ácidos grasos afectan a la fluidez de las membranas celulares, fundamentales para la expresión de los receptores implicados en la función inmunológica. Además, son ligandos naturales de los factores de transcripción anti-inflamatorios llamados receptores proliferadores de peroxisomas (lípidos).

La diapositiva nº 79, muestra la ganancia en calcio, hierro, fósforo y potasio, así como de vitaminas del grupo B, de la harina integral de trigo respecto a la harina refinada, con un mayor contenido también en proteínas.

La diapositiva nº 80, muestra la ganancia en calcio, hierro, fósforo y potasio, así como de vitaminas del grupo B, del arroz integral respecto al arroz blanco, con un mayor contenido también en proteínas.

La diapositiva nº 81, muestra las diferencias entre el pan integral y el blanco. Mayor cantidad de Magnesio, óxido de Magnesio y cenizas en el pan completo.

La diapositiva nº 82, muestra la variación del contenido mineral de las espinacas según el abono sea químico o magnésico, con ganancia de óxido de Mg, cuando el abono sea magnésico.

La diapositiva nº 83, muestra el contenido en vitaminas y proteínas según el método de cultivo. Se observa la ganancia bioquímica de las vitaminas del grupo B y proteínas tanto en la avena como en el trigo, con el abono biológico sobre el químico.

La diapositiva nº 84, nos muestra la riqueza en potasio y hierro de la carne fresca porcina, y pobreza en sodio, con una relación sodio/potasio de 1 a 7,3, por lo que la hace óptima en el sujeto hipertenso.

Es destacable la importancia de los alimentos integrales respecto a lo que no lo son por su mayor riqueza en los minerales citados y vitaminas, además de su riqueza en fibra. Destacamos también el papel protector de la fibra frente al cáncer y enfermedad cardiovascular, tanto de la fibra insoluble como el salvado de trigo, como de soluble de las frutas y hortalizas, que además de vitaminas y minerales comprenden otros compuestos bioactivos, englobados con el término genérico de fitoquímicos. Dentro de ellos, se encuentran los carotenoides (frutas y hortalizas) que aportan el 95% de los carotenoides que consumimos), vitaminas C y E (compuestos antioxidantes), folatos, compuestos fenólicos (flavonoides, y taninos), glucosinolatos, fitosteroles y ciertos minerales. Los cereales deben de ser integrales (pan y arroz integrales, no refinados) ya que en la envoltura de la cáscara se encuentran las vitaminas especialmente del grupo B, oligoelementos y enzimas. Su riqueza en proteínas es también mayor, así como de los minerales fósforo, hierro, potasio. Además, si desaparece la fibra se altera el tránsito intestinal enlenteciéndose. Además, según la experta en nutrición y bióloga Elena Corrales, desaparece la energía vital o capacidad de germinación: **"El refinado de los cereales nos deja un producto muerto y desequilibrado nutricionalmente"**.

Los alimentos de cultivo biológico, realizados con abonos naturales (estiércol) poseen también una mayor riqueza en proteínas y magnesio. Son en definitiva de mucho más alto valor biológico, ya que por el agotamiento de los suelos de cultivo por la superexplotación a que se ven sometidos, muchos alimentos vegetales son actualmente deficitarios en sus principales componentes. La adición de sustancias químicas a los suelos además de bajar el contenido en proteínas, desequilibra a ciertos minerales como el potasio que se incrementa notablemente favoreciéndose la retención en agua.

CAPÍTULO XI

Aminoácidos

(Diapositivas nº 85 a 99)

Desde un punto de vista estructural, los aminoácidos son los elementos constituyentes de las proteínas y éstas a su vez son las estructuras que componen cualquier tejido vivo. **Las fibras musculares, las membranas celulares, los enzimas, los elementos neuroquímicos del tejido cerebral, constituyen ejemplos de tejidos compuestos por proteínas; no en vano, el 70% de nuestro organismo (excluyendo el agua y el tejido graso), son proteínas.** Es de tal relevancia su presencia, que a estos nutrientes se les conoce como los “constructores de la vida”. Los aminoácidos son nutrientes imprescindibles para el mantenimiento de la vida, de hecho las funciones que llevan a cabo en el organismo son de extraordinaria relevancia, y la falta de alguno es transcendental en ello. **Son los responsables de la formación y mantenimiento de todos los tejidos orgánicos. Son también constituyentes fundamentales de enzimas, hormonas y fluidos corporales. Y necesarios en la regulación de procesos vitales tan importantes como el crecimiento, digestión, reparar tejidos, y la síntesis de anticuerpos.**

Aunque las proteínas contienen 4 kcal/g, como los carbohidratos, su función primaria es procurar el crecimiento de los tejidos corporales durante la infancia, el embarazo, la lactancia, la curación de alguna lesión y mantener los tejidos a lo largo de toda la vida. Desde un punto de vista funcional, los aminoácidos cumplen importantes funciones, entre ellas citamos su intervención en el metabolismo energético, y su acción antiestrés minimizando los efectos nocivos que provocan ciertas enfermedades. **Los aminoácidos también se necesitan para sintetizar hormonas, enzimas y sustancias neuroquímicas.** Si los carbohidratos y las grasas no proporcionan las suficientes calorías, entonces, el cuerpo emplea las proteínas como combustibles, provocando un desgaste muscular y pérdida de peso. Se dice que las proteínas en el organismo están en equilibrio dinámico ya que, realmente **no hay reserva de proteínas, como sucede con los carbohidratos y las grasas, por tanto, la reserva muscular es muy lábil. Los adultos necesitan cerca de 0,8 g de proteína por kilogramo de peso todos los días para estar sanos, mientras que los recién nacidos, los niños y los adolescentes necesitan un poco más (1-2 g/kg).**

Así, el papel que desempeñan las proteínas y, consecuentemente los aminoácidos, en nuestro organismo es clave, de modo que el conocimiento detallado de las funciones/acciones de los aminoácidos permitirá el uso terapéutico de los mismos para favorecer, de una forma natural, un buen estado de salud y de las siguientes **funciones:** Son componentes estructurales de tejidos, células y músculos; promueven el crecimiento y reparación de tejidos y células; contribuyen a las funciones sanguíneas; intervienen en los procesos de síntesis de enzimas digestivos; son constituyentes de las hormonas esenciales para la reproducción; intervienen en el metabolismo energético. Adicionalmente, los aminoácidos por sí mismos también son imprescindibles por las funciones que desempeñan, ya que son indispensables para que los otros

nutrientes sean correctamente absorbidos y metabolizados y son necesarios para un correcto funcionamiento de las vitaminas y de los minerales.

Todas las proteínas, independientemente de la función que desempeñan, están constituidas por un conjunto básico de 20 aminoácidos, ordenados en diversas secuencias específicas. Las proteínas están formadas por una red media de 400 aminoácidos, aunque hay algunas de estructura compleja que pueden contener miles, y las más pequeñas sólo unos 50.

Los aminoácidos se unen entre sí por enlaces peptídicos entre el grupo amino de un aminoácido y el grupo carboxilo de otro aminoácido. Dependiendo del pH del medio en que se encuentran pueden comportarse como ácidos en medio básico, o como bases en medio ácido.

Es importante conocer que para un correcto metabolismo proteico, la presencia de los aminoácidos debe ser simultánea y durante un periodo de tiempo corto (dos horas), de modo que, por ejemplo una ingesta incompleta de proteínas durante el desayuno no se complementa con la ingesta completa de las mismas durante la comida (Aftergood, 1973). La explicación es que la absorción de los aminoácidos de la dieta es prácticamente simultánea a su escisión de las proteínas que los contienen (procesos enzimáticos digestivos), es decir se absorben en la misma proporción (Nassett, 1958). Por ello, al torrente sanguíneo llegan aminoácidos durante todo el proceso de la digestión, y este proceso debe ser equilibrado ya que para el correcto funcionamiento todos los aminoácidos esenciales deben estar presentes de manera simultánea. **Así, la ingestión de suplementos de aminoácidos asegura la obtención de todos los aminoácidos esenciales en las cantidades requeridas.**

Una vez en las células se combinan entre sí para formar las proteínas, descomponiéndose éstas de nuevo a aminoácidos que pasan a sangre, si las concentraciones sanguíneas bajan. Se produce así un equilibrio dinámico e intercambio constante según sean las necesidades de nuestros tejidos. Este proceso de síntesis proteica combina los diferentes aminoácidos, en diferente número y configuración, dando lugar a las más de 40.000 proteínas conocidas. Además, **no sólo es importante la cantidad, sino la proporción, ya que la función que ejerce cada uno de los aminoácidos en nuestro organismo es específica, es decir, ninguno de ellos puede compensar a otro, por lo que el déficit de, incluso un único aminoácido, puede desencadenar trastornos en la salud.** Las proteínas de los cromosomas, las contráctiles de los músculos o las estructurales del colágeno no intervienen en estos intercambios. **Un exceso de aminoácidos se degrada y se utiliza para obtener energía, o se almacena como glucógeno o grasa.**

Es obvio, que las dietas desequilibradas, (dietas ricas en hidratos de carbono) pueden inducir deficiencias de aminoácidos. La repercusión del déficit es que nuestro organismo recurre a las propias proteínas tisulares, degradándolas y tomando aquellos aminoácidos que precisa.

El aporte dietético deficitario de aminoácidos provoca alteraciones tanto físicas como mentales, entre ellas: reducción del metabolismo energético, alteraciones en el sueño, fatiga crónica, alteraciones digestivas, defectos cutáneos, ansiedad y afectación emocional, obesidad, malnutrición y retención sanguínea de residuos tóxicos (Wade Carlson, 1985). Estos procesos inducen alteraciones en el estado de salud y bienestar del individuo que las padece.

Los aminoácidos forman parte de nuestra vida, contribuyen a combatir la ansiedad, la depresión, y el estrés, en definitiva a conseguir un estado de buena salud. Si se tiene en cuenta que menos del 20% de los fármacos administrados en la práctica clínica habitual son efectivos, **la terapia con aminoácidos puede contribuir al mantenimiento general de la salud de una manera natural.**

En consecuencia, es necesario ingerir todos los aminoácidos necesarios, tanto en cantidades suficientes como en adecuada proporción, aunque como hemos dicho, las dietas desequilibradas pueden compensarse con la administración de suplementos de aminoácidos. Pese a que todos los alimentos ricos en proteínas son accesibles, un número no despreciable de la población consume dietas deficitarias, en cantidad y/o calidad. **Es relevante por ello, seleccionar los alimentos que contengan proteínas de calidad** elevada para asegurar un correcto aporte.

Para conocer el valor proteico de un determinado alimento, se calcula la proporción de proteína utilizable con relación al peso total del alimento (Braverman E, 1995). Por ejemplo, la carne posee entre un 20 y un 30% de proteína utilizable, la harina de soja un 40%, el queso entre el 30 y el 35%, las nueces y semillas, las lentejas y las judías secas un 20-30%. Los altramuces un 40%.

La relación de alimentos con proteínas de elevada calidad o proteínas completas incluye: carne, pescado, huevos, queso, germen de trigo, y ciertas legumbres. Alimentos como cereales, frutas y verduras, contienen proteínas incompletas ya que en su composición son

deficitarias en algún aminoácido esencial. Las proteínas presentes en el huevo son "proteínas completas", ya que contienen los ocho aminoácidos esenciales. El ajo, especialmente el "negro" (ajo crudo fresco fermentado en agua de mar) también es famoso por su gran contenido en aminoácidos esenciales. Estas son sustancias que el organismo no puede generar por sí mismo, por lo que debemos incorporarlos a través de la alimentación. La falta de los mismos baja las defensas, haciéndonos más vulnerables a las enfermedades, generando estados de decaimiento. **Existen veinte aminoácidos, de los cuales el ajo negro aporta dieciocho.** Entre ellos se destacan la Isoleucina y la Leucina, que intervienen en la formación y reparación del tejido muscular; la Lisina que favorece la reparación de tejidos, los anticuerpos del sistema inmunológico y la síntesis de hormonas; la Metionina, que colabora en la síntesis de proteínas; la Fenilalanina que interviene en la producción del colágeno, fundamentalmente en la estructura de la piel y el tejido conectivo; la Treonina, que ayuda al hígado en sus funciones de desintoxicación; y la Valina que estimula el crecimiento y reparación de los tejidos, el mantenimiento de diversos sistemas y balance de nitrógeno. **La espirulina** (complemento dietético elaborado a base de cianobacterias del género *Arthrospira*) contiene en su composición entre un 50 y un 70% de proteínas altamente digeribles, constituyendo **una de las pocas fuentes con presencia de todos los aminoácidos esenciales.** (Ver diapositivas nº 85, 86 y 87, donde observamos alimentos con proteínas de alta calidad, procedentes de carnes, pescados, legumbres, cereales y frutos secos).

Se distinguen dos grandes grupos de aminoácidos: 1) PROTEINOGENOS y 2) NO PROTEINOGENOS dependiendo de que formen o no proteínas.

AA PROTEINÓGENOS

Se dividen, a su vez, en dos grupos:

- **Aminoácidos codificables o universales**, que permanecen como tal en las proteínas.
- **Aminoácidos no codificables o particulares**, modificados, que son el resultado de diversas modificaciones químicas posteriores a la síntesis de proteínas.

Los AA proteicos pueden clasificarse también en función de la naturaleza y propiedades de la cadena lateral R y la polaridad de la cadena lateral R.

- a) Los AA proteicos codificables son 20. De estos 20 AA, nuestro organismo puede sintetizar el 80% del total de aminoácidos: AA no Esenciales, mientras que el 20% restante debemos de obtenerlo a través de la dieta: son los AA Esenciales. (Ver diapositivas nº 88 y 89).

En la especie humana existen 8 aminoácidos claramente esenciales: Treonina, metionina, lisina, valina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina. Si falta alguno de ellos no es posible sintetizar ninguna de las proteínas en las que sea requerido dicho aminoácido, dando lugar a alteraciones. **La histidina, taurina y cisteína pueden ser esenciales en prematuros** (Braverman E, 1997). **Existen otros aminoácidos que aunque pueden ser sintetizados no lo son en cantidades suficientes para cubrir las necesidades orgánicas y en determinadas situaciones pueden ser esenciales, son los aminoácidos condicionalmente esenciales.** Por ejemplo, la arginina, prolina, serina, y glicina pueden ser esenciales en caso de sepsis, desnutrición, traumatismos o después de la cirugía; la taurina durante el crecimiento; la L-glutamina para el enterocito en situaciones de ayuno. La taurina, estructuralmente no forma parte de las proteínas, por tanto es menos conocido. En los adultos no es esencial ya que poseen la capacidad de sintetizarlo a partir de la taurina dietética. Sus concentraciones son elevadas en el tejido cerebral, cardiaco, hepático y renal donde actúa como agente protector, manteniendo la salud en estos órganos (Huxtable Ryan, 1982).

Tan importante es la cantidad aportada de aminoácidos esenciales, como su proporción entre ellos, ya que el organismo requiere proporciones estables entre los diferentes aminoácidos esenciales para ejercer correctamente las funciones de crecimiento, mantenimiento y reparación (Wade Carlson, 1985).

Además de estos 20 aminoácidos, existen otros que se encuentran más raramente en las proteínas y son derivados de los aminoácidos principales. Así, la desmosina e isodesmosina se encuentran en la elastina, como la hidroxiprolina e hidroxilina presentes en el colágeno, o los derivados metilados de la lisina, histidina presentes en algunas proteínas musculares.

b) **Una vez que los AA codificables han sido incorporados a las proteínas, pueden sufrir ciertas transformaciones que dan lugar a los AA modificados o particulares.** Entre las modificaciones más frecuentes destacan:

1. **Hidroxilación:** Ejemplos típicos son la 4-hidroxiprolina o la 5-hidroxilisina, que se encuentran en proporción importante en el colágeno. Estos AA se incorporan a la proteína como P o como K, y son posteriormente hidroxilados.
2. **Carboxilación:** El glutámico por carboxilación post-sintética se convierte en ácido carboxiglutámico.
3. **Adición de Iodo:** En la tiroglobulina (una proteína del tiroides), la tirosina sufre diversas reacciones de iodación y condensación que originan AA como la monoiodotirosina, diiodotirosina, la triiodotirosina o la liotirosina.
4. **Fosforilación:** La actividad de muchas proteínas se puede modificar mediante reacciones de fosforilación (catalizadas por las enzimas quinasas) o desfosforilación (catalizadas por las enzimas fosfatasas). Los residuos que se suelen fosforilar son la serina y la tirosina.
5. **Glicosilación:** Las glicoproteínas son proteínas unidas a cadenas de oligosacárido. Estas se unen mediante un enlace O-glicosídico a un residuo de serina o treonina o mediante un enlace N-glicosídico a un residuo de asparagina.
6. **Condensación:** La cistina es el resultado de la unión de dos C por medio de un puente disulfuro (-S-S-): cisteína + cisteína = cistina.

AMINOÁCIDOS NO PROTEINÓGENOS

No forman parte de las proteínas, sino que aparecen en forma libre o combinada, presentes en diferentes células y tejidos. En unos casos actúan como precursores o intermediarios en el metabolismo, como la ornitina y citrulina, intermediarios en la síntesis de la arginina, participando en la detoxificación del amoníaco a través del llamado Ciclo de la Urea; la β-alanina que es precursor del ácido pantoténico (vitamina B5); la homoserina y la homocisteína, intermediarias en el metabolismo de otros aminoácidos; el ácido gamma amino butírico (GABA) actúan como neurotransmisores en el sistema nervioso, concretamente éste como inhibidor sedante.

FUNCIONES DE LOS AMINOÁCIDOS

Aminoácidos no Esenciales:

1. **Alanina:** Interviene en el metabolismo de la glucosa. La glucosa es un carbohidrato simple que el organismo utiliza como fuente de energía. La síntesis de este aminoácido se lleva a cabo mediante procesos complejos que incluyen moléculas como el piruvato y/o la escisión del DNA; **su metabolismo está regulado por procesos enzimáticos dependientes de la vitamina B6. Las concentraciones de L-alanina son elevadas en el tejido muscular donde actúa como sustrato energético. Como agente terapéutico, es eficaz frente a la epilepsia y frente a la inmunodepresión** (aminoácido estimulante del crecimiento del timo).
2. **Arginina:** Está implicada en la conservación del equilibrio de nitrógeno y de dióxido de carbono. **Entre sus funciones destaca su intervención en los procesos de eliminación de urea y amonio y su contribución en la síntesis de DNA. También tiene una gran importancia en la producción de la Hormona del Crecimiento**, directamente involucrada en el crecimiento de los tejidos y músculos y en el mantenimiento y reparación del sistema inmunológico. Esta molécula es particularmente importante en varones; más del 80% del líquido seminal contiene arginina. **Posee un efecto positivo sobre el conteo de espermatozoides, por lo que podría ser un tratamiento útil en la infertilidad masculina.** Se ha demostrado que la reducción de los niveles de arginina conduce a la esterilidad en animales de experimentación y a baja movilidad espermática en el caso de los humanos (Davis A, 1970). En ciertas condiciones patológicas, la arginina puede convertirse en nutriente esencial.

La clínica asociada a la deficiencia de arginina incluye: rojez cutánea, caída y debilidad capilar, infertilidad, alteraciones en la cicatrización de heridas, estreñimiento.

3. **Asparagina:** Interviene específicamente en los procesos metabólicos del Sistema Nervioso Central (SNC).
4. **Acido Aspártico:** Es muy importante para la desintoxicación del Hígado y su correcto funcionamiento. El ácido Aspártico se combina con otros aminoácidos formando moléculas capaces de absorber toxinas del torrente sanguíneo. Su síntesis se lleva a cabo mediante enzimas que requieren vitamina B6. Interviene en el denominado ciclo de la urea y en el metabolismo del DNA. Se trata de un neurotransmisor cuyos niveles están descendidos en aquellos pacientes que padecen depresión u otras alteraciones cerebrales. Importante para el correcto metabolismo energético cerebral (Godfrey DA et al, 1984).
5. **Cisteína:** Junto con la cistina, la cisteína está implicada en la desintoxicación, como antagonista de los radicales libres. También contribuye a mantener la salud de los cabellos por su elevado contenido en azufre. La cisteína, a parte de su intervención en el metabolismo energético, forma parte de la estructura de numerosos tejidos y moléculas hormonales. **La acción combinada de cisteína y glutatión resulta en un intenso efecto detoxificante, incluso se han publicado datos que muestran su eficacia frente a la intoxicación de arsénico (Atroschi F, 1984).** El glutatión, por su parte, es coenzima en numerosas reacciones enzimáticas y un detoxificante hepático potente. Con relación a su efecto detoxificante, esta molécula es activa frente a tóxicos como: mercurio, radiaciones, pesticidas, herbicidas, fungicidas, plásticos, nitratos, humo de cigarrillos y anticonceptivos. **El glutatión también interviene en los procesos de formación de células sanguíneas (tanto de la serie roja, como de la serie blanca) y en el mantenimiento del sistema inmune. También se recomienda el consumo de alimentos ricos en selenio, para ayudar a elevar los niveles de glutatión, como las nueces de Brasil, nueces, y alimentos del mar que lo contienen.**
6. **Glutamina:** Nutriente cerebral, interviene específicamente en la utilización de la glucosa por el cerebro. **Protector del enterocito y del músculo.**
7. **Acido Glutámico:** Tiene gran importancia en el funcionamiento del Sistema Nervioso Central y actúa como estimulante del sistema inmunológico. Interviene en los procesos de síntesis energética. Acido glutámico, GABA y glutamina llevan a cabo su acción de una manera interrelacionada: **el ácido glutámico, neurotransmisor, se mantiene en equilibrio con el GABA, neurotransmisor inhibitorio.** La glutamina constituye la fuente de energía coordinando el equilibrio entre los dos anteriores.
8. **Glicina:** En combinación con muchos otros aminoácidos, es un componente de numerosos tejidos del organismo. **Aminoácido implicado en los procesos de síntesis de DNA y de colágeno, así como de energía.** Sus niveles están descendidos en los pacientes con depresión y epilepsia. Posee acción hipocolesterolemizante (reducciones hasta del 5%). Sus efectos se siguen investigando (Ryzenkov VE, 1984).
9. **Serina:** Junto con algunos aminoácidos mencionados, interviene en la desintoxicación del organismo, crecimiento muscular, y metabolismo de grasas y ácidos grasos.
10. **Tirosina:** Es un neurotransmisor directo y puede ser muy eficaz en el tratamiento de la depresión, en combinación con otros aminoácidos necesarios. **Aminoácido precursor de la hormona tiroxina. Una vez alcanza el tejido cerebral es convertida en dopamina, noradrenalina y adrenalina;** sus concentraciones son dependientes de las de tirosina dietética. **Estos tres neurotransmisores son imprescindibles para la función del sistema nervioso simpático.** Adicionalmente, es un aminoácido estructuralmente necesario en muchas proteínas, tal es el caso de las encefalinas (analgésicos naturales). Incluso se dispone de datos que le atribuyen un posible efecto antidepresivo (Braverman Eric, 1997).
11. **Prolina:** Está involucrada también en la producción de colágeno y tiene gran importancia en la reparación y mantenimiento del músculo y huesos.

Aminoácidos Esenciales:

1. **Histidina:** En combinación con la hormona de crecimiento (HGH) y algunos aminoácidos asociados, contribuyen al crecimiento y reparación de los tejidos con un papel específicamente relacionado con el sistema cardiovascular. Es importante en la producción de glóbulos rojos y blancos. Un dato curioso es que este aminoácido ayuda en el tratamiento de la sordera nerviosa. Este aminoácido no es esencial en la edad adul-

ta. Los estudios realizados indican que la L-histidina **interviene en los procesos de reparación tisular, hecho que condiciona su beneficio terapéutico en el tratamiento de enfermedades como artritis reumatoide y anemia**. Por su capacidad de ser transformada en histamina se considera útil en el manejo de las alergias. Arroz y trigo son ricos en histidina.

2. **Isoleucina: Junto con la-Leucina y la Hormona del Crecimiento intervienen en la formación y reparación del tejido muscular.** Aminoácido esencial imprescindible para la síntesis de hemoglobina y para la regulación de los niveles sanguíneos de glucosa (energía). Tras su metabolismo, la L-Isoleucina puede ser convertida tanto en hidratos de carbono como en lípidos. Mantiene los niveles de energía en el cuerpo. Se encuentra en alimentos como los huevos, el pescado, los garbanzos, lentejas y las almendras.
3. **Leucina: Junto con la Isoleucina y la Hormona del Crecimiento (HGH) interviene con la formación y reparación del tejido muscular. Es fundamental en el crecimiento de los niños.** Libera mucha energía durante la práctica de cualquier ejercicio. Reduce los niveles sanguíneos de glucosa. La leucina es un aminoácido con efecto especialmente beneficioso en los pacientes postquirúrgicos. Se encuentra en la avena, los frijoles y el maíz.
4. **Lisina: Es uno de los más importantes aminoácidos porque, en asociación con varios aminoácidos más, interviene en diversas funciones, incluyendo el crecimiento, reparación de tejidos y síntesis de hormonas. Eficaz en el control de las infecciones virales, especialmente en el tratamiento de las infecciones provocadas por el virus herpes simple (agente que produce aftas bucales dolorosas y ampollas).** La L-lisina ejerce su acción promoviendo la síntesis de anticuerpos, es decir, estimulando el sistema inmune.

Es vital para la concentración y la absorción del calcio; prevención de problemas de fertilidad. Los datos derivados de estudios recientes sugieren que este aminoácido es eficaz en el manejo terapéutico de la caries y otras alteraciones dentales (Wade C, 1985).

Aunque su principal función es antivírica, la clínica que indica deficiencias de lisina se caracteriza por alteraciones visuales y fatiga crónica. Alimentos como el queso, las papas, las habas y la leche son principales fuentes de lisina.

5. **Metionina: Aminoácido esencial con un potente efecto de detoxificación tisular. Interviene en el metabolismo lipídico y en la síntesis de colina:**

La colina es un nutriente perteneciente al grupo de las vitaminas B. Juega un papel esencial en el organismo porque previene los depósitos de grasa en el hígado y facilita la movilización de esta hacia el interior de las células. La colina forma parte de los fosfolípidos de las membranas celulares y participa en las reacciones de esterificación del colesterol evitando su oxidación, y en la biosíntesis de la acetil colina, un neurotransmisor esencial para el correcto funcionamiento del sistema nervioso. Por otra parte, la colina participa en la eliminación de homocisteína, que es un aminoácido responsable de la acumulación del colesterol en las arterias. Su indicación terapéutica como suplemento es la reducción de los depósitos de grasa en el hígado además, está indicado para tratar alguna afección relacionada como es el hígado graso.

La metionina, por su efecto detoxificante y protector, es necesaria para la regeneración celular hepática y renal. Colabora en la síntesis de proteínas y constituye el principal limitante en las proteínas de la dieta. El aminoácido limitante determina el porcentaje de alimento que va a utilizarse a nivel celular. **Ayuda con la descomposición de las grasas. Apoya las funciones del hígado y entrega aportes de azufre al organismo. También es eficaz en el tratamiento de las enfermedades reumáticas.** Su deficiencia produce alteración en el tono cutáneo, pérdida de cabello y acumulación de tóxicos. Se encuentra en alimentos como la carne, huevos, semillas, yogurt y ajo.

6. **Fenilalanina: Interviene en la producción del Colágeno, fundamentalmente en la estructura de la piel y el tejido conectivo, y también en la formación de diversas neurohormonas.** La fenilalanina controla el hambre y los antojos de alimentos. Además se utiliza para tratar la abstinencia del alcohol y para controlar el dolor, también como eutímico. Aminoácido esencial con acción antidepresiva y analgésica. Además de su eficacia frente a la depresión, la fenilalanina mejora la memoria y posee efecto antimigrañoso. Entre sus funciones, la fenilalanina estimula la síntesis de tiroxina por parte de la glándula tiroides (la tiroxina contribuye en el mantenimiento del equilibrio men-

tal y del sistema nervioso). Adicionalmente, se procesa en el tejido cerebral dando lugar a noradrenalina y dopamina. Otro de sus efectos se centra en la denominada “alerta mental”, proceso que incluye la estimulación de procesos de aprendizaje y memoria. Alimentos como cacahuates, quesos y semillas de sésamo lo contienen.

7. **Triptófano:** Está implicado en el crecimiento y en la producción hormonal, especialmente en la función de las glándulas de secreción adrenal. También interviene en la síntesis de la serotonina, neurohormona involucrada en el bienestar, la relajación y el sueño (Ensminger Konlande, 1983). El triptófano es necesario para que las vitaminas del complejo B sean utilizadas adecuadamente y actúa como estimulante de la función digestiva. La administración de triptófano ha mostrado ser beneficiosa en el mantenimiento de las células sanguíneas, cutáneas y capilares. **Los síntomas y signos de la deficiencia de triptófano incluyen alteraciones del sueño, alteraciones de la pigmentación cutánea y envejecimiento prematuro de la piel.** Por sus funciones, se ha estudiado su eficacia en el manejo de la depresión, el estrés y el alcoholismo, así como su efecto en pacientes con alteraciones del sueño. **Alimentos como el atún, las semillas, el cordero y los huevos evitan el insomnio, la impaciencia, la depresión y la ansiedad.**
8. **Treonina:** Junto con la Metionina y el ácido Aspártico ayuda al hígado en sus funciones generales de desintoxicación. Aminoácido imprescindible para la correcta función digestiva e intestinal ya que interviene en los procesos de asimilación y absorción de los diferentes nutrientes. Adicionalmente posee un efecto estimulante sobre el timo, importante en la producción de anticuerpos. **Sus concentraciones plasmáticas son particularmente elevadas en los recién nacidos.** La deficiencia de L-treonina se manifiesta por alteraciones gástricas e intestinales (malabsorción) provocando malnutrición general (Braverman E, 1997) Sus fuentes más comunes son el trigo, el arroz integral y los cacahuates.
9. **Valina:** Estimula el crecimiento y reparación de los tejidos, el mantenimiento de diversos sistemas y el balance de nitrógeno. Además es un componente que se utiliza para las personas que se recuperan de la adicción a las drogas. Considerado como estimulante natural, la L-valina ejerce un importante papel en la regeneración tisular y en el mantenimiento del balance nitrogenado. **Adicionalmente, es un aminoácido necesario para la correcta fisiología del sistema nervioso y para un desarrollo y coordinación muscular adecuados.**

La L-isoleucina, L-leucina, L-valina, son tres aminoácidos muy similares estructuralmente y aunque siguen vías metabólicas diferentes, todos están relacionados con el metabolismo muscular. Por poseer rutas metabólicas distintas, los requerimientos de cada uno de ellos son diferentes. Los requerimientos de estos tres aminoácidos están incrementados en los estados de estrés, procesos quirúrgicos, traumatismos, infecciones, estados febriles e inanición. Por ello, son agentes eficaces en el manejo de pacientes sometidos a cirugía y en estado de malnutrición. La soja es su principal fuente.

SUPLEMENTOS DE AMINOÁCIDOS: INDICACIONES

Además de en los alimentos los aminoácidos también pueden ser consumidos a través de suplementos. Los estudios realizados en los últimos años demuestran los beneficios terapéuticos de la administración de aminoácidos en determinadas afecciones. Otra de sus indicaciones ofrece la posibilidad de incrementar el estado de bienestar, ya que la ingestión de suplementos contribuye al mantenimiento de niveles equilibrados de aminoácidos. Además su uso en determinadas alteraciones genéticas que condicionan defectos en el metabolismo y que condicionan desequilibrios en las concentraciones de los aminoácidos. El tratamiento en estos casos genéticos debe diseñarse cuidadosamente en función de los defectos bioquímicos y de la fisiopatología subyacente al problema.

Hay que tener en cuenta que en los suplementos, los aminoácidos tienen que estar equilibrados. Además hay que considerar que su consumo excesivo puede ser perjudicial. Los suplementos disponibles hoy día, pueden ser de aminoácidos aislados o de la combinación de los mismos. Su presentación comercial es en forma de cápsulas, polvos o comprimidos y habitualmente son derivados de la soja, el huevo, la levadura o de fermentos naturales de origen vegetal. Se presentan en varias formas químicas, denominadas forma libre o forma libre cris-

talina; la forma libre cristalina hace referencia a los aminoácidos extraídos de los granos, por ejemplo del grano de arroz integral. **Se recomiendan las formas libres porque son rápidamente asimiladas. Su absorción se asegura ingiriéndolos en ayunas o con fruta, para evitar la competitividad con otras proteínas alimentarias.**

Comentaremos seguidamente, algunas de las indicaciones terapéuticas de la administración de los aminoácidos en suplementos, obtenidas de la bibliografía citada anteriormente:

Cisteína/Glutatión: Estudios recientes muestran la aplicación de la administración de cisteína frente a la intoxicación por plomo o por otros metales. **Posee un efecto neutralizante de la toxicidad inducida por quimioterapia y radioterapia. Util en las cataratas.** Ayuda al crecimiento del cabello y fortalecer las uñas. El efecto combinado cisteína/glutatión es eficaz en el tratamiento de las alteraciones capilares.

La N-acetilcisteína (NAC) es un forma del aminoácido L-Cisteína. Durante mucho tiempo se ha utilizado como un antídoto específico para la sobredosis de paracetamol, y es también una terapia común para muchos tipos de cáncer. También es un excelente antioxidante con fuertes beneficios neuroprotectores. Protege el surfactante pulmonar, esa delgada capa fosfolipídica-proteica que recubre nuestra mucosa respiratoria alveolar, reduciendo su tensión superficial, y segregada por los neumocitos tipo II (Sánchez C, 2004; Pérez Gil J, 2010) La NAC es más estable que la cisteína y puede administrarse en forma de suplemento. El hígado y los linfocitos utilizan NAC para desintoxicarse de sustancias como el alcohol, tabaco y contaminantes ambientales, todos ellos potentes inmunodepresores. La NAC tomada como suplemento refuerza las enzimas antioxidantes frenando el deterioro celular típico del envejecimiento. Asimismo, los suplementos ayudan a reducir la frecuencia y duración de las enfermedades infecciosas. Los diabéticos no deben tomar suplementos de NAC sin consultar con un médico o profesional de la salud porque puede interferir con la insulina. Se emplea como una cura para el envenenamiento por metales pesados, infecciones, y la curación de heridas. También se utiliza como una terapia para la infección por VIH, bronquitis crónica y en las neumopatías intersticiales difusas. NAC también tiene usos importantes en el campo de la medicina psiquiátrica, debido a su impacto sobre el glutamato y dopamina en el cerebro. En este contexto, el compuesto se usa para tratar muchos trastornos neurológicos graves, como la esquizofrenia, La enfermedad de Alzheimer, adicción, depresión, y muchos otros.

Arginina: Al igual que metionina, taurina y glicina, **reduce los niveles de colesterol.** La administración de 6 gramos de arginina induce reducciones del colesterol superiores al 10%. Parece ser que este efecto está potenciado cuando se asocia una dieta rica en arginina y pobre en lisina. Los suplementos de arginina son eficaces en el manejo de muchas condiciones patológicas así como para el mantenimiento de la salud general. **Aumenta el tamaño muscular y la resistencia física. La L-Arginina es utilizada por la enzima óxido nítrico sintasa para la síntesis de óxido nítrico, un potente vasodilatador. Favorece la potencia sexual.** Fortalece las defensas del organismo aumentando la producción de leucocitos. **En combinación con la Ornitina, la L-Arginina estimulan la producción de la hormona del crecimiento, lo que contribuye a un efecto activador del crecimiento muscular e inmunoestimulante.** Ambos aminoácidos son intermediarios del Ciclo de la Urea, secuencia de reacciones dirigidas a la detoxificación del amoniaco a través de la síntesis de urea.

Tirosina: Aminoácido precursor de la hormona tiroidea tiroxina. Por ello es un complemento que se utiliza tanto para los deportistas como para aquellas personas interesadas en adelgazar. Estimula la síntesis de neurotransmisores como las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) necesarios para una normal actividad cerebral, potenciando el rendimiento físico y mental.

Fenilalanina: Indicado como antidepresivo y analgésico. Su administración en el síndrome premenstrual y en la enfermedad de Parkinson potencia los beneficios de la acupuntura y de la estimulación transdérmica.

Taurina: Es un aminoácido depurativo que estimula la fase 2 de detoxificación hepática de químicos extraños al organismo, contribuyendo también a la formación de taurocolato, un solubilizante biliar. Regula el equilibrio osmótico dentro de la célula, mejorando los mecanismos de contracción muscular potenciando el rendimiento físico. **Junto con el GABA, forman parte de las moléculas con acción inhibitoria sobre el tejido cerebral, por tanto es eficaz**

como anticonvulsivo y ansiolítico. Como suplementos, se utiliza también para mejorar el rendimiento mental en situaciones de estrés y para prevenir el estrés oxidativo inducido por el ejercicio.

Metionina: Por su capacidad de estimular la síntesis de dopa, es eficaz en el manejo de la enfermedad de Parkinson. Posee un efecto protector frente a las radiaciones. Su administración es beneficiosa en los pacientes adictos a la heroína así como en aquellos pacientes sometidos a tratamiento por adicción a barbitúricos o anfetaminas.

Treonina: Eficaz en el tratamiento de alteraciones espásticas con componente genético y de la esclerosis múltiple. Se ha descrito que puede incrementar los niveles de glicina.

Glicina: Aminoácido, que por su efecto sedante, puede ser efectivo en el manejo terapéutico de episodios maniaco-depresivos, espasticidad y epilepsia. También se dispone de datos preliminares de su acción beneficiosa sobre enfermedades como la gota, miastenia, distrofia muscular e hipercolesterolemia.

Alanina: Interviene en la regulación del metabolismo de la glucosa. Las determinaciones realizadas tanto en pacientes con diabetes como en pacientes con hipoglicemia demuestran que los niveles sanguíneos de alanina son proporcionales a los de glucosa. **Se trata de un factor fundamental en los procesos de reproducción linfocitaria, repercutiendo positivamente sobre la inmunidad en general.**

Histidina: La administración de histidina a pacientes con artritis reumatoide severa se acompaña de mejorías en la enfermedad; de hecho, se ha demostrado que los pacientes con esta enfermedad poseen niveles deficitarios de este aminoácido.

Adicionalmente posee propiedades antiinflamatorias y es útil en aquellos pacientes con niveles descendidos de histamina (situación que incluye crisis de manía, hiperactividad, esquizofrenia).

Acido aspártico: Junto con la fenilalanina, el ácido aspártico es componente de los edulcorantes artificiales más novedosos. Parece tener un efecto protector frente al daño inducido por las radiaciones. Se siguen investigando otras posibles aplicaciones.

Glutamina: Es capaz de prevenir la pérdida de masa muscular y estimular el sistema inmunológico en situaciones de reposo o convalecencia. Tras la práctica intensa de ejercicio, neutraliza el exceso de ácido láctico y otros desechos metabólicos, disminuyendo la sensación de fatiga y aumentando el rendimiento de los deportistas. Nutriente esencial para el enterocito por lo que mejora la cicatrización de la mucosa intestinal mejorando las situaciones de hiperpermeabilidad intestinal. La L-glutamina atraviesa la barrera hematoencefálica, siendo precursor del GABA, el principal relajante natural. También mejora el funcionamiento de los linfocitos T.

GABA: El ácido gamma butírico es el principal calmante natural del cerebro. GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso. Está clasificado como un aminoácido neurotransmisor. Ayuda a inducir la relajación y a dormir. Actúa como equilibrador cerebral donde la excitación se balancea con la inhibición. Además GABA estimula la glándula pituitaria anterior, conduciendo a niveles más altos de la hormona humana del crecimiento (HGH). Esta tiene un efecto anabólico y lipotrópico. Esta particularidad le confiere múltiples ventajas como se ha demostrado:

1. La HGH tiene efectos positivos contra el envejecimiento.
2. La HGH ayuda a la pérdida de grasa corporal y contribuye a aumentar y mejorar la masa muscular magra.
3. La HGH disminuye con la edad por lo que su suplementación a través de precursores como GABA es beneficiosa.

Otras acciones probadas del GABA son su efecto ansiolítico, sedativo que lo hace ideal como alternativa para el insomnio y trastornos del sueño. Al GABA, se le han atribuido acciones anticonvulsionantes, ya que a menudo se presentan deficiencias de GABA en ciertos trastornos convulsivos y motores tales como la epilepsia o la discinesia tardía.

Triptófano: En un estudio realizado con pacientes con síndrome de fatiga crónica se demuestra la eficacia de la administración combinada de triptófano y fenilalanina (Bralley JA et al, 1994). El triptófano, precursor de la serotonina, es útil también en Depresión, insomnio, hiperactividad infantil, y tratamiento de base de las migrañas.

L-Theanina: Aminoácido único que se encuentra en el té verde. Controla el estrés diario y mejora el estado de ánimo de una forma rápida sin que disminuya la capacidad mental, mejorando la concentración y la capacidad de aprendizaje.

L-Carnitina: Sus precursores naturales son la metionina y la L-Lisina. La Carnitina funciona como un biocatalizador, transportando los ácidos grasos a través de la pared celular y dentro de la mitocondria. **Esto permite a las células musculares utilizar los ácidos grasos esenciales para el metabolismo de energía.** En las mitocondrias se produce la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga por parte de las enzimas que se encuentran en su interior. **La Carnitina contribuye a la combustión de grasas y además disminuye el colesterol total y los triglicéridos, tan peligrosos para las enfermedades cardiovasculares. Favorece el desarrollo neuronal, potenciando la memoria y retrasando el deterioro cognitivo.**

La L-Carnitina es un suplemento ideal para la pérdida de peso especialmente si se apoya con ejercicios aeróbicos.

Combinación de aminoácidos: L-Leucina, L-isoleucina, L-Valina: Son una mezcla equilibrada de aminoácidos ramificados. Tienen una función fundamental como ahorradores de glucógeno muscular y hepático, así como para reponer y mantener el "pool" de aminoácidos intramusculares. Al degradarse en precursores de Acetil-CoA favorecen la producción de energía aeróbica, ahorran glucógeno y mejoran los procesos de recuperación de los substratos intramusculares. **Por ello proporcionan la energía muscular necesaria para mejorar el rendimiento físico de los deportistas. La leucina provoca la liberación de insulina, hormona con efecto estimulante sobre la síntesis proteica e inhibidor sobre su degradación. Por este efecto su administración es particularmente beneficiosa en el entrenamiento deportivo, ya que puede reemplazar la terapia con esteroides, y hace que sea el complemento ideal tras una cirugía o durante una enfermedad crónica.** Los tres son eficaces en el manejo de alteraciones caracterizadas por bajos niveles de estos aminoácidos, como es el caso de la anorexia y la enfermedad de Parkinson. También se han utilizado en el tratamiento de hepatopatías, hepatitis y cirrosis.

La asociación de Lisina y Prolina junto con la Vitamina C (Ver diapositiva nº 90) favorecen la formación y estabilización del tejido conectivo. La lisina, interviene en la formación, estabilización y reparación de los tejidos conjuntivos. Posee una acción inmunoestimulante para sintetizar anticuerpos. Favorece la absorción del calcio, de ahí su importancia para un correcto desarrollo y crecimiento de los niños. Importante en las enfermedades cardiovasculares, cáncer, infecciones víricas e inflamaciones. La prolina es componente y entramado del conectivo. En la misma diapositiva se apunta como también el cobre, el sulfato de condroitina y la N-acetilglucosamina intervienen en la formación y estabilización del tejido conjuntivo.

Combinación de todos los aminoácidos esenciales: Resuelven las carencias nutricionales de los aminoácidos que el ser humano no puede sintetizar y que necesitan ser ingeridos en la dieta. Su aporte, incrementa la fuerza y la resistencia física.

Describiremos seguidamente una serie de diapositivas referidas a aminoácidos precursores de neurotransmisores, o a aminoácidos como neurotransmisores; sus propiedades; aminoácidos como el triptófano y su metabolito intermediario que atraviesan la barrera hematoencefálica. Terapia Ortomolecular relativa a la utilización de los aminoácidos como elementos terapéuticos y tablas comparativas entre las proteínas vegetales y animales, respecto a la producción de purinas como deshechos metabólicos.

La diapositiva nº 91 expone una serie de aminoácidos como precursores de neurotransmisores, metabolitos intermediarios que actúan como neuromoduladores, con tropismo sobre el sistema simpático, extrapiramidal, psicoactivo...

Comentamos como ejemplo, las feniletilaminas sustituidas, sustancias que forman un grupo amplio y diverso de compuestos que incluyen algunos alcaloides, neurotransmisores: catecolaminas-dopamina, hormonas: estrógenos, estimulantes: anfetaminas, alucinógenos, estrógenos, anorexígenos, broncodilatadores y antidepresivos.

Se ha planteado cierta asociación entre la feniletilamina y el sentimiento del amor tras la teoría propuesta en la década de 1980 por los médicos Donald F. Klein y Michael R. Liebowitz, del Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York (Estados Unidos), quienes postularon que su producción en el cerebro puede desencadenarse por eventos tan simples como un intercambio de miradas, un roce o un apretón de manos, sugiriendo además que el cerebro de una persona enamorada contiene grandes cantidades de feniletilamina y que esta sustancia

podría ser la responsable, en gran medida, de las sensaciones y modificaciones fisiológicas que experimentamos cuando ocurre el enamoramiento, tales como vigilia, excitación, taquicardia, enrojecimiento e insomnio. **Parece ser además un precursor de la dopamina que es la sustancia responsable de las sensaciones del amor romántico** según la teoría de la Dra. Helen Fisher (CND Analytical, 1989). Varias feniletilaminas sustituidas tienen actividad farmacológica debido a su similitud con las monoaminas que actúan como neurotransmisores:

- 1) Estimulantes como los alcaloides de origen vegetal efedrina y catinona y las drogas sintéticas anfetamina y metilfenilato.
- 2) Alucinógenos como el alcaloide vegetal mescalina y la droga sintética 2C-B.
- 3) Entactógenos como el MDMA (3,4-Metilendioximetanfetamina) y el MDA. Son sustancias favorecedoras de empatía y la relación social. Sus efectos psicológicos sin embargo, están sobretodo relacionados al sistema de dopamina, principalmente a partir de una masiva liberación e inhibición de la reabsorción del neurotransmisor serotonina. Es posible que sus efectos psicoterapéuticos se deban también a un grado de inhibición de la reabsorción de noradrenalina (una de las catecolaminas mencionadas previamente). Indicadas en el síndrome del estrés postraumático. **Otro potencial mecanismo terapéutico de la MDMA es su acción liberadora de la neurohormona oxitocina. Esta hormona está involucrada en la codificación de memorias sociales positivas, particularmente confianza interpersonal y empatía** (<http://mind-surf.net/wp/3-4-metilendioximetanfetamina-mdma/>)
- 4) Anorexígenos como la fentermina la anfetamina y la benzfetamina.
- 5) Broncodilatadores como la efedrina y la pseudoefedrina.
- 6) Antidepresivos como el bupropion y la venlafaxina.

► **La diapositiva nº 92**, reseña diferentes aminoácidos con acción de neurotransmisores. Unos excitadores del Sistema nervioso como el ácido aspártico y glutámico. Y otros inhibidores calmantes como la alanina, GABA, glicina y taurina. También citamos el péptido cerebral intestinal. Son sustancias neurocrinas formada por 28 residuos de aminoácidos y producida por muchas estructuras del cuerpo humano como el aparato digestivo, el páncreas, núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Poseen propiedades vasodilatadoras con actividad en el sistema nervioso simpático (relaja los pulmones, la tráquea y la musculatura gástrica); inhiben la secreción de enzimas gástricos y estimulan la secreción de glucagón, insulina y de somatostatina aumentando la adenilciclase y la secreción biliar hepática.

► **La diapositiva nº 93**, incide en las propiedades de algunos de los neurotransmisores/aminoácidos, ya descritas: energéticas, sedantes, analgésicas, antidepresivas.

► **La diapositiva nº 94**, muestra el contenido de metionina, arginina y ácido fólico en algunos alimentos habituales de la Dieta Mediterránea. Los dos aminoácidos son más abundantes en las carnes y pescados, también en cereales y frutos secos. El ácido fólico en vegetales, especialmente de hoja verde, también en cereales y frutos secos.

► **La diapositiva nº 95**, nos detalla el metabolismo del triptófano. **El L-Triptófano puede seguir dos caminos en su metabolismo: unido a las proteínas y de forma libre.** En su forma unida a las proteínas, en el hígado y con la acción de la vitamina B6 da lugar a la Quineurina, que derivará al ácido xanturénico y por la acción de la vitamina B6 se transforma en ácido picolínico. La Quineurina en su proceso metabólico da lugar al ácido quinurénico, que actúa como antiexcitotóxico (protege a la neurona), anticonvulsivo y antagonista en los receptores de aminoácidos. Debido a su actividad, este compuesto puede influir significativamente sobre procesos neurofisiológicos y neuropatológicos (Dobelis P et al, 1987). Como resultado, el ácido quinurénico ha sido considerado para su uso en la terapia de desórdenes neurobiológicos (Mok MH et al, 2009). Cuando la dieta es inadecuada de vitamina B6 o piridoxina, el triptófano y los aminoácidos esenciales, se convierten en una sustancia conocida como ácido xanturénico. **Se ha demostrado en experimentos de laboratorio que el ácido xanturénico tiende a dañar el tejido pancreático: Los diabéticos que han recibido 50 mg de vitamina B6 al día han demostrado una disminución rápida y marcada en ácido xanturénico urinaria.** Los diabéticos necesitan en gran medida la ayuda de una ingesta abundante de la vitamina B6. Las principales fuentes naturales de piridoxina son la leche, la levadura de cerveza, cereales, legumbres, verduras de hoja verde y la zanahoria.

El zinc es uno de los minerales que se han descubierto necesarios para hacer frente a la demencia o el Alzheimer. La mayoría de las personas mayores y las personas con demencia y otros trastornos mentales se ha descubierto que son deficientes en zinc. En la mayoría de

los estudios se ha demostrado que mejora la capacidad mental en los ancianos. Para obtener zinc en el torrente sanguíneo es necesario tener el ácido picolínico que se excreta por el páncreas. Este ácido se crea en hígado y riñones, **necesitándose la vitamina B6**, desde el aminoácido triptófano. Este aminoácido se mueve hacia el páncreas. Cuando los alimentos que contienen zinc o los suplementos de zinc llegan al intestino delgado y duodeno, el páncreas segrega ácido picolínico. Este ácido se une al zinc y se mueve a través de la pared del intestino y hacia el torrente sanguíneo. Si se tiene diabetes, o hay deficiencia de vitamina B6, no se excretará suficiente ácido picolínico y no se proveerá de suficiente zinc al cerebro. Será necesario entonces tomar suplementos de zinc, de preferencia el picolinato de zinc, o en su defecto el gluconato de zinc. Dado que el zinc puede ser tóxico en exceso, **una cantidad segura a tomar es 20 a 25 mg/día, sin pasar de 40 mg.**

La forma libre de L-Triptófano, mediante la acción de la Vitamina B6, da lugar a una forma intermedia denominada: 5HTP (5-Hidroxitriptófano), que mediante la acción también de la vitamina B6 se convierte en serotonina, que gracias a la metilación que sufre con la ayuda de la S-adenosil metionina (SAM), se transforma en melatonina. Para una correcta acción del L-triptófano se necesita la acción de la niacina (Vitamina B3), sino ocurre así, parte del triptófano se dedica a la formación de la Vitamina B3.

La diapositiva nº 96, nos muestra las diferencias entre el L-Triptófano y el 5-HTP. Las ventajas del 5-HTP, se reducen a:

- 1) que no requiere molécula de transporte en la absorción intestinal.
- 2) No se ve afectado por la presencia intestinal de otros aminoácidos.
- 3) No es necesario tomarlo en ayunas.
- 4) Pasa a sangre de forma directa tras su absorción en más de un 70%.
- 5) **Es precursor director de la serotonina, (cuando procede directamente de la planta Griffonia) no requiriéndose la enzima triptófano hidroxilasa como ocurre con el L-Triptófano para convertirse a 5-HTP en el organismo.**

La diapositiva nº 97, nos recuerda las indicaciones terapéuticas de los aminoácidos, en lo que se llama también: **“Terapia Ortomolecular”, para afecciones endocrino-metabólicas, hepatopatías, drogadicción, y desordenes neurológico-psiquiátricos.**

La diapositiva nº 98 y 99, nos muestran en tablas comparativas las diferencias entre las proteínas vegetales y animales, de la producción de purinas como deshechos metabólicos. Se evidencia un mayor contenido en purinas en los extractos de carne que en las legumbres. **La combinación en cantidad adecuada de cereal integral y legumbres en un mismo plato, cubre las necesidades proteicas igual que un gran bistec, aportando todos los aminoácidos esenciales, y con una eliminación en purinas mucho menor, unas siete veces menos.**

La melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina es una hormona encontrada en animales, plantas, hongos y bacterias, así como en algunas algas; en concentraciones que varían de acuerdo al ciclo diurno/nocturno. La melatonina es sintetizada a partir del aminoácido esencial triptófano. Se produce, principalmente, en la glándula pineal, y participa en una gran variedad de procesos celulares, neuroendocrinos y neurofisiológicos.

Una de las características más sobresaliente respecto a la biosíntesis pineal de melatonina es su variabilidad a lo largo del ciclo de 24 horas, y su respuesta precisa a cambios en la iluminación ambiental. **Por ello, la melatonina se considera una neurohormona producida por los pinealocitos en la glándula pineal (localizada en el diencefalo)**, la cual produce la hormona bajo la influencia del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que recibe información de la retina acerca de los patrones diarios de luz y oscuridad. **La serotonina (5'hidroxitriptamina) alcanza su máxima concentración en la glándula pineal. Los mayores picos se originan en la oscuridad y los menores en las horas de luz.** Sucede porque el paso limitante de la síntesis de melatonina es la enzima NAT (N-acetil transferasa). Esta enzima tiene menores niveles de actividad por el día y mayores por la noche, y es la encargada de pasar la serotonina a N-acetil serotonina. La HOMT (hidroxil-indol metil transferasa) acaba el ciclo con la síntesis de melatonina. **Estudios recientes han concluido que la administración de melatonina en mujeres premenopáusicas produce una mejora significativa en el funcionamiento tiroideo y de los niveles de gonadotropinas, así como una restauración de la fertilidad y la menstruación, y previene la depresión asociada con la menopausia** (Bellipanni G et al, 2005). **Una disminución en la producción de melatonina guarda relación con la aparición de enfermedad cardiovascular, incluida HTA y cardiopatía isquémica.** El mecanismo aún no está claro, pero parece que la activación de receptores de melatonina en el endotelio y en las células del músculo liso, y sus propiedades como antioxidante serían responsables de sus efectos en el tono vascular (Paulis L et al, 2007).

La melatonina de mejor calidad es la de origen vegetal. Lo recomendado es tomar entre 3 y 5 mg de melatonina una hora antes de ir a la cama en la noche. Las propiedades y beneficios de esta hormona son mayoritariamente positivos. No posee efectos secundarios importantes, si bien se recomienda precaución si se manejan máquinas peligrosas o se conduce. **Además de tomar los suplementos, incluir alimentos como productos lácteos, yogur, huevos, soja, cacahuets y otros ricos en vitamina B5 como lentejas, brócoli, aguacate, hojas de col y maíz, aumentan los niveles de la melatonina.**

La melatonina está implicada en el metabolismo de la energía y el control del peso corporal en los animales pequeños. Muchos estudios muestran que los suplementos de melatonina crónica en el agua potable reduce el peso corporal y la grasa abdominal en los animales experimentales, especialmente en las ratas de edad media (Wolden-Hanson T et al, 2000). Un posible

mecanismo es que la melatonina promueve el reclutamiento de tejido adiposo marrón, así como mejora su actividad (E Tan DX et al, 2011). Otros estudios del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Granada, y en el que participa el Hospital Carlos III, de Madrid, y el Centro Científico Sanitario de la Universidad de Texas (San Antonio, Estados Unidos), aseveran estos hallazgos, aportando además, una explicación de por qué razón la melatonina **tiene también beneficios metabólicos como tratamiento antidiabético y antihiperlipidémico**. Según se indica en este trabajo experimental, el consumo crónico de melatonina no sólo induce la aparición de la grasa beige en las ratas obesas diabéticas, sino que la aumenta también en los animales delgados que se usaron como grupo control. El consumo de melatonina ayuda a regular el aumento de peso porque estimula la aparición de grasa beige, un tipo de células grasas que quema calorías in vivo en lugar de almacenarlas. A diferencia del tejido adiposo blanco, que sí almacena esas calorías y provoca un aumento de peso, la grasa beige (también conocida como grasa buena o adelgazante) ayuda a regular el control del peso corporal y, por lo tanto, sus beneficios metabólicos (cita bibliográfica, 2016). Este efecto podría aumentar la tasa metabólica basal mediante la estimulación de la termogénesis, la generación de calor a través de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias de desacoplamiento. Si los resultados de los estudios en animales son extrapolables a la obesidad humana es una cuestión de los futuros ensayos clínicos, ya que el tejido adiposo marrón ha sido sustancialmente activo e identificado en los seres humanos adultos (Nedergaard J et al, 2007).

Muchos estudios clínicos indican que la suplementación con melatonina es un tratamiento efectivo contra las migrañas y las cefaleas, especialmente la de racimos (Dodick DW et al, 2001; Gagnier JJ, 2001). En la mujer mejoraría su libido, siendo también antianorexígena, ayudándola a perder de peso (Cita bibliográfica 2016). **La melatonina también ha demostrado ser efectiva contra un tipo de depresión: el Desorden Afectivo Estacional (SAD), una forma de depresión** (melatonin depression, 2011), y está siendo considerado para trastornos de bipolaridad y otros en los que los trastornos circadianos están involucrados (Bhattacharjee Y et al, 2007). Fue observado en 1985 que el trastorno bipolar pudo haber elevado la sensibilidad a la luz, es decir, un mayor decrecimiento en secreción de melatonina en respuesta a exposición de luz en la noche, como un "marcador de rasgo", una característica de ser bipolar, que no cambia con el estado (Lewy AJ et al, 2004).

La melatonina influye sobre el sistema inmunológico, sida, cáncer, envejecimiento, enfermedades cardiovasculares, cambios de ritmo diarios, sueño, afecciones psiquiátricas (Maestroni G, 1999). **Los cambios de ritmos están asociados al "jet lag"** (pasajeros de viajes transoceánicos), trabajadores de turno de noche y síndrome de retraso de la hora del sueño. **La melatonina se usa para combatir estos desórdenes del sueño**. Se ha comprobado que la melatonina reduce el daño en tejidos debido a isquemia tanto en cerebro como en corazón; sin embargo, no ha sido probado en humanos. Aunque se sabe que la melatonina actúa sobre el sistema inmune, los detalles permanecen confusos. La melatonina tiene receptores en los linfocitos T colaboradores (membrana, citoplasma y núcleo), y producen interleuquina 4, que a su vez provoca la producción de inmunoglobulina A en las células B. También estimula a los fagocitos y T citotóxicos. A concentraciones farmacológicas inhibe la formación de radicales libres en fagocitos. Existen al menos tres razones que avalan la posible eficacia de la melatonina como adyuvante en la terapia contra el sida: 1) La melatonina modula el sistema inmune. 2) Es un potente antioxidante, a pesar de que su primer sitio de acción son los receptores de melatonina 3) Puede ralentizar la replicación del virus VIH. La glándula pineal influye en el cáncer de mama, próstata y otros. (Cánceres hormonodependientes). **En general, se supone que la melatonina influye directamente en el cáncer de mama a través del sistema inmunitario, e indirectamente por el sistema neuroendocrino que a su vez regula el inmunitario**. El sistema inmune atacaría las células tumorales desactivándolas. Los mejores efectos se consiguen introduciendo concentraciones fisiológicas de la hormona. La disminución de la secreción de melatonina acelera los procesos de envejecimiento. El timo y la glándula pineal empiezan a envejecer a partir de la pubertad. **La melatonina atenúa el daño celular por radicales libres estimula el sistema inmune, protege el sistema cardiovascular, estabiliza los ritmos biológicos del cuerpo y estimula la producción de la hormona de crecimiento (GH)** (Espino J et al, 2010). Un experimento comprobó que la melatonina aumentaba en un 20% la vida de los ratones (aunque podría ser debido a factores asociados). **La melatonina ha sido estudiada como un tratamiento potencial al reflujo gastroesofágico** (Kandil TS et al, 2010), **cáncer, trastornos de la inmunidad, enfermedades cardiovasculares** (Reiter RJ et al, 2003), **depresión** (Quera Salva MA et al, 2011), **trastorno afectivo estacional** (Lewy AJ et al, 1987; Turek FW et al, 2004), **disfunción sexual** (melatonin 2012), **insomnio en ancianos** (Turek FW et al, 2004; Srinivasan V et al, 2009; Fornaro M et al, 2010). Un estudio de 2004 encontró que la me-

latonina aumentó significativamente el tiempo total de sueño en las personas que sufren de la privación del sueño (Buscemi N et al, 2004). Parece tener algún uso contra otros trastornos del sueño del ritmo circadiano, así, como el jet lag y los problemas de la gente que trabaja en turnos de trabajo en la noche. Una dosis muy pequeña tomada varias horas antes de la hora de acostarse, no causa somnolencia, pero actúa como un cronobiótico (Simpson HW, 1979). Investigaciones básicas indican que **la melatonina puede jugar un papel en la modulación de los efectos de las drogas de abuso tales como cocaína** (Sircar R, 2000; Uz T et al, 2003). **La Melatonina también puede funcionar como antioxidante:** La melatonina, la hormona del crecimiento y los estrógenos disminuyen los indicadores de oxidación, retrasando los síntomas del envejecimiento. Restablecen el ATP y la Bcl2, disminuyendo los indicadores de oxidación (Anisimov VN et al, 2006).

Receptores de melatonina parecen ser importantes en mecanismos de aprendizaje y memoria en ratones (Larson J et al, 2006). La primera evidencia publicada de que la melatonina **puede ser utilizable en la enfermedad de Alzheimer fue la demostración de que estas neurohormonas previenen la muerte neuronal causada por exposición a la proteína beta-amiloide, una sustancia neurotóxica que se acumula en el cerebro de pacientes con el trastorno** (Pappolla MA et al, 1997). La melatonina también inhibe la agregación de la proteína beta-amiloide en microagregados neurotóxicos que, al parecer, son la base de la neurotoxicidad de esta proteína, causando la muerte de las neuronas y formación de ovillos neurofibrilares, el otro punto de referencia neuropatológico de la enfermedad de Alzheimer (Pappolla M et al, 1989). Se ha demostrado que la melatonina previene hiperfosforilación en las proteínas tau en ratas. La hiperfosforilación de las proteínas tau también puede resultar en la formación de los ovillos neurofibrilares. Estudios en ratas indican que **la melatonina puede ser efectiva tratando la enfermedad de Alzheimer** (Wang XC et al, 2005). En pacientes con TDAH (Síndrome de atención e hiperactividad) tratados con metilfenilato, el tiempo necesario para quedarse dormido se reduce significativamente, administrándoles melatonina (Tjon Pian Gi CV et al, 2003).

Según los resultados presentados en la Conferencia sobre Avances en Investigación de Cáncer de Próstata de la Fundación de Cáncer de Próstata, **la melatonina puede reducir el riesgo de cáncer de próstata**. Sarah C. Markt, candidata doctoral en el Departamento de Epidemiología de la Escuela de Harvard de Salud Pública de Boston, Estados Unidos comenta: "Hemos visto que los hombres que tenían niveles más altos de melatonina presentaban un 75% menos de riesgo de desarrollar cáncer de próstata avanzado en comparación con los hombres que poseían niveles más bajos de melatonina" (Sarah C Markt, 2016). Las personas que trabajan durante la noche tendrían más riesgo de padecer cáncer. Aunque todavía falta evidencia al respecto, un estudio de la OMS afirma **que la alteración del ritmo circadiano debilita el sistema inmunológico, haciéndolo más vulnerable al ataque de células cancerosas**. Otra hipótesis, es que la producción de melatonina es muy baja en personas que trabajan de noche, lo que también los hace más vulnerables (Cita bibliográfica 2007). **La melatonina podría proteger la vesícula biliar de la formación de litiasis**. Su presencia en la vesícula biliar produce la conversión de colesterol a bilis, la prevención del estrés oxidativo y el aumento de la movilidad de los cálculos biliares de la vesícula biliar. También disminuye la cantidad de colesterol producida en la vesícula biliar mediante la regulación del colesterol que pasa a través de la pared intestinal. En cobayas, la administración de melatonina restablece la función normal al reducir la inflamación después de la colecistitis inducida, tanto si se administra antes o después de la aparición de la inflamación (Koppiseti S et al, 2008).

En modelos animales, la melatonina se ha demostrado para mejorar la muerte neuronal inducida por el glutamato, presumiéndose que esto es debido a sus efectos antioxidantes. En un estudio de seguridad clínica que incluyó a 31 pacientes con ELA, altas dosis de melatonina rectal (300 mg/día durante 2 años) se demostró que se toleraron bien (Weishaupt JH et al, 2006).

Estudios en animales (Vijayalaxmi et al, 1999) y humanos (Vijayalaxmi et al, 1996; Vijayalaxmi et al, 1998), han demostrado **la melatonina como potencialmente radioprotectora**. Se cree que el mecanismo de la melatonina en la protección contra la radiación ionizante para involucrar basura de los radicales libres (Topkan et al, 2007). Se estima que casi el 70% del daño biológico causado por la radiación ionizante es atribuible a los radicales libres, especialmente el radical hidroxilo que ataca el ADN, las proteínas y las membranas celulares. La melatonina ha sido sugerido como un agente radioprotector, con las ventajas propuestas de ser ampliamente protectora, fácilmente disponibles, por vía oral auto-administrada, y sin efectos secundarios conocidos (Shirazi A et al, 2007).

Varios estudios médicos que implican pacientes adultos indican que la melatonina puede ser beneficioso en el tratamiento del tinnitus (Rosenberg SI et al, 1998; Megwalu UC et al, 2006; Pirodda A et al, 2010; Hurtuk A et al, 2011).

Como corolario de todo lo comentado, ofrecemos este documento gráfico sobre la melatonina:

La diapositiva nº 100, es suficientemente demostrativo su contenido, en esta cita de Descartes, en contra de lo que llamamos hoy día estrés: "Tómense las cosas por su lado bueno". La melatonina puede ayudarnos a dormir mejor, a partir sobre todo a partir de los cuarenta años, que es cuando desciende sus concentraciones sanguíneas, además de sus múltiples propiedades tal como hemos citado, especialmente como antioxidante.

La diapositiva nº 101, nos muestra como los estados emocionales alterados o estrés, afectan a la relación actividad/descanso.

La diapositiva nº 102, nos compara los valores de cortisol y melanina que son inversos según el horario. Nos muestra también como factores perturbadores del sueño, pueden alterar seriamente el ritmo: 1) desplazar el sueño en horas solares, 2) preocupaciones, bloqueos emocionales, 3) sustancias alterantes del sueño, 4) dieta correcta y a deshoras, 5) causas ambientales, 6)geopatías.

La diapositiva nº 103, nos muestra como las alteraciones del sueño disminuyen la inmunidad. Y a la inversa: Una buena arquitectura del sueño refuerza el sistema inmunológico. Se recomienda un periodo del sueño que oscile entre 6 y 8 horas. **Dormir menos de 6 horas durante 8 días consecutivos, produce un aumento de las citocinas inflamatorias: IL6**, en un 40 a un 60%. (La interleuquina 6 está ligada a afecciones crónicas) (Vgontzas et al, 2002).

La diapositiva nº 104, evidencia el ascenso significativo de la celularidad NK (células asesinas) con la presencia de melatonina, de tal manera que aumenta la inmunidad frente a infecciones y tumores.

La diapositiva nº 105, evidencia también como las mujeres con neo de mama presentan una significativa cifra de linfocitos NK menor que en las mujeres sanas.

La diapositiva nº 106, nos revela como una buena arquitectura del sueño y dormir 8 horas mejora el almacenamiento de la información-memoria.

La diapositiva nº 107, nos revela la relación existente entre las horas de sueño y el riesgo de padecer una enfermedad coronaria, de tal manera que dormir 8 horas reduce su riesgo. Si comparamos a mujeres que duermen 8 horas con aquellas que duermen menos, aumenta un 30% el riesgo de infarto. Dormir menos de 5 horas, lo hace en un 85%.

La diapositiva nº 108, nos muestra como una buena arquitectura del sueño y dormir 8 horas, aumenta la actividad del sistema parasimpático y promueve el rejuvenecimiento del Sistema Nervioso.

La diapositiva nº 109, nos muestra como las benzodicepinas acortan y llegan a abolir las fases III y IV del sueño y reducen la fase MOR. Pueden disminuir, depende de la dosis, la memoria, los reflejos y la eficacia.

La diapositiva nº 110, resume las acciones de la melatonina: 1) Control de la calidad del sueño, por cambios en el horario del trabajo. 2) Combate el Jet Lag. 3) Mejora la ansiedad previa a la cirugía. 4) Alteraciones del ritmo circadiano. 5) Evita la oxidación de los tejidos. 6) Evita los daños oxidativos de la mucosa gástrica. 7) Efecto inmunomodulador. 8) Reduce los efectos secundarios de la quimioterapia 9) Ayuda a mantener el corazón sano. 10) Regula el aumento de peso y consigue mejora metabólica, al estimular la aparición de la grasa parda (Jiménez Aranda A et al, 2013). 11) Hipolipemiente. 12) Antidiabético. 13) Pocos efectos o ninguno tóxicos. 14) Activa sistemas enzimáticos antioxidantes como la SOD y potencia antioxidantes como vitaminas E y C. 15). Acción inmunomoduladora y estimuladora de las defensas inmunitarias. 16) Ayuda en el tratamiento del SIDA con otros medicamentos. 17) Acción antitumoral y sinérgica con la quimioterapia. 18) Efecto antienvjecimiento.

La diapositiva nº 111, nos muestra de qué forma se pueden elevar los niveles de serotonina y melatonina: 1) Se elevan con la luminoterapia (50.000 Lux) (Según informe publicado en la revista Lancet (Franklin Escobar MD et al, 1995) las concentraciones se elevaron un 47%). 2) Los baños totales de agua caliente, aumentan los valores de melatonina. 3) Tan importante es aumentar la luz diurna, como disminuir la luz durante las dos horas anteriores a acostarnos. 4) Si se levanta por las noches encienda las menos luces posibles. 5) La marihuana incrementa espectacularmente la producción de melatonina (el incremento que origina es tan elevado que puede no ser beneficioso, sobre todo si se toma durante el día).

La diapositiva nº 112, muestra los medicamentos que pueden hacer disminuir los niveles de melatonina: alcohol, cafeína, tabaco, estrés, aspirina, ibuprofeno, indometacina, vitamina B12, prozac, dexametasona, diacepan, benzodicepinas.

CAPÍTULO XIII

Radicales libres Sustancias Antioxidantes: Vitaminas y Elementos Fitoquímicos-I

(Diapositivas nº 113 a 125)

Las especies reactivas de oxígeno (ROS), así como las de nitrógeno, son productos del metabolismo fisiológico celular y, a bajas concentraciones, presentan efectos beneficiosos para el organismo al participar en la defensa frente a agentes infecciosos, en la inducción de la respuesta mitogénica, en la generación de energía, en la regulación de la señalización celular, en el control del tono vascular, en la apoptosis celular, etc (Valko et al, 2007). Actualmente se conocen varios radicales libres que actúan en el organismo; los más comunes son derivados del oxígeno: radicales superóxido e hidroxilo, peróxido de hidrógeno, varios peróxidos grasos, radicales hipoclorito y óxido nítrico. Los radicales libres pueden formarse por exposición a la radiación y a agentes químicos tóxicos (como los del humo del cigarrillo, aire contaminado y productos tóxicos industriales o en el hogar, por sobreexposición a los rayos solares, o por diversos procesos metabólicos, como el desdoblamiento de las moléculas de grasa almacenadas para ser utilizadas como fuente de energía.

El estrés oxidativo está causado por un desequilibrio entre la formación y la eliminación de ROS, que incluyen radicales libres y peróxidos. Cuando el oxígeno molecular acepta un electrón proveniente de un agente reductor, se forma un radical libre con capacidad oxidante llamado anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$). El $O_2^{\cdot-}$, mediante una serie de reacciones rápidas y en cadena, da lugar a otros radicales libres. La oxidación es una reacción química de transferencia de electrones de una sustancia a un agente oxidante. **Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres que comienzan reacciones en cadena que dañan el ADN y otros componentes de las células.** Hay distintos sistemas responsables de la síntesis de ROS, entre ellas NADPH oxidasa, la cadena respiratoria mitocondrial, ciclooxigenasas, lipoxigenasas, óxido nítrico sintasa, citocromo P450 y xantino oxidasa. Además, las ROS generadas son capaces de activar diversos factores de transcripción y enzimas, participando así en la regulación de distintas enfermedades.

Las altas concentraciones de ROS provocan daño en la estructura celular, en los ácidos nucleicos, en los lípidos y en las proteínas, de manera que se ha comprobado que el estrés oxidativo está implicado en numerosos procesos degenerativos y patológicos, que incluyen el envejecimiento, el cáncer, enfermedades cardiovasculares y metabólicas como la diabetes, enfermedades neurológicas, así como también, procesos inflamatorios (Ma 2010, Valko et al, 2007). Sin embargo, algunos autores han descrito el efecto antiinflamatorio de ROS. Teissier et al, han demostrado que la inducción de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida oxidasa (NADPH oxidasa) por PPAR α provoca la inhibición del marcador inflamatorio iNOS en macrófagos humanos y de ratón (Teissier et al, 2004). Además, en otros estudios *in vivo* se ha observado que la ausencia de estrés oxidativo provoca un aumento de la inflamación en modelos de artritis y de enfermedad granulomatosa crónica (Hultqvist et al,

2004; Schappi et al, 2008). Aunque las reacciones de oxidación son cruciales para la vida, también pueden ser perjudiciales; por lo tanto las plantas y los animales mantienen complejos sistemas de múltiples tipos de antioxidantes. Los niveles bajos de ellos, o la inhibición de las enzimas antioxidantes causan estrés oxidativo y pueden dañar o matar las células, al verse desbordados por las agresiones oxidantes. Los agentes antioxidantes tratan en nuestro organismo de corregir y neutralizar los radicales libres. El antioxidante es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas. Suprimen intermedios del radical libre e inhiben otras reacciones de oxidación oxidándose ellos mismos. Debido a ello, es por lo que los antioxidantes son a menudo agentes reductores como los tioles o polifenoles.

Los antioxidantes pueden sintetizarse en el cuerpo u obtenerse de la dieta (Vertuani et al, 2004). Generalmente, los nutrientes antioxidantes de la dieta (polifenoles...), interaccionan a nivel del tubo digestivo, especialmente en el colon con la Microbiota generándose compuestos intermedios, metabolitos, muchos algunos de ellos con mayor capacidad antioxidante que los primitivos. Es por tanto esencial estudiar la actividad biológica de estos metabolitos que, como en el caso de los metabolitos de los lignanos, son los constituyentes bioactivos que alcanzan concentraciones fisiológicamente relevantes en los tejidos en los que deben ejercer su acción. Por lo general, las vitaminas provienen también de los alimentos que se consumen, pero el cuerpo también puede producir vitaminas D y K. Las personas que llevan una dieta vegetariana pueden necesitar un suplemento de vitamina B12.

En condiciones normales los radicales libres no causan daño celular ya que la célula está provista de gran cantidad de mecanismos de defensa: mecanismos preventivos, mecanismos de reparación del daño y mecanismos antioxidantes que incluyen sistemas enzimáticos (superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa) y sistemas no enzimáticos (ácido ascórbico, α -tocoferol, glutatión, carotenoides y polifenoles entre otros).

La mejor manera de obtener antioxidantes es consumir una dieta rica en vegetales. La variedad es importante: frutas, nueces, olivo, ajo, arroz integral, café, coliflor, brócoli, berenjena, jengibre, perejil, cítricos, tomates, aceite de semilla de la vid, té, romero, entre otras muchas sustancias. La capacidad antioxidante de algunos frutos, como es el caso de las berenjenas, es mayor durante sus estadios iniciales (Zaro MJ 2014). También forman parte constituyente de la leche materna. **Hay que tener en cuenta, que si se toman suplementos de ellos, consumir mucho de algunos puede resultar peligroso, tal como ocurre con la Vitamina A, E, o el selenio.**

La diapositiva nº 113, muestra como el aumento de ROS activa otros factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF-kB) y la proteína activadora 1 (AP-1) que actúan como interruptores moleculares que convierten células normales en pre malignas.

A parte del efecto directo de ROS sobre ADN y cáncer, se ha postulado un papel de la inflamación en carcinogénesis. Ciertos mediadores pro inflamatorios como citoquinas, prostaglandinas, NO, leucotrienos promueven la transformación neoplásica por alteración en cascada de señalización celular. Varias IL y el TNF han sido implicados en promoción de tumorigénesis en animales experimentales.

La diapositiva nº 114, muestra como los ROS, metabolitos del oxígeno pueden arrancar electrones de otras moléculas (oxidar), donar electrones (reducir) o incorporarse a moléculas (modificación oxidativa). La mayoría de ROS son electrones no apareados en su última capa y por lo tanto son radicales. Un importante radical es el superóxido (O_2^-). Este anión superóxido es de particular importancia ya puede actuar como antioxidante o como reductor en sistemas biológicos y además da origen a otros ROS. Otros ROS incluyen radical hidroxilo (OH), radical peroxilo (LOO) y radicales alkoxi (Lo).

La diapositiva nº 115, muestra como otras moléculas como peroxinitritos (OONO), ácido hipocloroso (HOCl-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) no son radicales, pero tienen fuertes propiedades oxidantes por lo que se consideran ROS: Otro grupo relevante de moléculas se han definido recientemente como (RNS) especies reactivas del nitrógeno e incluyen óxido nítrico (NO), el radical dióxido de nitrógeno (NO_2), y el catión nitrosolium (NO^+). El peroxinitrito (OONO) es considerado ROS Y RSN y resulta de la reacción de superóxido (O_2^-) y NO.

La diapositiva nº 116, nos muestra el daño que generan los radicales libres en las membranas celulares, que atacan a los ácidos grasos poliinsaturados de ellas, provocando lesión celular e inactivación de enzimas.

La diapositiva nº 117, nos muestra una balanza donde se intenta mantener un equilibrio redox entre agentes prooxidantes, como el envejecimiento, deficiencias vitamínicas, tabaco,

consumo elevado de alcohol, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, metabolitos como la hiperhomocisteinemia, radiaciones ionizantes, hipoxia, leucocitosis...

En el otro platillo de la balanza se encuentran los agentes antioxidantes como vitaminas antioxidantes, sistemas enzimáticos antioxidantes, sistemas de eliminación y reparación del ADN dañado.

▶ **La diapositiva nº 118, nos muestra como la acción del ejercicio intenso**, provoca una disminución del Ph muscular, un aumento de temperatura muscular y alteración del metabolismo por los radicales de oxígeno, desplazamiento de iones y líquidos, alteración de la estructura y función del retículo sarcoplásmico, estimulación de la degradación muscular, y al final **lesión muscular que puede llegar a la rotura fibrilar con formación de hematoma**.

Estos hechos, nos advierten del cuidado preventivo del deportista, especialmente el evitar los sobreentrenamientos y llevar éste una correcta nutrición y aporte de líquidos y electrolitos, corrigiendo la acidosis láctica, especialmente en los ejercicios intensos prolongados, como son los maratonianos.

▶ **La diapositiva nº 119**, muestra el aumento de prevalencia de las Enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) antes comentadas. El efecto protector de los alimentos de origen vegetal (alto consumo de frutas y verduras) se atribuye a diversos nutrientes y elementos fitoquímicos con actividad antioxidante.

▶ **La diapositiva nº 120, muestra el Sistema de Defensa Antioxidante básico para contrarrestar los ROS. Incluye sistemas enzimáticos endógenos que incluyen catalasa, glutatión reductasa y SOD, así como glutatión, ácido alfa lipoico y coenzima Q. Factores exógenos como selenio, zinc, cobre, cromo, manganeso, vitaminas A, betacarotenos, C, E, carotenoides, polifenoles, etc.**

Recientemente se describió el sistema hemoxigenasa-biliverdina-reductasa (HO-BVR) como antioxidante. HO es una enzima microsomal que transforma hemo en Fe, monóxido de carbono y biliverdina. Esta última es reducida por BVR a **bilirrubina que es un potente antioxidante intracelular**. Ácido úrico, urea, acetil-cisteína, melatonina. Todos actúan transformando ROS en formas más estables, menos dañinas.

Los antioxidantes se clasifican en dos amplios grupos, dependiendo de si son solubles en agua (hidrofílicos) o en lípidos (hidrofóbicos). En general los antioxidantes solubles en agua reaccionan con los oxidantes en el citoplasma celular y el plasma sanguíneo, mientras que los antioxidantes liposolubles protegen las membranas de la célula contra la peroxidación de lípidos (Sies H, 1997).

Los diferentes antioxidantes están presentes en una amplia gama de concentraciones en fluidos corporales y tejidos, algunos como el glutatión o la ubiquinona mayormente presente dentro de las células, mientras que otros como el ácido úrico se distribuyen más uniformemente a través del cuerpo. Algunos compuestos contribuyen a la defensa antioxidante quelando los metales de transición y evitando que catalicen la producción de radicales libres en la célula.

Para la neutralización de los radicales libres existen antioxidantes endógenos y exógenos:

- **Los endógenos son las enzimas (proteínas) con capacidad antioxidante que no se consumen al reaccionar con los radicales libres y son dependientes de sus cofactores tales como el cobre, el hierro, el zinc, el magnesio y selenio**, ya comentados en el Capítulo X. El selenio y el zinc son comúnmente mencionados como nutrientes antioxidantes pero estos elementos químicos no tienen ninguna acción antioxidante ellos mismos sino que se requieren para la actividad de algunas enzimas antioxidantes.
- **Los exógenos provienen de la dieta, y a diferencia de las enzimas se consumen al reaccionar con los radicales libres, y deben ser reemplazados.**

Los antioxidantes están divididos según la zona donde actúan: Los que ejercen su acción a nivel de la membrana lipídica son: la Vitamina E, los carotenos, los polifenoles y flavonoides, el ubiquinol 10 (Coenzima Q10); y los que actúan en medio acuoso son: El ácido ascórbico o Vitamina C.

Los relacionados con metales pesados son: ferritina, transferrina, lactoferrina, ceruloplasmina. Particularmente importante es la capacidad de secuestrar el hierro, que es la función de proteínas de unión al hierro tales como la transferrina y ferritina (Imlay J, 2003).

Hay productos naturales relacionados con la acción antioxidante y en consecuencia con capacidad protectora de las membranas celulares de nuestro organismo (Sandberg A, 2002;

Henry C et al, 2002). Algunos oligoelementos ya nos son conocidos, las vitaminas antioxidantes serán comentadas ampliamente más adelante: **Aceite de zanahoria (rico en Vitamina A), levadura de selenio, extracto de pie de león y polvo de acacia (ricos en flavonoides), rosa canina (rico en Vitamina A y C, flavonoides), germen de trigo (rico en Vitamina E), Coenzima Q, Vitamina E, Vitamina C, Zinc, Manganese, Betacarotenos, Selenio. Antioxidantes polifenólicos (resveratrol, flavonoides) en té, café, fruta, chocolate, orégano, vino tinto. Carotenoides (licopeno, carotenos) en frutas y verduras de color rosa y rojo tales como sandía, albaricoques, tomates, toronjas.**

Los antioxidantes se utilizan como los aditivos alimenticios para ayudar a preservar los alimentos. La exposición al oxígeno y la luz del sol son los dos factores principales que causan la oxidación de alimentos, así que el alimento es preservado manteniéndolo en la oscuridad y sellándolo en envases. Sin embargo, como el oxígeno es también importante para la respiración de la planta, almacenar los materiales de planta en condiciones anaerobias produce sabores y colores desagradables (Boozer CE et al, 1995). Es por ello que el empaquetado de frutas frescas y vegetales contiene una atmósfera de oxígeno de ~8%. Las moléculas más comunes atacadas por la oxidación son las grasas no saturadas; la oxidación las vuelve rancias. Puesto que los lípidos oxidados se descolorean a menudo y tienen un gusto desagradable tal como sabores metálicos o sulfurados, es importante evitar la oxidación en alimentos ricos en grasas. Así, estos alimentos son raramente preservados en seco; en su lugar son preservados ahumados, salados o fermentados. Los alimentos incluso menos grasos tales como frutas se rocían con los antioxidantes sulfurados antes del secado al aire. La oxidación es catalizada a menudo por los metales, que es la razón por la cual las grasas tales como la mantequilla nunca se deben envolver en papel de aluminio o mantener en envases del metal. Algunos alimentos grasos tales como aceite de oliva son protegidos parcialmente contra la oxidación por su contenido natural de antioxidantes, pero siguen siendo sensibles a la fotooxidación (Robards K et al, 1988).

La medida de antioxidantes no es un proceso directo, ya que éstos son un grupo diverso de compuestos con diversas reactividades a diversas especies reactivas del oxígeno. En tecnología de los alimentos por ello, la capacidad de absorción de radicales del oxígeno (ORAC por sus siglas en inglés) se ha convertido en el estándar actual de la industria para determinar la capacidad de antioxidantes en alimentos, jugos y aditivos alimenticios (Cao G et al, 1993; National Cancer Institute 2013). **El análisis de ORAC es el más confiable** (Prior R, Wu X et al, 2005). Otras pruebas de medición incluyen el reactivo de Folin-Ciocalteu y el ensayo de capacidad antioxidante equivalente al trolox (análogo de la Vitamina E soluble) (Ou B, Hampsch-Woodill M et al, 2001).

Los antioxidantes, como parte constitutiva de los alimentos, se encuentran en cantidades que varían en alimentos tales como vegetales, frutas, cereales del grano, legumbres y nueces. Pese a ello, algunos antioxidantes tales como licopeno y el ácido ascórbico se pueden destruir si son almacenados mucho tiempo, o por cocción prolongada (Cao G et al, 1998; Xianquan S et al, 2005). **Otros compuestos antioxidantes son más estables, por ejemplo los antioxidantes polifenólicos en alimentos tales como cereales, trigo integral y té** (Rodríguez-Amaya D, 2003; Baublis A et al, 2005). **En general los alimentos procesados contienen menos antioxidantes que los alimentos frescos y crudos, puesto que los procesos de la preparación exponen el alimento al oxígeno** (Rietveld A et al, 2003). **Algunos antioxidantes se producen en el cuerpo y no son absorbidos en el intestino.** Un ejemplo es el glutatión, que es producido a partir de aminoácidos. El ubiquinol (coenzima Q) también se absorbe mal en los intestinos y es producido en el hombre por la ruta del mevalonato (Turunen M et al, 2004).

Los agentes antioxidantes pueden emplearse tanto en el tratamiento como en la prevención de enfermedades: Son las vitaminas y oligoelementos antioxidantes (éstos ya descritos en el Capítulo X), **glutatión** (aminoácido descrito en el Capítulo XI), **elementos fitoquímicos (polifenoles y varios) y otras sustancias** (Ver diapositiva nº 150). Muchos de ellos forman parte de muchos complementos nutricionales o suplementos. Los análogos de la superóxido dismutasa (Warner D et al, 2004) como el tiopentato de sodio y propofol se han usado para tratar daños por reperusión y lesión cerebral traumática (Wilson J et al, 2002). Estos compuestos parecen prevenir el estrés oxidativo en neuronas y prevenir la apoptosis y el daño neurológico. Los antioxidantes también se han investigado como posibles tratamientos para las enfermedades neurodegenerativas tales como la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (Rao A et al, 2002; Di Matteo V et al, 2003).

La administración de suplementos antioxidantes se utiliza ampliamente en los intentos para impedir el desarrollo de cáncer. Sin embargo, se ha propuesto que los antioxidantes pue-

den, paradójicamente, interferir con los tratamientos contra el cáncer (National Cancer Institute, 2013). Se cree que esto ocurre ya que el entorno de las células cancerosas causa altos niveles de estrés oxidativo, haciendo que estas células sean más susceptibles a un mayor estrés oxidativo inducido por los tratamientos. Como consecuencia, al reducir el estrés redox en las células cancerosas, podría esperarse que los suplementos antioxidantes, especialmente la Vitamina C, disminuyeran la eficacia de la radioterapia y la quimioterapia (Cao G et al, 1993). **Sin embargo, esta preocupación, para algunos autores no parece ser válida, ya que ha sido abordada por múltiples ensayos clínicos que indican que los antioxidantes pueden ser neutrales o beneficiosas en el tratamiento del cáncer** (Ou B, Hampsch-Woodill M et al, 2001; Prior R, Wu X et al, 2005).

Las vitaminas y los minerales forman parte de los micronutrientes. De los micronutrientes necesitamos microgramos o miligramos diariamente a diferencia de los macronutrientes, de los cuales necesitamos cierta cantidad de gramos diariamente. Los micronutrientes no proporcionan calorías, por tanto **no proporcionan energía. Sin embargo, contribuyen de manera importante en el metabolismo de las calorías aportadas por los macronutrientes.** Las vitaminas son componentes orgánicos que debe consumir a través de la dieta, ya que el cuerpo carece de la capacidad de fabricar la mayoría de ellas. Son sustancias que el cuerpo necesita para crecer y desarrollarse normalmente. **Nuestro organismo necesita 13 vitaminas. Son las vitaminas liposolubles: A, C, D, E, K que se almacenan en el tejido adiposo y las hidrosolubles: vitaminas B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, biotina, vitamina B-6, vitamina B-12 y folato o ácido fólico).** Hemos añadido dentro del Complejo B, la Colina y el Inositol, ya que algunos bioquímicos las admiten como vitaminas B (Ver diapositiva nº 121).

Las vitaminas solubles en agua no pueden ser almacenadas y deben ser utilizadas inmediatamente. Cualquier remanente de vitaminas solubles en agua serán eliminadas del cuerpo a través de la orina. **La vitamina B12 es la única vitamina soluble en agua que puede ser almacenada en el hígado durante muchos años.**

¿Qué alimentos constituyen fuentes ricas en vitaminas?: Para obtener la mayor cantidad de antioxidantes, hay que consumir una dieta que incluya una buena mezcla de frutas y verduras de colores vivos, además de otros alimentos ricos en antioxidantes:

- **Vitamina A:** se encuentra en la leche, hígado, mantequilla y huevos.
- **Vitamina C:** se encuentra en la mayoría de frutas y vegetales. Aquéllas con el contenido más alto en vitamina C incluyen las papayas, fresas, naranjas, melón cantalupo y kiwi, al igual que el pimentón verde (chile morrón o chile dulce), coles de Bruselas, coliflor y col rizada.
- **Vitamina E:** se encuentra en algunas nueces y semillas, incluso en las almendras, semillas de girasol, avellanas y maní. También se puede encontrar en los vegetales de hojas verdes tales como la espinaca y la col rizada, y en aceites tales como el aceite de frijol de soya (soja), girasol, maíz y colza. Muchas personas creen que si un poco de vitaminas es bueno, mucho es mejor. Con el aumento de la disponibilidad de los alimentos enriquecidos y los suplementos multivitamínicos, podría ser posible alcanzar un estado de hipervitaminosis, que es tóxico.
- **Beta carotenos:** se encuentran en las frutas y verduras de colores vivos, incluso en las zanahorias, melón cantalupo, albaricoques, papayas, mangos, duraznos, calabaza, brócoli, batatas y calabacín. Estos también pueden encontrarse en algunos vegetales (verduras) de hojas verdes, incluso en las hojas de las remolachas, espinacas y col rizada.

La diapositiva nº 121, expone también las fuentes alimentarias de vitaminas: **Carnes, pescados, huevos** para las Vitaminas: A, D, B1 (tiamina), B2 (biotina) niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6) y Cobalamina (B12). **Lácteos para las Vitaminas:** A, D, B1, B2, ácido pantoténico, B6, B1 y B12. **Cereales y derivados para las Vitaminas:** B1, B2, B3, B5, B6, B9 (ácido fólico). **Verduras, hortalizas, frutas, leguminosas** para las Vitaminas K, carotenos, C y ácido fólico. **Aceites y grasas** (ácidos grasos monoinsaturados, aceite de oliva) para las Vitaminas: A, D y E. **Cereales integrales y leguminosas** para el Inositol. Carnes, mariscos, lácteos, yema de huevo, coles, brócoli, soja, semillas, nueces, cacao.

Recomendaciones para preservar las vitaminas:

- Almacenar las frutas y verduras lejos de la luz y el calor y trate de comerlas lo antes posible luego de su adquisición.
- Consumir las frutas y verduras lo antes posible luego de haberlas cortado. Al preparar una comida, evitar cortar los vegetales horas antes de la preparación, ya que la exposición a la luz y el oxígeno, pueden reducir su contenido.

- Evitar en lo posible dejar en remojo sus vegetales (no dejar de lavarlos) ya que las vitaminas pueden filtrarse en el agua.
- Cocinar con la menor cantidad de agua posible. Asar y hervir los vegetales tienden a incrementar la pérdida de vitaminas.
- Utilizar el agua de los vegetales cocinados para hacer sopas y salsas, ya que las vitaminas que quedan allí aún son utilizables.
- Para alimentos como el arroz, evitar enjuagarlos antes de cocinarlos, ya que pueden causar la pérdida de vitaminas solubles en agua (a menos que se trate de un arroz muy sucio).

Más adelante, analizaremos sucintamente cada vitamina de forma individualizada, ahora comentaremos, **siguiendo las diapositivas 122 y 123**, las principales funciones generales de las vitaminas. Cada vitamina tiene funciones específicas. Los niveles bajos de algunas vitaminas pueden desarrollar una enfermedad por deficiencia. Por ejemplo, si no se recibe suficiente vitamina D, podría desarrollarse raquitismo. La vitamina A previene la ceguera nocturna.

En las diapositivas nº 122 y 123, describimos las principales funciones generales de las vitaminas: Protección frente a Enfermedades Cardiovasculares; protección y fortalecimiento del Sistema inmunológico; procesos de detoxificación del cuerpo; formación y protección del Tejido Conjuntivo; portador energético del Metabolismo Celular; protección ante los radicales libres; catalizadores para la formación hormonal; como coenzimas en reacciones del metabolismo intermediario: B1, B2, B3, B5, y B8; acción hormonal e inmoduladora; influencia en el metabolismo de minerales: cobre, hierro, magnesio, calcio (regulación homeostática por la Vitamina D); acción en la proliferación celular en anemias por carencia de ácido fólico y Cobalamina; como antioxidantes como las Vitaminas A, betacarotenos, Vitamina E y C e Inositol.

¿TOMAR SUPLEMENTOS?

La mejor manera de obtener suficientes vitaminas es mantener una comida balanceada con alimentos variados. En algunos casos, es posible que se necesite un multivitamínico diario para una salud óptima, sin embargo, las altas dosis de algunas vitaminas, sobre todo la A y D, pueden ser nocivas. Además hoy día, en nuestro medio, con el aumento de la disponibilidad de los alimentos enriquecidos, **los suplementos multivitamínicos utilizados de forma continuada podrían alcanzar un estado de hipervitaminosis que es tóxico.**

Sabemos no obstante que la vida moderna, el estrés, la contaminación y la edad (que disminuye la absorción de los nutrientes) hacen que hasta la alimentación más sana y variada no garantice un aporte óptimo de todas las vitaminas, minerales, aminoácidos y ácidos grasos esenciales.

Consumimos además demasiados alimentos y compuestos inhibidores como café, té, bebidas gaseosas, soja no fermentada y alcohol, que disminuyen la absorción de algunos nutrientes. **Las primeras víctimas son el hierro, el zinc, el calcio y el ácido fólico.** Además, el humo de tabaco, se sea fumador activo o pasivo, destruye las vitaminas. Además, muchos medicamentos provocan la pérdida de nutrientes o reducen su absorción, sin que se ingieran a su vez preparados multivitamínicos que compensen sus efectos.

Numerosos estudios han demostrado los beneficios de tomar multivitaminas, en la prevención de enfermedades, o sencillamente para disminuir la percepción subjetiva del estrés, la fatiga y la ansiedad, según un amplio estudio llevado a cabo por investigadores de la Universidad de Swansea, en Inglaterra. (Sara-Jayne Long et al, 2013). En consecuencia, tomar multivitaminas tiene efectos beneficiosos contra las enfermedades y, además, mejora el humor y la calidad de vida (Dupuis JM 2015). Otros autores recomiendan tener precaución al dar suplementos, especialmente de hierro y cobre a mujeres, (mujeres que no tenían factores de riesgo cardiovascular, cáncer o diabetes) ya que podrían aumentar la mortalidad incluso hasta 19 años más tarde de haberlos tomado (Curtay JP, 2011). Explica esto porque estos oligoelementos son prooxidantes, e incluso convertirían a la propia Vitamina C en prooxidante cuando se administre concomitantemente con el hierro. Solo en mujeres jóvenes con reglas abundantes con anemias ferropénicas recomiendan dar suplementos férricos. Recomiendan no obstante, dar mejor a estas pacientes una dieta rica en carnes rojas e hígado. Así mismo, apunta este autor que otros nutrientes como el ácido fólico, manganeso, vitamina E, selenio habría que tener cuidado con no consumir dosis excesivas.

No obstante a lo dicho, son más los autores que recomiendan utilizar suplementos vitamínicos, aunque si no hay una indicación clara de anemia ferropénica, **obviar en ellos el hie-**

rrero y cobre; incluso el yodo de no estar la mujer embarazada. Y ya comentamos anteriormente que hay autores que tratan de evitar la administración de la Vitamina C, E, betacaroteno, acetilscisteína concomitantemente con la quimioterapia y radioterapia, ya que pueden oponerse al tratamiento; y el consumo de fitoestrógeno de la soja en el cáncer de mama...

Si bien es cierto que los alimentos ricos en vitamina E y betacaroteno son muy saludables y ayudan a reducir el riesgo de cáncer, las personas que fuman o tienen mayor riesgo de cáncer de pulmón no deberían tomar suplementos de betacaroteno ya que pueden incrementar el riesgo de cáncer de pulmón. La Fuerza de Tarea de Servicios Preventivos de EE.UU. y la Academia Americana de Médicos de Familia, no recomiendan tampoco tomar vitamina E o suplementos de betacaroteno para la prevención de cáncer. En otros estudios, sin embargo, las recomendaciones en cáncer son opuestas: El gran estudio francés Suvimax de doble ciego realizado frente a placebo durante más de 7 años entre 12.741 sujetos de edades comprendidas entre los 35 y los 60 años, **informa que la ingesta de multivitaminas según las cantidades nutricionales recomendadas, podría disminuir la incidencia del cáncer en los hombres.** Y, sin embargo, Suvimax únicamente estudió la ingesta de dosis muy bajas de sólo algunas formas sintéticas de vitaminas, lejos de las dosis óptimas (Herzberg S et al, 2004).

La ingesta diaria de suplementos vitamínicos puede mejorar los rendimientos cognitivos (concentración, memoria, agilidad mental...) tanto de niños como de adultos, especialmente con la ingestión de complejo B, según investigadores británicos. **En el área cardiovascular, un estudio sueco realizado con unas 34.000 mujeres de 49 años o más, a las que se les hizo seguimiento durante diez años, reveló que tomar un suplemento de multivitaminas podría, a largo plazo, traducirse en una disminución del 40% del riesgo de padecer un infarto de miocardio** (Rautiainen S et al, 2010). En oftalmología, un ensayo clínico realizado en China sobre 2.141 personas de edades comprendidas entre los 45 y los 74 años que tomaron cada día durante 5 años dos cápsulas de multivitaminas más 15 mg de beta-caroteno frente a un grupo que sólo recibió placebo, reveló que en el grupo que tomó vitaminas la incidencia de cataratas para edades comprendidas entre 65 y 74 años fue sensiblemente menor que las que fueron incluidas en el grupo placebo (Sperduto RD et al, 1993). **En el año 2002, se publicó una síntesis general de todos los estudios realizados hasta la fecha sobre las multivitaminas y las conclusiones fueron que, como medida de precaución, todos los adultos deberían tomarlas diariamente con el fin de prevenir enfermedades como el cáncer, los problemas cardiovasculares y la osteoporosis** (Fletcher RH et al, 2002; Fairfield KM et al, 2002). Esta es también la postura de uno de los mayores especialistas en nutrición del mundo, el profesor Walter Willett, director del Departamento de Nutrición de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Va incluso más allá al considerar que **la famosa “pirámide alimentaria” debe incluir, para ser completa y optimizar la salud, la ingesta diaria de multivitaminas** (Willett WC et al, 2001).

Dentro de la población general, son los ancianos, embarazadas y los niños en crecimiento, los que se benefician más de las multivitaminas. Los ancianos muchos por vivir solos, tienen un régimen alimenticio peor, además absorben peor los nutrientes y mastican peor (Sajohnson KA et al, 2002). En las embarazadas, la administración de ácido fólico, resulta eficaz para la prevención de defectos del Sistema Nervioso, sin despreciar otros micronutrientes, yodo incluido. **Los autores de un metaanálisis de siete estudios epidemiológicos determinaron en 2007 que la ingesta de multivitaminas durante el embarazo está asociada con un menor riesgo de tumores cerebrales, tumor del sistema nervioso simpático (neuroblastoma) y leucemia infantil** (Goh YI, Bollano E et al, 2006, 2007). En el caso de los niños, la ingesta de multivitaminas en los primeros años de vida podría reducir el riesgo de sufrir alergias durante la edad escolar, según un estudio epidemiológico realizado con 2.423 niños americanos, y mejorar también su cociente intelectual (CI) (Goh YI et al, 2007; Marmstrong K et al, 2009).

Por todo lo dicho, concluimos que es recomendable la utilización de los suplementos multivitamínicos, aunque suministrados de una forma discontinuada, utilizados sobre todo en determinadas condiciones como en el embarazo, crecimiento, senectud, circunstancias de estrés, deporte intensivo...

Los suplementos vitamínicos, a las dosis que suelen llevar los productos comerciales actuales, no rebasan las cantidades diarias recomendadas (CDR) de vitaminas y minerales por la reunión de consulta de expertos organizada por la FAO y la OMS en Helsinki en 1988” y modificada por el Comité Científico sobre la Alimentación Humana (“Scientific Committee on Food”, SCF), de la Comisión Europea, en su dictamen emitido el 5 de marzo de 2003.

En España, están regulados por el (Real Decreto 1669/2009, de 6 de noviembre, por el que se modifica la norma de etiquetado sobre propiedades nutritivas de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 930/1992, de 17 de julio). La “Cantidad diaria recomendada (CDR) de vitaminas y minerales que pueden declararse en las etiquetas de productos alimentarios en España y la Unión Europea”, las exponemos seguidamente. (Recuérdese que 1 mg = 1000 µg. Ordenados de mayor cantidad a menor en cada categoría).

- **Vitaminas:**

Vitamina C: 80 mg
 Niacina: 16 mg
 Vitamina E: 12 mg
 Acido pantoténico: 6 mg
 Riboflavina: 1,4 mg
 Vitamina B6: 1,4 mg
 Vitamina B1 (tiamina): 1,1 mg
 Vitamina A: 800 µg
 Acido fólico: 400 µg
 Vitamina K: 75 µg
 Biotina: 50 µg
 Vitamina D: 5 µg
 Vitamina B12: 2,5 µg

- **Minerales:**

Potasio: 2000 mg
 Cloruro: 800 mg
 Calcio: 800 mg
 Fósforo: 700 mg
 Magnesio: 375 mg
 Hierro: 14 mg
 Zinc: 10 mg
 Fluoruro: 3,5 mg
 Manganeseo: 2 mg
 Cobre: 1 mg
 Yodo: 150 µg
 Selenio: 55 µg
 Molibdeno: 50 µg
 Cromo: 40 µg

(Por regla general, para decidir lo que constituye una cantidad significativa, se considera un 15% de la cantidad recomendada especificada en esta lista y suministrada por 100 gramos o 100 ml o por envase, si este contiene una única porción).

Como se puede observar estas recomendaciones de nutrientes que exponemos tanto en microgramos como en miligramos son similares a las expresadas en las diapositivas nº 124 y 125, salvo alguna excepción no significativa.

La diapositiva nº 124, nos muestra agrupados en una tabla, las recomendaciones dietéticas de los micronutrientes, por edades y sexos, distinguiendo en las mujeres el embarazo y la lactancia. Estas “Dietary reference intakes (DRIs)”, están recomendadas por la “Food Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies” de USA. (1998, 2000, 2001, 2002/2005, 2011). La diapositiva nº 125, nos muestra agrupados en una tabla, los valores recomendados de los micronutrientes (Vitaminas y de algunos oligoelementos) por edades y sexos, también en las mujeres, especificando el embarazo y la lactancia. Incluye las necesidades de Proteínas y de energía en kilocalorías. (Moreiras et al, 2010). **Los valores son similares salvo excepciones no significativas a los expresados anteriormente en el texto de este capítulo.**

Estas CDR, están diseñadas para evitar posibles deficiencias de los nutrientes, dado la pobreza de algunos oligoelementos en los suelos actuales, formas de cocinado donde se pierden las vitaminas, necesidades aumentadas de los nutrientes como hemos descrito ya anteriormente, etc. **Consideradas orientativas, mayores dosis son utilizadas de forma terapéutica en la práctica médica. Así en Terapia Ortomolecular se utilizan en macrodosis, especialmente la Vitamina C. Así mismo, otros micronutrientes, como las vitaminas A, K, D, tiamina, piridoxina, Cobalamina, ácido fólico, hierro, calcio, magnesio, son utilizados como “medicamentos” en macrodosis en la Farmacopea tradicional.**

CAPÍTULO XIV

Vitaminas y Elementos Fitoquímicos-II

(Diapositivas nº 126 a 137)

Abordaremos seguidamente un análisis detallado, primero de las vitaminas liposolubles y posteriormente de las hidrosolubles.

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

▶ **La diapositiva nº 126, muestra las fuentes de alimentos ricos en Vitamina A, y sus funciones.** Fuentes: Productos lácteos, huevos, melón, albaricoques, papaya, mango, calabaza, berzas, espinacas, col rizada, brócoli, zanahoria.

Funciones: Interviene en el mantenimiento de la diferenciación celular de los epitelios y mucosas. Colabora en el crecimiento y la renovación de las vellosidades intestinales. Mejora el funcionamiento del Sistema Inmunológico. Participa en la producción de mucus. Es antioxidante junto a las vitaminas C y E.

▶ **La diapositiva nº 127, muestra en prevención secundaria como la administración de betacaroteno (provitamina A) y retinol a fumadores, aumentaban la incidencia de cáncer de pulmón, la mortalidad total y la cardiovascular respecto a los que tomaban placebo.** Estos hechos nos indican como las vitaminas en general, no tienen que ser administradas de forma aislada sino agrupadas ya que actúan de forma secuencial y unas actúan como antioxidantes de otras, por ejemplo la vitamina C respecto a la E.

▶ **La diapositiva nº 128 y 129, muestran las fuentes de alimentos ricos en vitamina D, así como sus acciones metabólicas.** No olvidemos que aunque está presente en pescados y sus aceites (caballa, atún, salmón, sardina...) hígados de animales..., es el Sol la principal fuente: Los rayos ultravioleta B (UVB) transforman un precursor del colesterol que se encuentra en nuestra piel en vitamina D3 (colecalfiferol). La vitamina D en sí misma es biológicamente inactiva, y debe ser metabolizada a su forma biológicamente activa. Luego de ser consumida en la dieta o de ser sintetizada en la epidermis de la piel. La provitamina D o colecalfiferol, entra a la circulación y unida a una proteína (DBP) es transportada hasta el hígado. En el hígado, la vitamina D, procedente de la piel y de la dieta, absorbida por el intestino, es hidroxilada para formar 25-hidroxivitamina D (calcidiol o calcifediol; 25-hidroxivitamina D3, la principal forma de vitamina D circulante, y es excretada por la bilis). La exposición aumentada a luz solar o la ingesta recomendada aumentada de vitamina D incrementan los niveles de 25-hidroxivitamina D en el plasma, siendo la concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D3 un indicador útil del estado nutricional de vitamina D. En el riñón, la enzima 25-hidroxivitamina D3-1-hidroxilasa cataliza una segunda hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D3, resultando en la formación de 1,25-dihidroxivitamina D3 (calcitriol, 1 α ,25dihidroxivitamina D), la forma de vitamina D más

potente. La mayoría de los efectos fisiológicos de la vitamina D en el cuerpo están relacionados a la actividad de la 1,25-dihidroxitamina D3 (Holick MF et al, 2003). Este paso, a la forma activa, depende de la situación metabólica del organismo: la enzima hidroxilasa que cataliza esta reacción, está regulada extracelularmente por el calcio, fosfato y la paratohormona.

Vitamina D

La mayoría de las personas tienen niveles deficientes de Vitamina D. El problema es que, según donde vivamos, la longitud de los rayos del sol puede no ser suficiente para sintetizar vitamina D3 durante todo el año (no es lo mismo vivir en Andalucía que en Galicia o Cantabria, como no lo es vivir en Canarias o en Suecia). Y si además estamos todo el día a cubierto, apenas nos rozan los rayos del sol. Por eso la vitamina D3 es un bien preciado y escaso.

Cuanto más alto está el sol en el cielo, mayor es el grado en el que sus rayos desencadenan la formación de vitamina D3. Sin embargo, cuando el sol se pone, al final del día, y cuando el sol ocupa una posición baja en el cielo durante los meses oscuros..., la longitud de onda de los rayos es demasiado larga, y aunque podamos broncearnos no fabricamos vitamina D. **Esta, sólo se sintetiza cuando la longitud de onda de los rayos de sol está comprendida entre los 290 y los 315 nanómetros.** Por eso en latitudes como las de Bilbao o Santander, por ejemplo, no se fabrica apenas vitamina D entre mediados de octubre y mediados de abril.

Aun siendo el problema más grave en países más fríos y oscuros, en España también se produce un déficit señalado de esta vitamina. Evidentemente, se produce una importante variación en el nivel de vitamina D entre los meses de poco sol y los de mucho sol, pero en estos segundos no llega a normalizarse el nivel de vitamina D después de los primeros. **Así, en áreas geográficas variadas y en distintos tramos de edad, la población española, pese a vivir en un país bañado por el sol, tiene déficit de esta vitamina** (Vaqueiroa M et al, 2006; González-Padilla E et al, 2011; Pérez Bermúdez B et al, 2012).

Según un estudio llevado a cabo por los tres grandes especialistas en vitamina D: "Grant WB, Garland CF y Holick MF", si Gran Bretaña recibiese la misma cantidad de sol que Florida, reduciría su mortalidad en 22.000 personas tan sólo a causa del cáncer. (Garland CF et al, 2005).

En muchos países, los alimentos tales como leche, yogurt, margarina, pastas, cereales para el desayuno, bollería y pan están fortificados con vitamina D. Esto quiere decir que se ha añadido vitamina D a estos alimentos de forma artificial, ya que normalmente no son alimentos que contengan este tipo de vitamina. Esta cantidad de vitamina D proporciona una cuarta parte de cantidad diaria recomendada para los adultos mayores de 50 años.

El rango normal de vitamina D (25-hidroxivitamina D3) se mide en nanogramos por mililitro (ng/ml). Muchos expertos recomiendan un nivel entre 20 y 40 ng/ml (50 y 100 nmol/l) **Otros recomiendan un nivel entre 30 y 50 ng/ml (75 y 125 nmol/l** (Holick MF, 2003; Zittermann A). **Información proveniente de estudios de suplementación indican que las ingestas de vitamina D de al menos 800-1000 UI/día (20-25 microgramos/día) en adultos que viven latitudes templadas son las necesarias para alcanzar niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D de al menos 80 nmol/l** (Vieth R et al, 1999; Tangpricha V, et al, 2003). **Hay que procurar tomar el sol todos los días. Una exposición al sol de unos quince minutos en los días soleados puede ser preventiva del déficit de Vitamina D. Durante los meses de verano, con una exposición solar adecuada, cada año podríamos llegar a acumular hasta 10.000 Unidades Internacionales de vitamina D al día. La vitamina D3 es la forma más asimilable de la vitamina D: 40 Unidades Internacionales (UI) equivale a un microgramo de calciferol.** Ahora bien, el cuerpo consume unas 5.000 UI al día. Por eso, las reservas del verano, a pesar de ser abundantes, por lo general suelen agotarse en cuanto los días pasan a ser más oscuros y no nos preocupamos de ponernos al sol.

En la época invernal, detectando en los análisis valores bajos de la vitamina es recomendable tomar suplementos. Especialmente su consumo es recomendable en otoño e invierno y siempre que no se tome el sol.

Las autoridades sanitarias suelen recomendar tomar de 200 a 800 UI/día, niños incluidos, **pero los especialistas en la materia recomiendan de 7 a 10 veces esta dosis (es decir, de 1.400 a 2.000 al día).** Según que preparados comerciales se utilicen, las dosis de Colecalciferol, suponen de 12 a 15 gotas orales por día (800-1000 Unidades), especialmente en comidas, dado su liposolubilidad. La toma de vitamina D a razón de 1.000, 2.000 o incluso 5.000 UI al día no entraña ningún riesgo, y la relación coste/beneficio es elevadísima (Grant WB, Garland CF y Ho-

lick MF). **Para experimentar intoxicación, sería necesario, probablemente, tomar entre 30.000 y 50.000 UI al día durante un periodo de tiempo muy prolongado.** La intoxicación típica por vitamina D es aquella derivada de tomas involuntarias de cientos de miles, o incluso millones, de unidades durante un periodo prolongado, siendo ello poco frecuente.

Aparte de su acción sobre el metabolismo del calcio, fósforo, en colaboración con la parathormona y la calcitonina, la Vitamina D es moduladora de más de 1000 genes, favoreciendo el desarrollo celular, modulando la inmunidad y estimulando la síntesis proteica (Cannell JJ et al, 2009) **(ver diapositiva nº 128).**

Otras acciones además de mejorar la respuesta inmune son: **(ver diapositiva nº 129)** mejorar la acción y limitar la resistencia al gen GC que codifica la proteína transportadora de la vitamina D. Los polimorfismos en GC tienen el mayor efecto sobre la concentración sérica de 25 (OH) D24 (Quesada Gómez JM, 2010); **actividad antiinflamatoria; mejorar la función pulmonar, disminuyendo las exacerbaciones del asma y de las urgencias hospitalarias; facilita la maduración y el desarrollo, reduciendo la remodelación ósea estimulada por la Parathormona.** La carencia de vitamina D está asociada con un aumento de riesgo de muerte prematura. Un amplio estudio publicado en junio de 2014 en el *British Medical Journal* indicaba que unas tasas bajas de vitamina D están ligadas a un aumento de la mortalidad del 57% sumadas todas las causas (Schöttker B et al, 2014).

Factores de riesgo para la deficiencia de vitamina D

Los bebés que son exclusivamente amamantados y no reciben suplementación de vitamina D se encuentran en un riesgo aumentado de deficiencia de vitamina D, particularmente si tienen piel oscura y/o reciben poca exposición solar (Wagner CL et al, 2008). La leche humana generalmente provee 25 UI de vitamina D por litro, la que no es suficiente para el niño si es esta la única fuente de vitamina D. Los niños de mayor edad que comienzan a caminar, alimentados exclusivamente con sustitutos de leche y alimentos de destete no fortificados con vitamina D, se encuentran también en riesgo de deficiencia de vitamina D (Wharton B et al, 2003). **La Academia Americana de Pediatría recomienda que a todos los bebés amamantados y parcialmente amamantados les sea dado un suplemento de vitamina D de 400 UI/día** (Wagner CL et al, 2008).

La gente de piel oscura sintetiza menos vitamina D con la exposición a la luz solar que aquellos de piel clara (Wagner et al, 2008). **El riesgo de deficiencia de vitamina D es particularmente alto en personas de piel oscura que viven lejos del ecuador.** Un estudio Estadounidense reportó que el 42% de las mujeres Afro Americanas entre 14 y 49 años de edad eran deficientes de vitamina D, comparadas con el 4% de las mujeres Blancas (Nesby-O'Dell S et al, 2002).

Se ha documentado osteomalacia en mujeres que por razones religiosas o culturales cubren toda su piel cada vez que están en el exterior (Glerup H et al, 2000; Dawodu A et al, 2003).

La tercera edad tiene una menor capacidad para sintetizar vitamina D en la piel cuando se expone a radiación UVB. Además, los adultos mayores son más asiduos a permanecer en interiores. **Los ancianos institucionalizados (internados en residencias) que no son suplementados con vitamina D se encuentran en un riesgo extremadamente alto de deficiencia de vitamina D** (Harris SS et al, 2000; Allain TJ et al, 2003).

Síndromes de malabsorción de grasas: La fibrosis quística y la enfermedad hepática colestásica deterioran la absorción de la vitamina D dietética (The National Academies Press, 1999).

Los pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal como la enfermedad de Crohn pueden tener un mayor riesgo de una deficiencia de vitamina D, especialmente aquellas que han tenido resecciones intestinales pequeñas (Jahnsen J et al, 2002).

La obesidad incrementa el riesgo de deficiencia de vitamina D (Arunabh S et al, 2003). Una vez que la vitamina D es sintetizada en la piel o ingerida, se deposita en las reservas de grasa del cuerpo, haciéndola menos biodisponible en personas con grandes reservas de grasa corporal.

En la deficiencia de vitamina D, la absorción de calcio no puede aumentarse lo suficiente como para satisfacer las necesidades de calcio del cuerpo (Holick MF, 2004). En consecuencia, se aumenta la producción de PTH por las glándulas paratiroides y se moviliza calcio desde el esqueleto para mantener niveles normales de calcio plasmático (hiperparatiroidismo secundario). **Más comunes son estados menos obvios de deficiencia de vitamina D que sin embargo incrementan el riesgo de osteoporosis y otros problemas de salud** (Heaney RP, 2003; Zittermann A, 2003).

La deficiencia severa de vitamina D, como en el Raquitismo de los niños, resulta en un fracaso de la mineralización de los huesos. Los huesos que crecen rápidamente son los afectados más severamente por el raquitismo. Las placas de crecimiento de los huesos continúan agrandándose, pero en ausencia de una mineralización adecuada, los miembros que soportan el peso (brazos y piernas) se arquean. **En infantes, el raquitismo puede producir un retraso en el cierre de las fontanelas (partes blandas) en el cráneo, paradójicamente un adelanto de la edad ósea** (Ebrí Torné B, 1979) y la caja torácica puede deformarse debido a la acción de arrastre del diafragma. En casos severos, bajos niveles de calcio plasmático (hipocalcemia) podrían causar convulsiones. Pese a la complementación de muchos alimentos con la Vitamina D, aún se reportan casos raquitismo nutricional en el mundo (Wharton B et al, 2003; Wagner CL et al, 2008). Aunque los huesos adultos ya no crecen, se encuentran en un estado constante de renovación, o "remodelación." En adultos con deficiencia severa de vitamina D, la matriz de colágeno del hueso se conserva pero el mineral óseo se pierde progresivamente, lo que causa dolor de huesos y osteomalacia (huesos blandos).

La deficiencia de vitamina D causa dolor y debilidad muscular en niños y adultos. El dolor y la debilidad muscular fueron los síntomas principales de la deficiencia de vitamina D en un estudio en mujeres musulmanas árabes viviendo en Dinamarca (Bringham FR et al, 2003). En otro estudio de corte transversal de 150 pacientes consecutivos referidos a una clínica en Minnesota para la evaluación de dolor músculoesquelético inespecífico y persistente, 93% tenían niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D indicativos de deficiencia de vitamina D (Plotnikoff GA et al, 2003). **Un ensayo controlado y aleatorizado encontró que en mujeres ancianas la suplementación con 800 UI/día de vitamina D y 1.200 mg/día de calcio por tres meses aumentó la fuerza muscular y disminuyó el riesgo de caída cerca del 50%, comparada con la suplementación únicamente con calcio** (Bischoff HA et al, 2003). **Otro ensayo controlado y aleatorizado en 124 residentes de un asilo (edad promedio, 89 años) encontró que aquellos que consumían 800 UI/día de vitamina D suplementaria tenían una tasa de caída un 72% más baja que aquellos que tomaban un placebo** (Broe KE et al, 2007).

Aunque la osteoporosis es una enfermedad multifactorial, la insuficiencia de vitamina D puede ser un factor contribuyente importante. Una encuesta multinacional (18 países diferentes con latitudes en un rango entre los 64 grados norte y 38 grados sur) de más de 2,600 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, reveló que el 64% de los sujetos tenían niveles de 25-hidroxivitamina D menores a 75 nmol/l (30 ng/ml) (Nesby-O'Dell S et al, 2002). Sin la suficiente vitamina D proveniente de la exposición solar o ingesta recomendada, la absorción intestinal de calcio no puede ser la máxima. Esto provoca la secreción de PTH por las glándulas paratiroides; la PTH elevada resulta en resorción ósea incrementada, la que podría conducir a una fractura osteoporótica (Lips P, 2001). Los resultados de la mayoría de los ensayos clínicos sugieren **que la suplementación con vitamina D puede disminuir la velocidad de pérdida de densidad ósea o disminuir el riesgo de fractura osteoporótica en hombres y mujeres con poca probabilidad de conseguir vitamina D suficiente. Los ensayos clínicos generalmente han encontrado que la vitamina D2 (ergocalciferol) no es efectiva en la prevención de fracturas (Houghton LA et al, 2006), sino la D3 (colecalciferol).** Un estudio de cohorte prospectivo que siguió a más de 72.000 mujeres postmenopáusicas en los EE.UU. por 18 años, encontró que aquellas que consumían al menos 600 UI/día de vitamina D desde la dieta y suplementos, tenían un riesgo un 37% más bajo de fractura osteoporótica de cadera que las mujeres que consumían menos de 140 UI/día de vitamina D (Feskanich D et al, 2003). Adicionalmente, resultados recientes del ensayo Women's Health Initiative en 36.282 mujeres postmenopáusicas mostró que la suplementación diaria con 400 UI de vitamina D3, en combinación con 1.000 mg de calcio, no redujo significativamente el riesgo de fractura de cadera comparado con un placebo (Jackson RD et al, 2006). **En términos generales, la evidencia actual sugiere que los suplementos de vitamina D3 de al menos 800 UI/día, podrían ser útiles en la reducción de las tasas de pérdida ósea y de fracturas en ancianos. Para que la suplementación con vitamina D sea efectiva en la preservación de la salud ósea, debiera consumirse también suficiente calcio en la dieta (1.000 a 1.200 mg/día).**

Inmunidad

La vitamina D en la forma de 1,25-dihidroxivitamina D es un potente modulador del sistema inmune. El receptor de vitamina D (RVD) se expresa en la mayoría de las células del sistema inmune, incluyendo células T y células presentadoras de antígeno, como células dendríticas y macrófagos (Lin R et al, 2004). Bajo ciertas circunstancias, los macrófagos tam-

bién producen la enzima 25-hidroxivitamina D3-1-hidroxilasa que convierta a la 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D (Hayes CE et al, 2003). Existe evidencia científica considerable de que la 1,25-dihidroxivitamina D tiene una variedad de efectos sobre la función del sistema inmune, los que podrían mejorar la inmunidad innata e inhibir el desarrollo de autoinmunidad (Griffin MD et al, 2003).

Secreción de insulina

El RVD se expresa en las células secretoras de insulina del páncreas, y resultados de estudios en animales sugieren que la 1,25-dihidroxivitamina D juega un papel en la secreción de insulina bajo condiciones de demanda de insulina aumentada (Zeit U et al, 2003). La escasa información en humanos sugiere que los niveles insuficientes de vitamina D podrían tener un efecto adverso sobre la secreción de insulina y la tolerancia a la glucosa en la diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina: DMNDI) (Inomata S et al, 1986; Orwoll E et al, 1994; Borissova AM et al, 2003).

Regulación de la presión sanguínea e Hipertensión arterial

El sistema renina-angiotensina juega un papel importante en la regulación de la presión sanguínea. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) cataliza el clivaje de la angiotensina I para formar angiotensina II, un péptido que puede incrementar la presión sanguínea al inducir la constricción de pequeñas arterias e incrementar la retención de sodio y agua. La tasa de síntesis de angiotensina II es dependiente de renina. Investigación en ratones revelan como disminuye la expresión del gen que codifica para renina a través de su interacción con el RVD (Li YC et al, 2003). **Niveles adecuados de vitamina D podrían ser importantes para disminuir el riesgo de presión sanguínea alta. Un ensayo clínico controlado en 18 hombres y mujeres hipertensos residentes en los Países Bajos, encontró que la exposición a radiación UVB tres veces a la semana por seis semanas durante el invierno, incrementó los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D y redujo significativamente las mediciones ambulatorias cada 24 horas de presión sanguínea diastólica y sistólica en un promedio de 6 mm de Hg** (Krause R et al, 1998). En ensayos controlados y aleatorizados de suplementación con vitamina D, una combinación de 1.600 UI/día de vitamina D y 800 mg/día de calcio por ocho semanas, redujo significativamente la presión sanguínea sistólica en mujeres ancianas en un 9%, en comparación al calcio por sí sólo (Pfeifer M et al, 2001), pero la suplementación diaria con 400 UI de vitamina D o una dosis única de 100.000 UI de vitamina D no disminuyó significativamente la presión sanguínea en hombres y mujeres ancianos en un periodo de 2 meses (Pan WH et al, 1993; Scragg R et al, 1995).

Enfermedades autoinmunes

La diabetes mellitus dependiente de insulina (DMDI; diabetes mellitus tipo 1), la esclerosis múltiple (EM), y la artritis reumatoide (AR) son ejemplos de enfermedades autoinmunes. Las respuestas autoinmunes son mediadas por células inmunes denominadas células T. **Se ha encontrado que la forma biológicamente activa de la vitamina D, la 1,25-dihidroxivitamina D, modula las respuestas de las células T, de manera tal que la respuesta inmune disminuye.** Estudios epidemiológicos han encontrado que la prevalencia de DMADI, EM, y AR aumenta a medida que aumenta la latitud, sugiriendo que una exposición más baja a radiación UVB y las disminuciones asociadas a la síntesis de vitamina D endógena podrían jugar un papel en estas enfermedades. **Los resultados de varios estudios de cohorte prospectivos sugieren también que la ingesta adecuada de vitamina D podría posiblemente disminuir el riesgo de enfermedades autoinmunes. Un estudio de cohorte prospectivo de niños nacidos en Finlandia durante el año 1966 y seguidos por treinta años, encontró que aquellos que recibieron vitamina D suplementaria durante el primer año de vida tenían un riesgo significativamente más bajo de desarrollar DMADI, mientras que en los niños con sospecha de sufrir de raquitismo (deficiencia severa de vitamina D) durante el primer año de vida, tenían un riesgo significativamente más alto de padecer DMADI (Hypponen E et al, 2001). La deficiencia de vitamina D también se ha implicado en EM. Un estudio de caso y control reciente en personal militar Estadounidense, incluyendo 257 casos de EM diagnosticados, encontró que los sujetos blancos en el quintil más alto de 25-hidroxivitamina D plasmática (>99,1 nmol/día) tenían un riesgo un 62% más bajo de padecer EM (Munger KL et al, 2006). En dos grandes cohortes de mujeres de los EE.UU., seguidas por al menos 10 años, se asoció el uso de un suplemento de**

vitamina D con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar EM (Munger KL et al, 2004). De forma similar, las mujeres postmenopáusicas con las ingestas de vitamina D totales más altas se encontraban en un riesgo significativamente más bajo de sufrir AR después de 11 años de seguimiento que aquellas con las ingestas más bajas (Merlino LA et al, 2004). **Así, tanto la evidencia de estudios en modelos animales como de estudios epidemiológicos en humanos sugiere que mantener niveles de vitamina D suficientes posiblemente podría ayudar a disminuir el riesgo de varias enfermedades autoinmunes.**

Diferenciación celular. Cáncer

La proliferación celular es esencial para el crecimiento y la curación de heridas, la proliferación descontrolada de células con ciertas mutaciones podría llevar a enfermedades como el cáncer. **La forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D, inhibe la proliferación y estimula la diferenciación de las células** (Holick MF, 2004). **Se ha encontrado que muchos tumores malignos contienen receptores de vitamina D (RVD), incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel (melanoma), colon, y hueso. Se ha encontrado que las formas biológicamente activas de la vitamina D, como la 1,25-dihidroxitamina D y sus análogas, inducen la diferenciación celular y/o inhiben la proliferación de una serie de tipos celulares cancerígenos y no cancerígenos mantenidos en cultivo celular** (Blutt SE et al, 1999). **Resultados de algunos, no de todos, los estudios epidemiológicos en humanos, sugieren que la vitamina D podría proteger contra diversos cánceres.**

La distribución geográfica de la mortalidad del cáncer colorrectal se asemeja a la distribución geográfica histórica del raquitismo (Garland CF et al, 1999), aportando evidencia circunstancial de que la exposición reducida a luz solar y un estado nutricional de la vitamina D disminuido podrían estar relacionados con un riesgo aumentado de cáncer de colon. **Hay estudios que han reportado como ingestas de vitamina D y niveles plasmáticos de 25-hidroxitamina D más altos, se asocian con reducciones en el riesgo de cáncer colorrectal (Ver diapositiva nº 130).** Un estudio de cinco años de más de 120.000 personas encontró que los hombres con las ingestas más altas de vitamina D tenían un riesgo de cáncer colorrectal que era un 29% más bajo que el de los hombres con las ingestas más bajas de vitamina D (McCullough ML et al, 2003). En este estudio la ingesta de vitamina D no se asoció significativamente con el riesgo de cáncer colorrectal en mujeres. El nivel plasmático de 25-hidroxitamina D, que refleja la ingesta y la síntesis de vitamina D, se asoció inversamente con el riesgo de pólipos colorrectales potencialmente precancerosos (Peters U et al, 2001), e índices de proliferación de células epiteliales colónicas, dos biomarcadores para el riesgo de cáncer colorrectal (Holt PR et al, 2002). Más recientemente, un análisis de casos y controles de la cohorte del Estudio de Salud de las Enfermeras reportó que los niveles plasmáticos de 25-hidroxitamina D se asociaron inversamente con el cáncer colorrectal (Feskanich D et al, 2004). **De hecho, un análisis de dosis-respuesta reciente estimó que 1.000 UI de vitamina D oral a diario reducirían el riesgo personal de cáncer colorrectal en 50% (Gorham ED et al, 2005).**

Aunque la mortalidad del cáncer de mama sigue una distribución geográfica similar a la del cáncer de colon (Garland CF et al, 1999; Grant WB 2002), **la evidencia directa de una asociación entre el estado nutricional de la vitamina D y el cáncer de mama es escasa.** Un estudio prospectivo de mujeres que participaron en la primera Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional (ENSEN I), encontró que varias medidas de exposición a la luz solar y de ingesta de vitamina D se asociaron con un riesgo reducido de cáncer de mama 20 años después (Shin MH et al, 2002). Más recientemente, un estudio de 16 años de más de 88.000 mujeres encontró que ingestas de vitamina D más altas se asociaron con un riesgo de cáncer de mama significativamente más bajo en mujeres premenopáusicas, aunque no en mujeres postmenopáusicas (John EM et al, 1999). En otros estudios se demostró que en un nivel de 25-hidroxitamina D de 52 ng/ml (130 nmol/l) se experimentó un riesgo un 50% más bajo de desarrollar cáncer de mama comparadas con mujeres con niveles de 25-hidroxitamina D menores a 13 ng/ml (32,5 nmol/l) (Garland CF et al, 2007). Para obtener un nivel de 25-hidroxitamina D de 52 ng/ml, se necesitaría consumir diariamente cerca de 4.000 UI de vitamina D3, o 2.000 UI diarias de vitamina D3 junto a una muy moderada exposición al sol (Garland CF et al, 2007). **El actual nivel máximo de ingesta tolerable (NM) para adultos, establecido por la Junta de Nutrición y Alimentos del Instituto de Medicina de EE.UU. es de 4.000 UI/día.**

Estudios epidemiológicos muestran correlaciones entre los factores de riesgo del cáncer de próstata y las condiciones que pueden resultar en niveles de vitamina D disminuidos (Blutt

SE et al, 1999). La edad avanzada se asocia con un riesgo aumentado de cáncer de próstata, así como también con la exposición sol disminuido y la capacidad disminuida para sintetizar vitamina D. **Geográficamente, la mortalidad del cáncer de próstata se asocia inversamente con la disponibilidad de luz solar. Para algunos autores, la idea de aumentar los niveles de 25-hidroxitamina D podría ser útil en la prevención del cáncer de próstata** (Young MV et al, 2004). **Un estudio prospectivo de hombres Finlandeses encontró que niveles plasmáticos bajos de 25-hidroxitamina D se asociaban con el desarrollo más temprano y más agresivo de cáncer de próstata** (Ahonen MH et al, 2000). Otro estudio prospectivo de hombres de Finlandia, Noruega y Suecia encontró una relación en forma de U entre los niveles plasmáticos de 25-hidroxitamina D y el riesgo de cáncer de próstata. **En este estudio, las concentraciones plasmáticas de 25-hidroxitamina D de 19 ng/ml o más bajas y 80 ng/ml o más altas, se asociaron con un riesgo más alto de cáncer de próstata** (Tuohimaa P et al, 2004). En consecuencia, es necesaria mayor investigación para determinar la naturaleza de la relación entre el estado nutricional de la vitamina D y el riesgo de cáncer de próstata.

Es fundamental completar la Vitamina D con la Vitamina K2 a efectos de establecer una sinergia respecto al metabolismo cálcico.

Vitamina K

La vitamina K en realidad es un grupo de vitaminas solubles en grasa. Todos los miembros del grupo de la vitamina K, comparten un anillo metilado de naftoquinona en su estructura. Los dos principales son la vitamina K1 y la K2, de las cuales la que recibe mayor atención es la **vitamina K1, que se encuentra en vegetales de hoja verde y que es fácil de obtener por medio de la alimentación**. Esta falta de distinción ha creado mucha confusión y es una de las razones por las que la vitamina K2 ha sido ignorada durante tanto tiempo.

Nuestro esqueleto está formado principalmente por calcio, que es captado por los huesos a través de las proteínas responsables de atrapar el calcio extracelular y fijarlo en el hueso, la osteocalcina y la proteína GLA. A su vez, estas proteínas dependen de la Vitamina K2.

Por ello, una alternativa para mantener una buena salud ósea es tomar suficiente vitamina K2, en su forma natural Menaquinona7 (MK-7). A diferencia de la vitamina K1 que nos encontramos habitualmente en los alimentos, la vitamina K2 tiene una biodisponibilidad y una actividad biológica mucho más alta que permite ser rápidamente captada por las células del tejido óseo.

La vitamina D facilita la absorción del calcio de los alimentos, mientras que la vitamina K (MK-7) facilita la incorporación del calcio en los huesos. Ambas vitaminas funcionan para conservar los huesos fuertes. **Se ha demostrado que una ingesta adecuada de vitamina K2 influye positivamente sobre el sistema cardiovascular.** Tradicionalmente se ha creído que la calcificación vascular es un proceso irreversible y un resultado del envejecimiento. Sin embargo, ahora se sabe que la acumulación de calcio es un proceso regulado activamente por la proteína GLA de la Matriz dependiente de **vitamina K (MGP), el inhibidor más potente de la calcificación vascular hasta ahora conocido, que participa activamente en el reciclaje de calcio.**

Existen tres tipos de vitamina K:

- 1) **La Vitamina K1 o fitoquinona**, que se encuentra de forma natural en las plantas, en especial en los vegetales de hoja verde: **(Ver diapositiva nº 131).** La vitamina K1 va directamente al hígado y le **ayuda a mantener una coagulación sanguínea saludable.**
- 2) **La Vitamina K2, también conocida como menaquinona, es producida por las bacterias que se encuentran en el tracto gastrointestinal. La vitamina K2 va directamente a las paredes de los vasos sanguíneos y tejidos blandos ayudando a movilizar los depósitos cálcicos moviendo el calcio a los huesos y dientes: “Huesos fuertes y arterias sanas”. (Ver diapositiva nº 132).**
- 3) **La Vitamina K3 o menadiona, es una forma sintética no recomendable por sus efectos tóxicos.**

La Vitamina K2 puede dividirse en dos categorías adicionales, llamadas:

- MK-4 (menaquinona-4), una forma de cadena corta de vitamina K2 que se encuentra en la mantequilla, las yemas de huevo y los alimentos de origen animal.
- **Existe una gran variedad de formas de cadenas largas pero la más común es la MK-7. Cuando se consuman suplementos de K2, tienen que ser de menaquinona-7 (obtenida**

de fermentación de ciertas legumbres), porque los que contienen la cadena corta-4, no son naturales, sino también sintéticos como la Vitamina K3. La forma de cadena larga, la MK-7, se desarrolla en los procesos de fermentación, lo cual ofrece una serie de ventajas de salud: **Se mantiene en el organismo durante más tiempo, teniendo una vida media más larga, lo que significa que puede tomarse una sola vez al día. Se encuentra en los alimentos fermentados, como en el Natto japonés (1.103 microgramos por 100 gramos) o vegetales fermentados utilizando un cultivo de inicio de bacterias que producen vitamina K2 (500 microgramos por porción), hígado de oca (369 microgramos por 100 gramos), quesos de Gouda y Brie (75 microgramos por onza “una onza es igual a 28,35 gramos”), yema de huevo y en menor cantidad ya en carnes o pescados (Ver diapositiva nº 133). Aconsejable asociar su consumo al de la propia Vitamina D3.** Hay que considerar no obstante, que no todas las bacterias producen vitamina K2. Por ejemplo, la mayoría de los yogurts casi no contienen vitamina K2. Ciertos tipos de quesos, como los comentados, son muy ricos en K2 pero otros no. Realmente depende de la bacteria específicamente. No se puede asumir en definitiva que todos los alimentos fermentados sean ricos en K2, ya que algunos alimentos fermentados son muy ricos en K2, como el ya comentado Natto. Otros como el miso y el tempeh no son ricos en vitamina K2.

Las cantidades óptimas de vitamina K2 aún se encuentran bajo investigación, pero parece probable que de 180 a 200 microgramos de vitamina D es suficiente para activar las proteínas dependientes de vitamina K2 para lograr transportar el calcio a las áreas adecuadas y eliminarlos de las áreas en las que no debería estar. En el tipo de alimentación actual, sobre todo en la Sociedad Norteamericana, el consumo de alimentos ricos en K2, se considera que es de un 10% o menos, no lo suficiente para poder optimizar la densidad ósea y mejorar la salud del corazón. Cerca del 80% de los estadounidenses no obtiene las cantidades necesarias para activar las proteínas dependientes de vitamina K2 de su alimentación, que es similar a la tasa de deficiencia de vitamina D. **La vitamina K2 es una vitamina extraordinaria, que le protege contra dos de las principales causas de hospitalización y fallecimiento: a) el riesgo de enfermedad cardíaca (cardiopatía hipertensiva, infarto y accidente cerebro vascular) (Gelejinse JM et al, 2004), y b) el riesgo de fracturas por osteoporosis.** De hecho, la vitamina K2 actúa como un guía acompañante del calcio en el organismo. **Una deficiencia de Vitamina K2 produce una calcificación inapropiada de tejidos, desde espolones del calcáneo, hasta cálculos renales y calcificaciones arteriales para la formación de placas cada vez más rígidas, con endurecimiento de las arterias (arterioesclerosis) incrementándose el riesgo de sufrir un accidente vascular que ocluya completamente la luz de las arterias, provocando secundariamente un infarto o un ictus.** Otros estudios han demostrado que la vitamina K2 lucha contra la inflamación crónica y las enfermedades que se le asocian: artrosis, diabetes, alzhéimer (Shea MK, 2007). **La Vitamina K2 se erige también como protector del cáncer, ya que controla las proteínas que controlan el crecimiento celular. Unas recientes investigaciones indican que la vitamina K2 sería también un potente agente contra el cáncer, al regular la expresión de los genes.** El estudio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) publicado en el American Journal of Clinical Nutrition indicó, en 2010, que un consumo de vitamina K2 reduce el riesgo de cáncer en un 14% y el de mortalidad por cáncer en un 28%. (Nimptsch K et al, 2010). **También al parecer, según investigaciones la Vitamina K2 tiene el potencial de mejorar la actividad, además de la osteoporosis en las personas con artritis reumatoide** (Ebina K et al, 2012). Otro artículo publicado en la revista Science, encontró que la vitamina K2 trabaja como transportador de electrones mitocondriales, por lo tanto ayuda en el mantenimiento de la producción de ATP en la disfunción mitocondrial, como la que se presenta en la enfermedad del Parkinson. (Vos M et al, 2012).

Dada la íntima colaboración existente entre la Vitamina D3 y la K2, de tal forma que si administramos la vitamina D3 aumentan también las necesidades de la Vitamina K2, es por lo que en la actualidad, se suelen asociar en los suplementos ambas conjuntamente. **Al administrar la Vitamina K2 conjuntamente se reduce significativamente la posible toxicidad de la Vitamina D utilizada en megadosis.** Aunque la relación ideal u óptima entre la vitamina D3 y la vitamina K2 aún no ha sido descubierta, algunos autores sugieren que por cada 1.000 UI de vitamina D que se tome, se debería tomar cerca de 100 microgramos de K2 y posiblemente hasta unos 150 a 200 microgramos (mcg), (0,1 a 0,2 mg). **La Vitamina K2 (MK-7) no tiene toxicidad, no habiéndose demostrado efectos tóxicos en la literatura médica.** Diferentes estudios corroboran la ventaja de asociación de la Vitamina K2 con la Vitamina D3: En un estudio clínico controlado,

172 mujeres aquejadas de **osteoporosis** recibieron a diario y de manera aleatoria vitamina K2 (45 µg/día), vitamina D3, ambas o un placebo durante 24 meses. **La combinación de las vitaminas K2 y D3 se demostró más eficaz que cada una de ellas por separado** (Ushiroyama T et al, 2002). Y estos resultados fueron confirmados por otro estudio en el que 92 mujeres menopáusicas con edades comprendidas entre los 55 y los 81 años se repartieron de forma aleatoria en cuatro grupos para recibir a diario vitamina K2 (45 µg), vitamina D (0,75 µg), una combinación de ambas o lactato de calcio (2 g). **La densidad mineral ósea de los dos grupos de vitamina K2 y vitamina D aumentó en relación con la del grupo con calcio al cabo de dos años, mientras que el tratamiento combinado actuaba en sinergia y generaba un aumento significativo de la densidad mineral ósea** (Iwamoto I et al, 2003). **Dado que tanto la Vitamina D como la K2 son liposolubles, es conveniente tomarlas junto a las comidas.**

No hay que olvidar de mantener un equilibrio entre el consumo de Vitamina D3, K2 y el consumo de Calcio y Magnesio. Para ello hay que aportar también fuentes alimenticias de estos elementos.

Durante el embarazo es muy recomendable consumirla, sobre todo durante el tercer trimestre y durante la lactancia, ya que los niveles de la mayoría de las mujeres tienden a bajar en ese período. La vitamina K2 desempeña también un **papel importante en el niño para el desarrollo de los dientes primarios y luego de adulto**, para el desarrollo de la cara, de una forma facial sana y de los huesos, para prevención de las caries y en la adolescencia para que el esqueleto crezca. **Dado que la vitamina K2 no tiene problemas de toxicidad, podría ser prudente duplicar o triplicar su consumo durante el embarazo.**

Para algunos autores, el consumo de leche y el calcio, sin vitamina K2 aumentaría el riesgo cardiovascular y el de fracturas. Dos estudios publicados en el British Medical Journal aseverarían este postulado:

- a) los productos lácteos aumentan el riesgo de fracturas, estudio llevado a cabo en más de 15.000 mujeres (Michaëlsson K et al, 2014);
- b) las personas que toman un complemento alimenticio de calcio tienen un mayor riesgo de accidente cardíaco, estudio llevado a cabo en 20.000 personas (Bolland MJ et al, 2010). Todo esto explicaría que tantas personas mayores padezcan a la vez una osteoporosis severa que condiciona fracturas de cadera o de muñeca y a la vez un exceso de calcio en las arterias, lo que contribuye a tener accidentes cerebro-vasculares e infartos (Instituto Nacional de Estadística 2013). **Varios estudios han demostrado también que las mujeres que padecen osteoporosis tras la menopausia tienen también mayor riesgo de padecer arteriosclerosis, lo que no sucede por casualidad** (Barengolts EI et al, 1998).

En Japón, donde se consume mucha Vitamina K2, gracias al Natto, una especie de soja fermentada con una bacteria muy especial, la *Bacillus subtilis natto* (Department of Geriatric Medicine, University of Tokyo, Nutrition2001), la población de edad avanzada presenta una gran solidez de huesos y una débil incidencia de enfermedades cardíacas. **45 microgramos al día reducen el riesgo de fractura en columna vertebral que se divide por 10** (Iwamoto J et al, 2003) **y el riesgo cardíaco es un 57% inferior** (Geleijnse et al, 2004).

Vitamina E

El término vitamina E describe a una familia de ocho antioxidantes: cuatro tocoferoles (α -, β -, γ -, y δ -) y cuatro tocotrienoles (α -, β -, γ -, y δ -). El α -tocoferol es la única forma de vitamina E mantenida activamente en el cuerpo humano; por lo tanto, es la forma de vitamina E que se encuentra en las cantidades más grandes en sangre y tejidos (Traber MG, 1999) y la que tiene la mayor importancia nutricional. Esta es también la única forma que cumple con la Ingesta Diaria Recomendada (IDR) para vitamina E.

La función principal del α -tocoferol en seres humanos parece ser la de un antioxidante. Las grasas, parte integral de todas las membranas celulares, son vulnerables a la destrucción por oxidación a través de radicales libres. La vitamina liposoluble α -tocoferol, es excepcionalmente apropiada para interceptar radicales libres y así prevenir una reacción en cadena de destrucción lipídica. Además de mantener la integridad de las membranas celulares en todo el cuerpo, el α -tocoferol también protege de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) involucradas en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Cuando una molécula de α -tocoferol neutraliza un radical libre, se altera de tal forma que su capacidad antioxidante se

pierde. Sin embargo, otros antioxidantes, como la vitamina C, son capaces de regenerar la capacidad antioxidante del α -tocoferol (Traber MG et al, 2006; Bruno RS et al, 2006). Existen otras funciones del α -tocoferol como son las de inhibir la actividad de la proteína Kinasa C, una molécula de señalización celular importante; afectar a la expresión y actividad de moléculas y enzimas en células inmunes e inflamatorias, inhibiendo también la agregación de plaquetas y aumentar la vasodilatación (National Academy Press 2000; Traber MG, 2001).

La forma isomérica del α -tocoferol encontrada en los alimentos es el RRR- α -tocoferol (denominado también como "natural" o d- α -tocoferol). El α -tocoferol sintético, que se etiqueta como all-rac o dl- α -tocoferol, tiene sólo la mitad de la actividad biológica del RRR- α -tocoferol. A menudo los alimentos fortificados con vitamina E contienen α -tocoferol sintético. Las cantidades de α -tocoferol se expresan tanto en unidades internacionales (UI) como en miligramos (mg). Hoy día hay cuestionamiento sobre el valor γ -tocoferol para el organismo. En un estudio prospectivo, niveles incrementados de γ -tocoferol plasmático se asociaron con un riesgo significativamente reducido de desarrollar cáncer prostático. En este estudio, los niveles incrementados de α -tocoferol plasmático y de selenio en las uñas de los dedos de los pies, eran protectores contra el desarrollo de cáncer prostático sólo cuando los niveles de γ -tocoferol también eran altos (Helzlsouer KJ et al, 2000). Estos hallazgos limitados, junto al hecho de que la suplementación con α -tocoferol disminuye los niveles de γ -tocoferol en la sangre, han llevado a algunos científicos a pedir investigación adicional sobre los efectos del γ -tocoferol dietético y suplementario sobre la salud (Jiang Q et al, 2001).

Entre 1988 y 1994, la Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional (ENSEN III) examinó la ingesta recomendada y los niveles sanguíneos de α -tocoferol en 16.295 adultos (sobre 18 años). Se encontró que el 27% de los participantes blancos, 41% de los Afro Americanos, 28% de los Mexicano Americanos, y 32% de los otros participantes tenían niveles sanguíneos de α -tocoferol menores a 20 micromoles/litro. Se eligió este valor de corte debido a que bajo este nivel la literatura señala un riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares (Ford ES et al, 1999). Información más reciente de la ENSEN 2003-2006 indica que la ingesta recomendada promedio de $\pm$ tocoferol alimenticio (incluidas fuentes enriquecidas y fortificadas) entre los Americanos mayores de 2 años, es de 6,9 mg/día. Esta ingesta está muy por debajo de la **actual recomendación de 15 mg/día (22,5 UI), (véase IDR)**. De hecho, a este nivel de ingesta recomendada, más del 90% de los Americanos no cumple con las recomendaciones dietéticas diarias para vitamina E (Fulgoni VL et al, 2011). **En Europa (España) el CDR es de 12 mg/día**. Por lo tanto, el Instituto Linus Pauling recomienda que los adultos generalmente sanos (con edades de 19 años de edad y mayores) tomen un suplemento multivitamina/mineral diario, que contenga **30 UI de vitamina E sintética, o 90% de la IDR. No hay evidencia concluyente de que la suplementación con dosis altas de vitamina E disminuya el riesgo de enfermedades crónicas, y unos pocos estudios han reportado efectos dañinos en algunas subpoblaciones.**

Ponemos seguidamente y como ejemplos las equivalencias entre Unidades Internacionales y miligramos de Alfa tocoferol, tanto sintético como natural: **100 Unidades de Alfa tocoferol sintético equivalen a 45 mg; mientras que de alfa tocoferol natural son 67 mg. Es más bio-disponible la forma natural, aunque tanto en los suplementos como en los alimentos enriquecidos se utiliza el sintético. Se han hecho advertencias de no utilizar dosis milenarias de Alfa Tocoferol sintético, por sus posibles efectos de interacciones con medicamentos y posibles riesgos hemorrágicos.** La Junta de Nutrición y Alimentos del Instituto de Medicina estableció un nivel máximo de ingesta tolerable (NM) para los suplementos de α -tocoferol basado en la prevención de hemorragias. **La Junta consideró que 1.000 mg/día de α -tocoferol en cualquier forma (equivalentes a 1.500 UI/día de RRR- α -tocoferol o a 1.100 UI/día de all-rac- α -tocoferol) sería la dosis más alta con poca probabilidad de resultar en una hemorragia en casi todos los adultos** (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine National Academic Press 2000). **Algunos médicos recomiendan discontinuar la suplementación de vitamina E en dosis altas un mes antes de una cirugía electiva, para disminuir el riesgo de hemorragia.** El uso de suplementos de vitamina E podría incrementar el riesgo de sangrado en individuos que toman drogas anticoagulantes, como warfarina; drogas antiplaquetarias, como clopidrogel y dipiridamol; y drogas anti-inflamatorias no esteroideas (Aines), incluyendo aspirina, ibuprofeno, y otros. También, los individuos deficientes en vitamina K no deberían tomar suplementos de α -tocoferol sin supervisión médica cercana, debido al riesgo aumentado de hemorragia (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine National Academic Press 2000).

Los infantes prematuros parecen ser especialmente vulnerables a los efectos adversos de la suplementación con α -tocoferol, la que debiera usarse solamente bajo supervisión controlada de un pediatra Hendler SS et al, 2001). En un estudio se encontró que la suplementación con 400 UI/día de vitamina E acelera la progresión de retinitis pigmentosa no asociada con deficiencia de vitamina E (Berson EL et al, 1993).

Algunos autores han advertido que la utilización de dosis generosas en suplementos de Vitamina E, podrían estar relacionadas con un aumento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular o mortalidad general. Un meta-análisis que combinó los resultados de 19 ensayos clínicos de suplementación con vitamina E para varias enfermedades, incluyendo enfermedad cardíaca, falla renal terminal, y enfermedad de Alzheimer, reportó que los adultos que tomaron suplementos de 400 UI/día o más eran un 6% más propensos a morir por cualquier causa que aquellos que no tomaron suplementos de vitamina E (Miller ER et al, 2005). Sin embargo, un análisis posterior más detallado del riesgo según dosis de vitamina E, y ajustado para otros suplementos de vitaminas y minerales, reveló que riesgo de muerte incrementado era estadísticamente significativo sólo a dosis de 2.000 UI/día, que son más altas que el NM para adultos. Adicionalmente, otros tres meta-análisis que combinaron los resultados de ensayos controlados aleatorizados, diseñados para evaluar la eficacia de la suplementación con vitamina E en la prevención o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, no encontraron evidencia de que la suplementación con vitamina E de hasta 800 UI/día, incrementara o disminuyera significativamente la mortalidad por enfermedades cardiovasculares o la mortalidad general (Shelke PG et al, 2004; Eidelman RS et al, 2004; Abner EL et al, 2011). Además, un meta-análisis más reciente de 57 ensayos controlados aleatorizados encontró que la suplementación con vitamina E, en dosis de hasta 5.500 UI/día, no tenía efecto sobre la mortalidad general Vivekananthan DP et al, 2003). Más aún, un meta-análisis de 68 ensayos aleatorizados encontró que la vitamina E suplementaria, por sí sola o en combinación con otros suplementos antioxidantes, no alteró significativamente el riesgo de mortalidad general (Bjelakovic G et al, 2007).

Una serie de medicamentos podría disminuir la absorción de vitamina E, incluyendo colestiramina, colestipol, isoniazida, aceite mineral, orlistat, sucralfato. Las drogas anticonvulsivantes, como fenobarbital, fenitoína, o carbamazepina, podrían disminuir los niveles plasmáticos de vitamina E (Hendler SS et al, 2001).

Deficiencia

Se ha observado deficiencia de vitamina E en individuos con malnutrición severa, defectos genéticos como la abetalipoproteinemia que dificulta la absorción de las grasas y vitaminas liposolubles, y en los síndromes de malabsorción de grasas. Por ejemplo, los niños con fibrosis quística o con enfermedad colestásica del hígado, que tienen deteriorada la capacidad de absorber la grasa dietética y por lo tanto, las vitaminas liposolubles, podrían desarrollar una deficiencia de vitamina E sintomática. La deficiencia severa de vitamina E resulta principalmente en síntomas neurológicos, incluyendo balance y coordinación deteriorados (ataxia), daño a los nervios sensitivos (neuropatía periférica), debilidad muscular (miopatía), y daño a la retina del ojo (retinopatía pigmentaria). Por esta razón, la gente que desarrolla neuropatía periférica, ataxia, o retinitis pigmentosa debiera ser examinada por deficiencia de vitamina E (Traber MG. Vitamin, 2006). El sistema nervioso en desarrollo parece ser especialmente vulnerable a la deficiencia de vitamina E. Aunque la deficiencia de vitamina E verdadera es rara, las ingestas marginales de vitamina E en los EE.UU. son relativamente comunes.

La diapositiva nº 134, nos muestra las fuentes de la Vitamina E: Aceites de germen de trigo, maíz, soja. Semillas de girasol, almendras, pimentón y pimienta roja, cacahuets, albaricoques secos, hierbas secas (albahaca, orégano) aceitunas, espinacas, avellanas, pistachos, piñones, brócoli, kiwis, ñame. Así mismo resume sus acciones: Mejora la función inmunológica y la cicatrización de las mucosas; Antioxidante, que protege de la oxidación a los ácidos grasos poliinsaturados y a las proteínas ricas en radicales con azufre presentes en las membranas celulares, impidiendo la formación de productos tóxicos por lo que ayudan a estabilizar la estructura de las membranas de los tejidos; Util para combatir el envejecimiento celular prematuro ocasionado por la oxidación y para prevenir las enfermedades crónicas.

La diapositiva nº 135, nos muestra la riqueza en alfa y gamma tocoferol de diferentes aceites y alimentos. Destacamos los aceites de girasol y de cártamo como los más ricos en alfa tocoferol, y los de soja y de maíz en gamma tocoferol. Almendras y avellanas como muy ricas en alfa tocoferol. Maní tanto en alfa como en gama tocoferol. (Una onza es igual a 28,35 g).

► **La diapositiva nº 136, relaciona la Vitamina E con la circulación:** Causa vasodilatación; aumenta el riego sanguíneo; eficaz agente antitrombótico; reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares; aumenta la distancia de caminado en la claudicación intermitente.

► **La diapositiva nº 137, relaciona la vitamina con los lípidos:** Protege a la grasa de la oxidación; previene las placas de ateroma de colesterol; protege de la oxidación las membranas celulares; aumenta los valores del colesterol HDL; acción protectora sobre las vainas de mielina: Es de interés suplementar con Vitamina E los aceites poliinsaturados omega 3 y 6, y el monoinsaturado 9 (Aceite de oliva).

► **La diapositiva nº 138, muestra estudios de Prevención primaria y secundaria en Enfermedad Cardiovascular con el uso de la Vitamina E.** Únicamente en Prevención secundaria, se observaron menores eventos reincidentes y menos graves.

Prevención Primaria: Los resultados de al menos cinco grandes estudios basados en la observación sugieren que el consumo incrementado de vitamina E se asocia con un riesgo disminuido de infarto al miocardio o de muerte por enfermedades cardíacas, tanto en hombres como en mujeres. Cada ensayo era un estudio prospectivo que midió el consumo de vitamina E en personas presumiblemente sanas y que los siguió por un número de años, para determinar cuántos de ellos eran diagnosticados con o morían como resultado de una enfermedad cardíaca. En dos de los estudios, los individuos que consumían más de 7 mg/día de α -tocoferol en los alimentos eran aproximadamente sólo un 35% propensos a morir de una enfermedad cardíaca que aquellos que consumían menos de 3-5 mg/día de α -tocoferol (Knekt P et al, 1994; Kushi LH et al, 1996). **Otros dos estudios de gran tamaño observaron un riesgo significativamente reducido de enfermedad cardíaca sólo en hombres y mujeres que consumieron a diario al menos 100 UI de RRR- α -tocoferol suplementario (67 mg de RRR- α -tocoferol)** (Rimm EB et al, 1993; Stampfer MJ et al, 1993). Varios estudios han observado que los niveles de α -tocoferol en plasma o en eritrocitos se asocian inversamente con la presencia o con la severidad de aterosclerosis carotídea, detectada usando ultrasonografía (Cherubini A et al, Gale CR et al, 2001; McQuillan BM et al, 2001). Sin embargo, un estudio conducido en hombres sanos de mediana edad (nombre del estudio: PHS II) se observó que la suplementación con 400 UI de α -tocoferol sintético cada dos días por ocho años, no tuvo efecto significativo sobre el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (Sesso HD et al, 2008).

Prevención Secundaria: Los resultados son dispares: **Un estudio basado en la observación, en hombres que anteriormente se sometieron a cirugía de bypass de arteria coronaria, encontró que aquellos que tomaron diariamente al menos 100 UI de α -tocoferol suplementario (67 mg de RRR- α -tocoferol), tuvieron una reducción en la progresión de la aterosclerosis de arteria coronaria medida por angiografía, comparados con aquellos que tomaron menos de 100 UI/día de α -tocoferol** (Azen SP et al, 1996). **Un estudio de intervención aleatorizado y controlado con placebo en Gran Bretaña (el estudio CHAOS) encontró que la suplementación a pacientes de enfermedades cardíacas con 400 UI u 800 UI de α -tocoferol sintético (equivalentes a 180 mg o 360 mg de RRR- α -tocoferol) por un promedio de 18 meses, redujo dramáticamente en un 77% la ocurrencia de ataques cardíacos no fatales** (Stephens NG et al, 1996). Los pacientes en diálisis renal crónica se encuentran en un riesgo mucho mayor de morir de una enfermedad cardiovascular que la población general, y hay evidencia de que se encuentran también bajo estrés oxidativo aumentado. **La suplementación en pacientes de diálisis renal con 800 UI de α -tocoferol natural (536 mg de RRR- α -tocoferol) por un periodo promedio de 1,4 años, dio como resultado un riesgo significativamente reducido de ataque al corazón en comparación a un placebo.**

En contraste a lo dicho, otros estudios basados en la observación fallaron en encontrar reducciones significativas del riesgo con la suplementación con α -tocoferol en pacientes que ya habían tenido ataques al corazón previos (Rapola JM et al, 1997; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico, 1999; Yusuf S et al, 2000; Lonn E et al, 2005). De manera similar, otros dos estudios grandes en individuos con evidencia de enfermedad cardiovascular, suplementos diarios de 400 UI de α -tocoferol natural (equivalentes a 268 mg de RRR- α -tocoferol) o 300 mg de α -tocoferol sintético (equivalentes a 150 mg de RRR- α -tocoferol), no variaron significativamente el riesgo de un posterior ataque al corazón o de un accidente cerebrovascular (nombre de los estudios: HOPE y GISSI, respectivamente). Yusuf S et al, 2000; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico, 1999).

Diabetes mellitus

Se ha propuesto la suplementación con α -tocoferol en individuos con diabetes mellitus ya que la diabetes mellitus parece incrementar el estrés oxidativo, y debido a que las complicaciones cardiovasculares (ataque al corazón y accidente cerebrovascular) están entre las causas principales de muerte en diabéticos. Los estudios del efecto de la suplementación con α -tocoferol sobre el nivel de glucosa sanguínea han sido contradictorios: Algunos estudios han mostrado que la vitamina E suplementaria mejora la acción de la insulina y la disposición de glucosa en individuos diabéticos tipo 2 (Davi G et al, 1999) y en no diabéticos (Paolisso G et al, 1993; Paolisso G et al, 1994), mientras que otros estudios han informado de mejoras mínimas o ninguna mejora en el metabolismo de la glucosa en diabéticos tipo 2 (Reaven PD et al, 1995).

Un estudio reportó que suplementando a diabéticos tipo 1 sólo con 100 UI/día de α -tocoferol sintético (equivalentes a 45 mg de RRR- α -tocoferol) por un mes, mejoró significativamente los niveles de hemoglobina glicosilada y de triglicéridos (Jain SK et al, 1996). Este estudio también hizo notar mejoras no significativas en los niveles de glicemia luego de la suplementación con α -tocoferol (Meydani M, 2001).

Demencia

Adicionalmente, algunos estudios han documentado bajos niveles de vitamina E en el fluido cerebroespinal de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Kontush K et al, 2004). **Un estudio de intervención controlado con placebo de gran tamaño, en individuos con deterioro neurológico moderado encontró que la suplementación diaria con 2.000 UI de α -tocoferol sintético por dos años (equivalentes a 900 mg/día de RRR- α -tocoferol) retrasó significativamente la progresión de la demencia del Alzheimer (Sano M et al, 1997).** En contraste, un ensayo controlado con placebo en pacientes con deterioro cognitivo leve reportó que la misma dosis de vitamina E por un periodo de tres años, no retrasó la progresión de la enfermedad de Alzheimer (Petersen RC et al, 2005). En otros tipos de demencia no Alzheimer, la ingesta de vitamina E y vitamina C se asociaban con un riesgo significativamente reducido de demencia vascular y otros tipos de demencia, pero no con la demencia del Alzheimer (Masaki KH et al, 2000). **En resumen, son necesarios más estudios para determinar el papel de la suplementación con α -tocoferol en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia.**

Cataratas

Las cataratas parecen formarse por la oxidación de proteínas en la lente (cristalino) del ojo; dicha oxidación podría prevenirse con antioxidantes como el α -tocoferol. Numerosos estudios basados en la observación han examinado la asociación entre el consumo de vitamina E y la incidencia y severidad de las cataratas. **Los resultados de estos estudios son contradictorios: algunos reportan que una ingesta incrementada de vitamina E protege contra el desarrollo de cataratas, mientras que otros no reportan ninguna asociación (West AL et al, 2006).**

Función inmune

Se ha demostrado que el α -tocoferol mejora aspectos específicos de la respuesta inmune que parecen declinar con el envejecimiento de las personas. Por ejemplo, los adultos mayores que recibieron 200 mg/día de α -tocoferol sintético (equivalentes a 100 mg de RRR- α -tocoferol o a 150 UI de RRR- α -tocoferol) por varios meses, manifestaron una mayor formación de anticuerpos en respuesta a la vacunas de hepatitis B y tétanos (Meydani SN et al, 1997). **Un ensayo aleatorizado controlado con placebo, en adultos mayores residentes en un asilo, reportó que la suplementación diaria con 200 UI de α -tocoferol sintético (equivalentes a 90 mg de RRR- α -tocoferol) por un año, disminuyó significativamente el riesgo de contraer infecciones del tracto respiratorio superior, especialmente resfriado común, pero que no tuvo efecto sobre las infecciones del tracto respiratorio inferior (Meydani SN et al, 2004).** Es necesaria más investigación para determinar si la vitamina E suplementaria puede proteger a los adultos mayores contra el resfriado común u otras infecciones.

Cáncer

Se piensa que muchos tipos de cáncer son el resultado de daño oxidativo al ADN causado por radicales libres. La habilidad del α -tocoferol para neutralizar los radicales libres lo ha hecho objeto de una serie de estudios de prevención del cáncer. **Los estudios realizados a este**

respecto han sido dispares aunque predominando el no beneficio e incluso un ligero aumento del riesgo del cáncer en gente que consume los suplementos: Un estudio en una cohorte de 77.126 hombres y mujeres reportó que el uso de suplementos de vitamina E por un periodo de 10 años incrementó el riesgo de cáncer de pulmón en fumadores activos (Slatore CG et al, 2008). **Hasta la fecha, la mayoría de los ensayos clínicos ha encontrado que la suplementación con vitamina E no tiene efecto sobre el riesgo de varios cánceres.** Un estudio controlado con placebo y aleatorizado en 39.876 mujeres participantes en el Estudio de Salud de las Mujeres encontró que la suplementación con 600 UI de RRR- α -tocoferol (400 mg de RRR- α -tocoferol) cada dos días por 10 años no tenía efecto sobre la incidencia general de cáncer o sobre las muertes relacionadas con cáncer (Lee IM et al, 2005). Esta intervención con vitamina E tampoco afectó la incidencia de cánceres de tejido específicos, incluyendo cánceres de mama, pulmón y colon. **Adicionalmente, un meta-análisis de 12 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) publicados concluyó que la suplementación con vitamina E no se asociaba con la incidencia general de cáncer, con la mortalidad por cáncer, o con la mortalidad total** (Alkheizan A et al, 2007).

El efecto de la suplementación con vitamina E sobre el cáncer de próstata ha recibido particular atención en ECAs. Un estudio de intervención controlado con placebo diseñado para investigar el efecto de la suplementación con α -tocoferol sobre el desarrollo de cáncer pulmonar **observó una reducción del 34% en la incidencia de cáncer de próstata en fumadores que recibieron diariamente suplementos de 50 mg de α -tocoferol sintético (equivalentes a 25 mg de RRR- α -tocoferol) o 37,5 Unidades (Heinonen OP et al, 1998).** Un metaanálisis que combinó los resultados de este estudio con otros tres ECAs asoció el uso de suplementos de vitamina E con un riesgo un 15% más bajo de cáncer de próstata (Slatore CG et al, 2008). Sin embargo, otros estudios de intervención aleatorizados y controlados con placebo subsecuentes no encontraron ningún beneficio o daño potencial respecto al riesgo de cáncer de próstata en hombres sanos que consumieron suplementos de vitamina E. El Estudio de Salud de los Médicos (PHS II) siguió a 14.641 hombres sanos, de 50 años y mayores, que recibieron 400 UI de vitamina E sintética (equivalentes a 180 mg de RRR- α -tocoferol) cada dos días por ocho años. En estos hombres de mediana edad y mayores, la suplementación con vitamina E no tuvo efecto sobre el riesgo de cáncer de próstata o sobre el riesgo total de cáncer (Gaziano JM et al, 2009). Otro estudio de intervención aleatorizado y controlado con placebo de gran tamaño utilizó suplementación con α -tocoferol y selenio (nombre del estudio: SELECT), sólo o en combinación, en 35.533 hombres sanos de 50 años o más (Klein EA et al, 2001). Después de un promedio de 5,5 años de seguimiento en el SELECT, los participantes que tomaban sólo vitamina E (400 UI/día de all-rac- α -tocoferol) (533 mg de vitamina E sintética) tenían un riesgo más alto de cáncer de próstata, pero el incremento no era estadísticamente significativo (Lippman SM et al, 2009). Un análisis posterior (mediana de seguimiento de 7 años) luego de que el estudio se detuviera encontró que los hombres que habían tomado el suplemento de vitamina E tenían un riesgo estadísticamente significativo de cáncer de próstata, un 17% más alto comparado con el de los hombres que tomaron un placebo (Klein EA et al, 2011).

VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Vitamina C

Los seres humanos no poseen la capacidad enzimática de producir vitamina C, aunque afortunadamente es abundante en las fuentes alimentarias. La vitamina C puede absorberse como ácido ascórbico y como dehidroascórbico a nivel de mucosa bucal, estómago y yeyuno, luego es transportada vía vena porta hacia el hígado para luego ser conducida a los tejidos que la requieran. Se excreta por vía renal, por heces se elimina sólo la vitamina no absorbida. Es un potente antioxidante, actuando para disminuir el estrés oxidativo, así como un cofactor enzimático para la biosíntesis de importantes bioquímicos. La vitamina C es un componente muy importante de la matriz extracelular. Esta vitamina actúa como agente donador de electrones para 8 diferentes enzimas: **Tres enzimas participan en la hidroxilación del colágeno. Estas reacciones adicionan grupos hidroxilos a los aminoácidos prolina o lisina en la molécula de colágeno, con ello permiten que esta molécula asuma su estructura de triple hélice. De esta manera la vitamina C se convierte en un nutriente esencial para el desarrollo y mantenimiento de tejido de cicatrización, vasos sanguíneos, y cartilago. Dos enzimas son necesarias para la síntesis de Carnitina. Esta es necesaria para el transporte de ácidos grasos hacia la mitocondria para la generación de ATP.** Las tres enzimas remanentes tienen funciones en la biosíntesis de norepinefrina a partir de dopamina, a través de la enzima dopamina-beta-hidroxilasa. Otra enzima adiciona grupos amida a hormonas peptídicas, incrementando enormemente su estabilidad. Otra modula el metabolismo de la tirosina. **Otro aspecto importante de la vitamina C es que incrementa la absorción del hierro de fuentes vegetales. La vitamina C promueve el desarrollo del sistema inmune. Es indispensable para el buen desarrollo corporal en las épocas de crecimiento, así como para proteger las células del cerebro y de la médula espinal. Para personas con cálculos renales no se recomienda el consumo de suplementos de vitamina C o en altas dosis ya que pueden agravarse los síntomas de la dolencia; esto sucede porque la vitamina C se transforma en oxalato en el cuerpo humano, fomentando en esas personas propensas la litiasis renal por cálculos de oxálico.**

Los tejidos biológicos que acumulan más de 100 veces el nivel sanguíneo de vitamina C son las glándulas adrenales, pituitaria, timo, cuerpo lúteo, y la retina. Aquellas con 10 a 50 veces la concentración presente en el plasma incluyen el cerebro, bazo, pulmón, testículos, nódulos linfáticos, mucosa del intestino delgado, leucocitos, páncreas, riñón y glándulas salivares. Los Glóbulos blancos contienen 20 a 80 veces más vitamina C que el plasma sanguíneo, y la misma fortalece la capacidad citotóxica de los neutrófilos (glóbulos blancos). En presencia de un fitoquímico llamado hesperidina, esta vitamina se convierte en un neutralizador de los radicales libres aún más potente.

Fuentes: La Vitamina C procedente de los alimentos tiene una muy buena biodisponibilidad. Todas las frutas y verduras contienen alguna cantidad de esta vitamina, siendo los cítricos una importante fuente natural de esta vitamina. Así mismo, destacamos como buenas fuentes, el escaramujo, la papaya, brécol, pomelo, melón, kiwi, coles de Bruselas, fresas, patata asada. Cocer los alimentos o almacenarlos durante un periodo de tiempo largo puede reducir el contenido de esta vitamina. Es por lo que, a pesar de que una persona pueda alimentarse aparentemente de forma equilibrada, sobre todo en momentos o circunstancias de requerimientos aumentados, puede no llegar a cubrir las necesidades con la dieta, por lo que puede ser preciso que suplemente la misma con complementos alimenticios que contengan Vitamina C. Los adultos de edad avanzada, por lo general, presentan cierto déficit de vitamina C debido generalmente a malos hábitos alimentarios y a problemas de asimilación. **La figura nº 139**, recuerda alimentos ricos en esta vitamina. Hay opiniones diversas entre autores recomendando las cantidades recomendables de Vitamina C.

Así exponemos algunas recomendaciones: 40 miligramos por día: Food Standards Agency del Reino Unido (Food Standards Agency (UK), 2007); 45 miligramos por día: la Organización Mundial de la Salud (Health Organization 2004); 60-95 miligramos por día: Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos. Según este organismo no se deben exceder los 2.000 mg por día (Higdon, Jane. "Linus Pauling Institute Recommendations"); 400 miligramos por día (mínimo): (Higdon, Jane); 1 g por día: profesor Roc Ordman, para la investigación de los radicales libres; 3 gramos por día (hasta 30 g para enfermos): Fundación para la vitamina C; 6-12 gramos por día: Thomas E. Levy, Colorado Integrative Medical Centre, 2002; 6-18 gramos por día: dosis que ingería Linus Pauling, 1986.

El CDR en nuestro País, es de 60 mg en varones y mujeres no embarazadas. En embarazo: 80 mg. Dando de lactar: 85 mg. En circunstancias, como durante el embarazo, fumadores, víctimas de quemaduras, personas que se recuperan de una cirugía, las necesidades mínimas están incrementadas.

Funciones

Resumimos algunas de sus funciones: La vitamina C promueve la función de las mitocondrias saludables, ayudando a la adecuada síntesis de ATP, molécula de la energía. Estimula el sistema inmune produciendo interferón, aumenta el número de células Natural Killer, optimiza la fagocitosis y la migración leucocitaria, ejerciendo una acción inmunodefensiva. Reduce el daño oxidativo al gen p53, este es un gen denominado el guardián de la célula, actúa limitando el desarrollo de cáncer. Tiene una importante influencia en el sistema de defensas del organismo al modular la actividad de células como los leucocitos y los macrófagos. Actúa en el organismo como transportadora de oxígeno e hidrógeno y tiene efectos antioxidantes contra la acción nociva de los radicales libres, relacionados con el desarrollo de las enfermedades tumorales, cardiovasculares y neurológicas. Disminuye la producción de prostaglandina E2 y, por lo tanto, la respuesta inflamatoria presentando actividad antiinflamatoria sistémica. Participa en la síntesis de hormonas esteroideas fundamentales para envejecer de forma saludable y de un correcto metabolismo y oxidación de las grasas (lípidos). Inhibe en el estómago la formación de nitrosaminas (sustancias potencialmente cancerígenas) a partir de los nitratos, sustancias que se encuentran presentes en ciertas bebidas y alimentos. Interviene en el mantenimiento de la integridad de encías, huesos, dientes y vasos sanguíneos. Combate eficazmente la gripe, las alergias, el asma, la bronquitis y demás problemas respiratorios. Ayuda a neutralizar y a eliminar todo tipo de toxinas acumuladas en el organismo. Se ha utilizado en dosis altas en pacientes con SIDA (en tubos de ensayo inhibe la replicación del VIH). Es fundamental para resistir el estrés, pues es el nutriente principal para las glándulas suprarrenales. Ayuda a los diabéticos a controlar los niveles de azúcar en sangre y a proteger las arterias del daño provocado por la elevación de los niveles de azúcar (glicosilación de proteínas). Aumenta y mejora la viabilidad de los espermatozoides. **Cardiovascularmente, ayuda a controlar la presión arterial.** Eleva el colesterol "bueno" (HDL). Reduce el colesterol "malo" (LDL). Limita la Lp (a) (Factor genético pro enfermedad cardiovascular). Inhibe la oxidación del colesterol LDL, impidiendo su entrada en el endotelio vascular y limitando la obstrucción arterial. Fortalece y flexibiliza las paredes de los vasos capilares. Reduce el riesgo de sufrir espasmos vasculares que pueden generar infartos. "Acción antibiótica" en enfermedades víricas, a grandes dosis: 1-2 gr cada 4 horas hasta remisión de los síntomas (IV y oral).

Evita el envejecimiento prematuro (protege el tejido conectivo). Facilita la absorción de otras vitaminas y minerales. Tiene un papel fundamental en la formación de colágeno (piel, in-

testino, ligamentos, vasos sanguíneos, huesos, cartílagos, tendones) como cofactor y teniendo la Glicina, lisina y prolina como aminoácidos. Favorece el crecimiento y reparación de los tejidos (ayuda al crecimiento de fibroblastos) ayudando a acelerar los procesos de curación de heridas, lesiones y quemaduras, reduciendo los síntomas provocados por las reacciones alérgicas. Previene el escorbuto. Refuerza las paredes vasculares. **Las diapositivas nº 140, 141, complementan estas funciones:** Capacidad de regenerar la Vitamina E. Efecto protector de la mucosa gástrica en caso de infección por *Helicobacter Pylori*. Activa algunos sistemas enzimáticos detoxificante del hígado, favoreciendo la eliminación de fármacos y sustancias tóxicas. Reduce la Proteína C Reactiva en plasma. Interviene en la síntesis de neurotransmisores, incluyendo la norepinefrina, dopamina, la bombesina, con estimulación del crecimiento de neuritas, acción antidepresiva. Oxidación de ácidos grasos. Favorece la absorción del hierro de los alimentos. Mantiene la integridad de la pared intestinal, estimulando su capacidad inmunológica. Mejora la absorción y digestión de alimentos. **La diapositiva nº 142, recuerda la acción anticarcinogénica de la Vitamina C. En la llamada Terapia Ortomolecular puede administrarse hasta 10-12 gramos de sales de ascorbato por vía intravenosa, produciéndose apoptosis.** En este ejemplo se produce la apoptosis en líneas celulares de neuroblastoma.

Usos Terapéuticos

Quienes defienden el suministro de altas dosis de vitamina C sostienen que la causa primaria de las enfermedades vasculares es la deficiencia de esta vitamina, lo que debilita la pared arterial de colágeno. Secundariamente en las fisuras resultantes de ese debilitamiento se forma la placa arterial de lipoproteína(a) como mecanismo de reparación. El engrosamiento de las placas causa a largo plazo un estrechamiento arterial y trombosis. Esta teoría basa su credibilidad en el hecho de que los animales que sintetizan vitamina C no presentan lipoproteína(a) en sangre ni tampoco sufren la enfermedad coronaria. Únicamente las pocas especies que no producen vitamina C, entre ellas algunos primates y el hombre, presentan estos trastornos. **Este importante hecho no es tenido en cuenta por los detractores de suministrar altas dosis de vitamina C para prevenir las enfermedades cardiovasculares.**

En modelos animales intoxicados con plomo, la vitamina C ha demostrado “efectos protectores” sobre las anormalidades musculares y nerviosas inducidas por la intoxicación con plomo. En fumadores, los niveles sanguíneos de plomo disminuyen un 81 % en promedio, cuando son suplementados con 1.000 mg de vitamina C, mientras que 200 mg son inefectivos, sugiriendo que la vitamina C en suplementos puede ser una económica y conveniente ventaja para reducir niveles de plomo en sangre. La revista de la Asociación Americana Médica publicó un estudio en el que concluyó, basado en el análisis de los niveles de plomo sanguíneo en sujetos del estudio NHANES III (Third National Health Examination Survey), que la relación independiente e inversa entre los niveles de plomo y vitamina C en plasma, de ser causal, podría tener implicaciones públicas en salud para el control de la intoxicación por plomo (Simon JA, 1999).

La vitamina C ha limitado su popularidad como tratamiento para los síntomas generados por el autismo. Un estudio en 1993, de 18 niños con autismo encontró la disminución de algunos síntomas posterior al tratamiento con vitamina C (Dolske MC et al, 1993).

Ensayos clínicos pequeños han encontrado que la vitamina C podría mejorar la cuenta, motilidad y morfología del espermatozoides en hombres infértiles. Así como mejorar las funciones inmunes relacionadas a la prevención y tratamiento de enfermedades asociadas a la edad (Akmal M et al, 2006).

Un estudio preliminar publicado en los Anuales de Cirugía de los EE.UU. encontró que la administración y suplementación con antioxidante usando α -tocoferol y ácido ascórbico reduce la incidencia de fallo orgánico y acorta la estancia en UCI en esta cohorte de pacientes quirúrgicos críticamente enfermos. (Nathens AB et al, 2002).

El ácido dehidroascórbico, la principal forma de la vitamina C oxidada en el cuerpo, ha demostrado reducir los déficit neurológicos y mortalidad seguidas a accidentes cerebrovasculares, debido a su habilidad para cruzar la barrera hematoencefálica, mientras que la vitamina C o el L-ascorbato no logra atravesar esta barrera. En un estudio publicado por el Proceedings of the National Academy of Sciences en el 2001, los autores concluyeron que “una estrategia farmacológica de incrementar los niveles cerebrales de ascorbato en accidentes cerebrovasculares tiene el potencial enorme para la investigación básica en una terapia relevante para accidentes cerebrovasculares en humanos (Huang J et al, 2001). En enero del 2007, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó un ensayo de toxicidad fase I para determinar dosis seguras de vitamina C intravenosa, como posible tratamiento para el cáncer en quienes se han ago-

tado otros tratamientos y opciones convencionales. En febrero de 2007, un estudio no controlado de 39 pacientes con cáncer terminal, mostró que sobre cuestionarios subjetivos, los pacientes reportaron una mejoría en salud, síntomas del cáncer y funciones diarias después de la administración de altas dosis de vitamina C intravenosa. **Los autores concluyeron que “aunque existe todavía la controversia en relación a los efectos anticancerosos de la vitamina C, el uso de la misma es considerado una terapia segura y efectiva para mejorar la calidad de vida de pacientes con cáncer terminal”** (Yeom CH et al, 2007). En agosto del 2008, un artículo publicado en Proceedings of the National Academy of Sciences por Mark Levine y colaboradores del Instituto Nacional de Diabetes y enfermedades del Riñón, **encontraron que la inyección directa de altas dosis de vitamina C reduce el peso y crecimiento del tumor en 50% en modelos de ratones con cáncer de ovario, cerebro y pancreático.**

Aunque parece ser que no hay un aumento en las necesidades de vitamina C en los atletas hay algunas pruebas de que los suplementos de vitamina C aumentan la cantidad de ejercicio intenso que se puede hacer y que el suplemento de vitamina C antes de estos ejercicios puede reducir la cantidad de daño muscular.

Las personas con concentraciones elevadas de vitamina C en la sangre presentan un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares y muerte temprana. Este es el resultado de un estudio danés publicado en “American Journal of Clinical Nutrition”. Las **concentraciones de Vitamina C se alcanzaron comiendo mucha fruta y verduras.** El equipo de la Universidad de Copenhague incluyó datos de 100.000 daneses en el estudio. Además de los datos relativos a su ingesta de frutas y verduras, los investigadores también tuvieron acceso a los resultados de sus análisis de sangre y ADN. **El análisis mostró que las personas con mayor ingesta de fruta y verduras presentaban una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares del 15 % y un 20 % de reducción de la probabilidad de muerte temprana en comparación con las personas que tomaban cantidades muy bajas de frutas y verduras.** La autora del estudio, Camilla Koby-lecki, explicó: “Al mismo tiempo, podemos ver que la reducción del riesgo se relaciona con unas concentraciones elevadas de vitamina C, procedente de frutas y verduras, en la sangre”. Una pieza de fruta más al día o un plato más de verdura reducen el riesgo coronario en un 4%, según investigadores de la Universidad de Harvard. El estudio incluyó a más de 84.000 mujeres de 34 a 59 años y a más de 42.000 varones de 40 a 75. **El estudio también demuestra que las personas que comen más fruta y verdura alcanzan mayor longevidad, llevan estilos de vida más sanos y suelen ser no fumadores.** Esta protección que ejerce la dieta es independiente de la práctica del ejercicio, del hábito tabáquico y del uso de suplementos vitamínicos. **Una dieta rica en fruta y verdura pueden ayudar a prevenir también el cáncer de mama.**

Murray MT, 1996, menciona en resumen, las siguientes enfermedades en las cuales puede ser útil consumir vitamina C: Asma. Aterosclerosis. Enfermedades autoinmunes. Cáncer. Candidiasis. Fragilidad capilar. Cataratas. Displasia cervical. Enfermedad de Crohn. Gripe. Enfermedad coronaria. Diabetes. Eczema. Fatiga y fatiga crónica. Enfermedades de la vesícula biliar. Gingivitis. Osteoartritis. Enfermedad periodontal. Enfermedad vascular periférica. Artritis reumatoidea. Lesiones del deporte. Glaucoma. Hepatitis. Herpes simple y herpes zoster. Presión arterial elevada. Infecciones. Infertilidad. Degeneración macular. Menopausia. Prolapso de válvula mitral. Esclerosis múltiple. Enfermedad de Parkinson. Ulceras pépticas. Preclamsia. Ulceras cutáneas. Cicatrizaciones. Poliometitis aguda. Quemaduras (tópica y oral).

Vitaminas del Grupo B

Las vitaminas del grupo B son un conjunto de vitaminas que intervienen en muchas reacciones del organismo y son necesarias para que se realicen los procesos mediante los cuales el cuerpo obtiene energía de los alimentos y para la formación de los glóbulos rojos. **Cada una de las vitaminas que conforman el grupo B tiene unas funciones específicas. Están relacionadas con el metabolismo celular. Son hidrosolubles, por lo que se pueden perder en el agua de cocción. No pueden ser almacenadas y deben ser utilizadas inmediatamente. Cualquier remanente de vitaminas solubles en agua serán eliminadas del cuerpo a través de la orina. La vitamina B12 es la única vitamina soluble en agua que puede ser almacenada en el hígado durante muchos años.**

Son ocho las reconocidas como tales: Tiamina (B1); Riboflavina (B2); Niacina (B3); Acido Pantoténico (B5); Piridoxina (B6); Biotina (B8), conocida también como vitamina H o Vitamina B7; Acido Fólico (B9); Cobalamina (B12).

Hay un grupo de sustancias que se han incluido dentro del grupo B, aunque no son realmente vitaminas: Vitamina B4 (adenina); Vitamina B7 (colina); Vitamina B10, llamada también Vitamina R (Acido Pteroilmonoglutámico); Vitamina B11 (Vitamina S); Vitamina B13 (Acido Orótico); Vitamina B14 (mezcla de vitaminas B10 y B11); Vitamina B15 (Acido Pangámico); Vitamina B16; Vitamina B17 (amigdalina); Vitamina B22, comúnmente considerado como un ingrediente del Aloe Vera; Vitamina B-c, otro nombre para la vitamina B-9 (ácido fólico); Vitamina B-h (Inositol); Vitamina B-t (L-Carnitina); Vitamina Bx (Acido 4-aminobenzoico o Vitamina B10 bacteriana, también llamada PABA, Vitamina H).

La deficiencia de minerales y algunas vitaminas del complejo "B" pueden ser similares al daño ocasionado por radiación o el producido por sustancias químicas en lo que se refiere al daño al ADN. **Las vitaminas del complejo "B" asociadas al daño en el ADN son el ácido fólico, vitamina B12, B6 y Niacina. La insuficiencia de vitamina B9 (Acido fólico), B6, y B2 ha sido asociada al riesgo de cáncer del colon.**

La diapositiva nº 143, nos recuerda funciones de estas vitaminas contribuyendo al: **Mantenimiento normal de la función hepática; normal metabolismo energético; reducción de la fatiga; función normal del Sistema Nervioso; normal función del Sistema Inmune; Bienestar de la piel, cabello y mucosas; mantenimiento normal de la visión; prevención de defectos en el tubo neural del feto. Dentro de la Prevención de Enfermedades Cardiovasculares, las vitaminas del grupo B pueden evitar el posible aumento de homocisteína en el plasma sanguíneo: Interaccionando las vitaminas B12, B9, y B6, y favoreciendo la transformación de la metionina en cisteína, evitándose así el acúmulo de homocisteína.**

Vitamina B1 (Tiamina)

Sus formas activas son el pirofosfato o difosfato de tiamina, actúa como coenzima para convertir los hidratos de carbono en energía. Protege a las células ante los elevados niveles de glucosa (diabetes). Además participa en el metabolismo de grasas, proteínas y ácidos nucleicos (ADN, ARN). Es esencial para el crecimiento y desarrollo normal y ayuda a mantener el funcionamiento propio del corazón, músculos, sistema nervioso y digestivo. El Trifosfato de tiamina ha sido considerado como una forma neuroactiva específica de la tiamina.

La Tiamina es soluble en agua, y la reserva en el cuerpo es baja, concentrándose en el músculo esquelético principalmente, bajo la forma de TDP (80%) TTP (10%) y el resto como Tiamina libre.

La vitamina B₁ o tiamina se encuentra de forma natural en: **levaduras, legumbres, cereales integrales, avena, trigo, maíz, frutos secos, huevos, vísceras (hígado, corazón, riñón), carnes de cerdo, carnes de vacuno, patatas, arroz enriquecido, arroz completo, semillas de ajonjolí (sésamo), harina blanca enriquecida y yerba mate.** La leche y sus derivados, así como los pescados, mariscos, no son considerados buena fuente de esta vitamina. El etanol es otro gran inhibidor, gracias a que también tiende a competir con la vitamina, evitando su absorción. La cocción de los alimentos y el descascarillado de los cereales la destruyen. **El CDR admitido es de 1 mg.**

La mayor parte de las carencias alimentarias de tiamina se deben al aporte insuficiente. **La carencia de tiamina puede ser causada por malnutrición, alcoholismo o una dieta rica en alimentos que son fuente de tiaminasa (factor antitiamina, presente en pescados de agua dulce crudos, crustáceos crudos, y en bebidas como el té, café).** Los síndromes bien conocidos por la deficiencia severa de tiamina incluyen el Beriberi y el Síndrome de Wernicke-Korsakoff (Beriberi cerebral), enfermedades también comunes en el alcoholismo crónico. Otras deficiencias no tan severas incluyen problemas conductuales a nivel del sistema nervioso, irritabilidad, depresión, falta de memoria y capacidad de concentración, debilidad, fatiga, diarreas, palpitaciones a nivel cardiovascular, hipertrofia del corazón. También se ha pensado que muchas personas con diabetes tienen deficiencia de tiamina y que esto puede estar ligado a las complicaciones de la enfermedad.

Vitamina B2 (Riboflavina)

La vitamina B2 es una vitamina hidrosoluble de color amarillo. **Como otras vitaminas del complejo B, juega un papel importante en el metabolismo energético y se requiere en el metabolismo de lípidos, carbohidratos, proteínas y aminoácidos.** Esta vitamina es sensible a la luz solar y a ciertos tratamientos como la pasteurización, proceso que hace perder el 20% de su contenido. Por ejemplo, la exposición a la luz solar de un vaso de leche durante dos horas

hace perder el 50% del contenido de vitamina B2. **Algunas fuentes de vitamina B2 son: carnes, pescados, huevos, lácteos, cereales, legumbres, vegetales de hoja verde, hígado, arroz y legumbres.** En algunos vegetarianos estrictos también se ha observado déficit de vitamina B2. Sus necesidades diarias son de 1,5 mg para niños y de 1,7 mg para adultos. Es importante destacar que la riboflavina no se almacena en el organismo, por lo que el exceso se elimina por vía urinaria. **Colabora en el desarrollo corporal, y su aporte es imprescindible para un buen desarrollo del embrión y en la producción de glóbulos rojos. La vitamina B2 es necesaria para la integridad de la piel, las mucosas y de forma especial para la córnea, por su actividad oxigenadora, siendo imprescindible para la buena visión.** Su requerimiento se incrementa en función de las calorías consumidas en la dieta: a mayor consumo calórico, mayor es la necesidad de vitamina B2. **Esta vitamina es crucial para la producción de energía en el organismo.** Otra de sus funciones consiste en desintoxicar el organismo de sustancias nocivas, además de participar en el metabolismo de otras vitaminas. La riboflavina se excreta de forma continua en la orina, por lo que su deficiencia es relativamente común cuando su ingesta en la dieta es insuficiente e innecesaria. Sin embargo, el déficit de riboflavina suele acompañarse con la carencia de otras vitaminas. **Existen dos causas de la deficiencia de riboflavina, la primaria, por un aporte inadecuado en la dieta y la secundaria, por mala absorción de la vitamina en el intestino o por un incremento en la excreción de la vitamina.** Su déficit se manifiesta principalmente con problemas en la piel como las dermatitis, úlceras bucales o inflamación de la lengua (glositis), cicatrización lenta, fatiga, lagrimeo, picor en los ojos y/o visión borrosa y anemia. Otras condiciones que inducen la carencia de riboflavina son las dietas no equilibradas, el alcoholismo crónico, la diabetes, el hipertiroidismo, exceso de actividad física, estados febriles prolongados, lactancia artificial, estrés, calor intenso y el uso de algunas drogas. **En humanos, los signos y síntomas observados en la deficiencia de riboflavina (ariboflavinosis) incluyen labios agrietados y rojos, inflamación de la lengua, agrietamiento en los ángulos de la boca (queilitis angular), úlceras en la boca y garganta adolorida. La deficiencia también puede causar piel seca, fluidos en las membranas mucosas y anemia por deficiencia de hierro.** A nivel de los ojos, puede sentirse sensación de quemazón y prurito ocular, así como fotosensibilidad. La deficiencia de riboflavina esta clásicamente asociada con el síndrome oral-ocular-genital, queilitis angular, fotofobia y dermatitis seborreica, que son signos característicos. Aunque los efectos a largo plazo de la deficiencia subclínica de riboflavina son desconocidos, en niños esta deficiencia resulta en la reducción del crecimiento. **La deficiencia subclínica de riboflavina ha sido observada en mujeres que ingieren contraceptivos orales, en el envejecimiento, en personas con desórdenes alimenticios y en enfermedades como HIV, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes y enfermedades crónicas del corazón. La suplementación con riboflavina es muy útil cuando se usa en conjunto con betabloqueantes en el tratamiento de la migraña.**

Vitamina B3 (Niacina)

La vitamina B3, niacina, ácido nicotínico o vitamina PP, es una vitamina hidrosoluble, es decir, soluble en agua. Actúa en el metabolismo celular como grupo prostético de coenzimas o precursora de ellas. Es absorbida por difusión pasiva, no se almacena y los excedentes se eliminan en la orina. **Sus derivados, NADH y NAD⁺, y NADPH y NADP⁺, son esenciales en el metabolismo energético de la célula y en la reparación del ADN** (Department of Preventive Medicine. University Feinberg School of Medicine). La designación vitamina B₃ también incluye a la correspondiente amida, la nicotinamida o niacinamida. Dentro de las funciones de la Niacina se incluyen la eliminación de químicos tóxicos del cuerpo y la participación en la producción de hormonas esteroideas sintetizadas por la glándula adrenal, como son las hormonas sexuales y las hormonas relacionadas con el estrés. Otro dato sobre el ácido nicotínico, es que él y sus derivados son potentes rubefacientes. **Con el término genérico de niacina o vitamina PP se entiende el ácido nicotínico, su amida (la nicotinamida) y todos los derivados biológicos que se pueden transformar en compuestos biológicamente activos.** En nuestro organismo se sintetiza a partir del aminoácido llamado triptófano. Por lo general se define la actividad de la niacina en los alimentos como concentración de ácido nicotínico formado por la conversión del triptófano, contenido en los alimentos, en niacina. Esta es biológicamente precursora de dos coenzimas que intervienen en casi todas las reacciones de óxido-reducción: el nicotín adenín dinucleótido (NAD⁺) y el nicotín adenín dinucleótido fosfato (NADP⁺), las cuales ejercen su actividad como coenzimas que intervienen en casi todas las reacciones de óxido-reducción, o bien con función no coenzimática, participando en reacciones anabólicas y catabólicas de carbohidratos, proteínas y grasas. NAD⁺ y NADP⁺ son fundamentales para utilizar la energía me-

tabólica de los alimentos. **La niacina participa en la síntesis de algunas hormonas y es fundamental para el crecimiento. Además realiza otras funciones biológicas como: mantener el buen estado del sistema nervioso, producir neurotransmisores, mejorar el sistema circulatorio relajando los vasos sanguíneos, mantener una piel sana, estabilizar la glucosa en la sangre y restaurar el ADN.**

Se encuentra principalmente en la levadura, salvado, setas, el hígado, las aves, las carnes sin grasa, frutos secos y orejones de melocotón, arroz integral, zanahorias, tomates, brócoli, fruta seca y las legumbres. El triptófano, precursor de la niacina, se encuentra abundantemente en la carne, la leche y los huevos. La ingesta diaria recomendada de niacina es de 2-12 mg/día para niños, 14 mg/día para mujeres adultas, 16 mg/día para hombres adultos y 18 mg/día para mujeres embarazadas o lactantes. La deficiencia severa de niacina puede causar la enfermedad llamada pelagra que ocasiona dermatitis, diarrea y demencia. La pelagra es la consecuencia de una carencia de vitamina PP (posee el factor P-P, preventivo de la pelagra) y de triptófano o de su metabolismo. La deficiencia moderada disminuye el metabolismo, causando una disminución en la tolerancia al frío. **Dietas deficientes en niacina tienden a ocurrir sólo en áreas donde las personas ingieren maíz como alimento principal (el maíz es un grano bajo en niacina).** La ingesta de altas dosis de niacina, produce un bloqueo o disminución de la lipólisis en el tejido adiposo, alterando así los niveles de lípidos en sangre. **La niacina es usada en el tratamiento de la hiperlipidemia debido a que reduce las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y colesterol por el hígado. Así como la niacina disminuye los niveles de VLDL, también incrementa el nivel de lipoproteína de alta densidad (HDL) o "colesterol bueno", y por ello algunas veces se ha recomendado para pacientes con HDL bajo, quienes tienen mayor riesgo a sufrir un ataque al corazón** (Chapman M et al, 2004). En estudios clínicos se ha comprobado la eficacia tópica de la niacina como tratamiento, en dosis de 500 a 1.000 mg al día, para la piel grasa y el acné, al lograrse una significativa disminución en la cantidad de sebo que las células epiteliales producían.

Las personas que ingieren dosis farmacológicas de niacina entre 1,5-6 g/día, pueden experimentar ciertos efectos secundarios que pueden incluir: Manifestaciones dermatológicas como enrojecimiento facial, piel seca, erupciones que incluyen acantosis nigricans; Manifestaciones gastrointestinales como dispepsia; Manifestaciones oculares como edema macular quístico; Toxicidad hepática; Hiperglucemia; Arritmias cardíacas.

El enrojecimiento facial, es el efecto secundario más comúnmente informado. Dura aproximadamente 15-30 minutos y algunas veces está acompañado por una sensación de prurito o picazón. **Este efecto es mediado por prostaglandinas y puede ser bloqueado con la ingestión de 300 mg de aspirina una hora antes de ingerir la niacina, o con la ingestión de una tableta de ibuprofeno al día.** Consumir la niacina con las comidas ayuda a reducir este efecto secundario. Después de una o dos semanas a dosis estables, la mayoría de los pacientes no muestran enrojecimiento. La liberación lenta o sostenida de las formas de niacina tiende a disminuir estos efectos secundarios. **La incidencia de enrojecimiento facial fue 4,5 más bajo con una formulación de liberación sostenida de la niacina. Dosis por encima de 2 g/día han sido asociadas con daño al hígado, particularmente con formulaciones de liberación lenta** (Hardman JG et al, 2000). **Altas dosis de niacina pueden también elevar la glicemia en sangre (hiperglicemia) y por ende empeorar la diabetes mellitus. La hiperuricemia es otro efecto secundario por la ingestión de altas dosis de niacina, por esto la niacina puede empeorar la gota.** Las dosis de niacina usadas para disminuir el colesterol han sido asociadas con defectos en el nacimiento en animales de laboratorio, por lo que **no se recomienda su consumo en mujeres embarazadas.**

Vitamina B5 (Ácido Pantoténico)

La vitamina B5 o ácido pantoténico es una vitamina hidrosoluble necesaria para la vida (nutriente esencial). **El ácido pantoténico es necesario para formar la coenzima A (CoA) y se considera crítico en el metabolismo y síntesis de carbohidratos, proteínas y grasas.** Su nombre deriva del griego "pantothen", que significa "de todas partes", pues hay pequeñas cantidades de ácido pantoténico en casi todos los alimentos y es **más abundante en cereales integrales, legumbres, levaduras de cerveza, jalea real, huevos y carne.** Dado que el ácido pantoténico participa en una amplia gama de papeles biológicos importantes, se lo considera esencial en todas las formas de vida (Jane Higdon, "Pantothenic Acid", Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute).

Se pueden encontrar pequeñas cantidades de ácido pantoténico en la mayoría de los alimentos (Nutrient Data Products and Services, 2007) con altas cantidades en granos y huevos. El

ácido pantoténico también puede encontrarse en muchos suplementos dietarios (como pantotenato de calcio). 10 mg de pantotenato de calcio es equivalente a 9,2 mg de ácido pantoténico.

Un estudio también sugiere que las bacterias intestinales en humanos pueden generar ácido pantoténico (Said H et al, 1998). **Las necesidades de B5 oscilan desde 2 mg al día en niños hasta 5 g en adultos; 6 mg en embarazadas y 7 en mujeres lactantes** (Dietary Reference Intakes for Thiamin. National Academy Press, 2000).

La deficiencia de ácido pantoténico es excepcionalmente rara. Los síntomas de la deficiencia son similares a otras deficiencias de vitaminas del grupo B. De mayor a menor incluyen fatiga, alergias, náusea y dolor abdominal. Irritación de la piel y pérdida del color del cabello podrían ser resultado de una deficiencia severa de ácido pantoténico. En raras condiciones más serias (pero reversibles) se ha visto insuficiencia adrenal y encefalopatía hepática. Se han descrito sensaciones dolorosas tipo quemantes en los pies de pacientes voluntarios. La deficiencia de ácido pantoténico puede explicar sensaciones similares reportadas en prisioneros malnutridos de la guerra (Jane Higdon, "Pantothenic Acid", Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute). **De acuerdo a un estudio publicado, altas dosis de vitamina B5 mejoraban el acné y reducían el tamaño del poro** (S Leung L, 1995). Sin embargo, sólo pocos dermatólogos prescriben altas dosis de ácido pantoténico. **La combinación en polineuropatía diabética de ácido alfaipoico y ácido pantoténico puede ser útil, incluso en diabetes poco controlada** (Munchener Medizinische Wochenschrift, 1997).

Vitamina B6 (Piridoxina)

El fosfato de piridoxal es la forma metabólicamente activa de la vitamina B6 que sirve de coenzima para múltiples enzimas. Se encuentra en el germen de trigo, carne, huevos, pescado y verduras, legumbres, nueces, alimentos ricos en granos integrales, al igual que en los panes y cereales enriquecidos. La CDR es de 1,4 mg.

Los derivados fosforilados del piridoxal y la piridoxina (fosfato de piridoxal (PLP) y fosfato de piridoxamina (PMP) desempeñan funciones de coenzima. Participan en muchas reacciones enzimáticas del metabolismo de los aminoácidos. Son coenzimas de las transaminasas, enzimas que catalizan la transferencia de grupos amino entre aminoácidos (Lehninger A. L., 1976).

Funciones

Interviene en el metabolismo de neurotransmisores que regulan el estado de ánimo, como la serotonina pudiendo ayudar, en algunas personas, en casos de depresión, estrés, y alteraciones del sueño. Además interviene en la síntesis de dopamina, adrenalina, noradrenalina, y GABA (ácido gamaaminobutírico), un neurotransmisor inhibitorio muy importante del cerebro. Esta vitamina es muy popular entre los deportistas ya que incrementa el rendimiento muscular y la producción de energía. Eso es debido a que cuando hay necesidad de un mayor esfuerzo favorece la liberación de glucógeno que se encuentra almacenado en el hígado y en los músculos. También puede colaborar a perder peso ya que ayuda a que nuestro cuerpo consiga energía a partir de las grasas acumuladas. **Es necesaria para que el cuerpo fabrique adecuadamente anticuerpos y glóbulos rojos. Es importante para una adecuada absorción de la vitamina B12 y magnesio. La diabetes gestacional y la lactancia se han relacionado con una deficiencia de vitamina B6. Las personas diabéticas a pueden necesitar menos insulina si toman vitamina B6. Alivia las náuseas. Útil en espasmos musculares nocturnos, calambres en las piernas y adormecimiento de las extremidades. Favorece la absorción del hierro. Interviene en la síntesis de ADN y ARN. Puede ayudar a reducir la sequedad de boca ocasionada por la toma de medicamentos y/o drogas (sobre todo por algunos anti-depresivos). Interviene en la formación de mielina.**

Deficiencia

La deficiencia dietética es extremadamente rara. **Algunas drogas (como la isoniazida, hidralazina y penicilamina) obran recíprocamente con el fosfato del piridoxal, produciendo deficiencia de B6. La polineuropatía que ocurre después del uso de isoniazida responde generalmente a la vitamina B6. La anemia sideroblástica responde ocasionalmente a la vitamina B6.** Probablemente, la isoniazida en grandes dosis por periodos prolongados, precipite la carencia de vitamina B6. Se dice que aumenta las necesidades de vitamina B6. Se recomienda que los enfermos de tuberculosis a quienes se trata con isoniazida reciban de 10 a 20 mg de piridoxina por vía oral cada día. La deficiencia casi siempre se manifiesta por anomalías

neurológicas, que incluyen una neuritis periférica, con dolor grave en las extremidades, tanto superiores como inferiores. **La vitamina B6 aumenta la excreción de oxalatos en la orina y su carencia lleva a un riesgo mayor de formación de cálculos de oxalato en el riñón o en la vejiga.** Los anticonceptivos hormonales se han asociado con carencias de folato y vitamina B6. **La vitamina B6 por vía oral puede reducir las náuseas en los primeros meses del embarazo.** Existe un síndrome congénito, sumamente raro, llamado **enfermedad genética sensible a la piridoxina**, donde se observa una hiperirritabilidad, convulsiones y anemia en los primeros días de vida y a menos que se trate muy pronto con vitamina B6, el niño desarrolla un serio problema de retraso mental irreversible.

Biotina, también llamada vitamina H, vitamina B7 y vitamina B8

Interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas, aminoácidos y purinas. La biotina participa también en el mantenimiento de los niveles de glucemia. Es esencial para la síntesis y degradación de grasas y la degradación de ciertos aminoácidos. La biotina es usada en el crecimiento celular. Cuando se priva de biotina a animales de laboratorio, se observó había un déficit de enzimas celulares que afectó inicialmente a los tejidos de rápida reproducción o mitosis: piel, cabellos, células de recubrimiento axónico. Juega un papel en el ciclo del ácido cítrico o Krebs, el cual es un proceso por el cual la energía bioquímica es generada durante la respiración aeróbica.

Las vísceras, la yema de huevo, hongos, el pescado, leche y derivados, los guisantes secos, coliflor, patatas, las setas, frutas como el plátano, uva, sandía, aguacate y fresas, jalea real, la levadura de cerveza y los frutos secos son fuentes con alto contenido de biotina, adicional al 50% proveniente de la microflora intestinal. La clara de huevo cruda contiene la proteína avidina que impide la absorción de la biotina en el intestino, por lo que se debe consumir perfectamente cocida. La avidina se desnaturaliza por la cocción y pierde función. Una cantidad considerable se sintetiza por bacterias intestinales y se absorbe por vía intestinal. Las dietas bajas en colesterol y grasas también son bajas en biotina. **La CDR para las mujeres es de 30 microgramos/día.**

Los suplementos de biotina son a menudo recomendados como un producto natural para contrarrestar el problema de pérdida de cabello tanto en niños como adultos. Sin embargo, no hay estudios que muestren los beneficios de la biotina cuando el sujeto no está deficiente de la vitamina. **Los signos y síntomas por deficiencia de biotina incluyen pérdida del cabello la cual progresa a severidad cuando incluye pérdida de pestañas y cejas.** Los niños con un raro desorden metabólico hereditario llamado Fenilcetonuria (en el cual es imposible metabolizar el aminoácido fenilalanina), a menudo desarrollan condiciones en la piel como eczema y dermatitis seborreica en otras áreas del cuerpo con excepción del cuero cabelludo. Estos cambios pueden relacionarse con la capacidad pobre de utilizar la biotina. El aumento en la ingesta dietética de biotina se ha asociado con una mejora de la dermatitis seborreica en estos casos (Holmberg A et al, 2005). **Las personas con Diabetes tipo II frecuentemente cursan con bajos niveles de biotina. La vitamina puede ayudar a mejorar los niveles de azúcar en la sangre en aquellos que padecen Diabetes, particularmente la tipo II** (Jane Higdon, "Biotin", Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute). **Ayuda a combatir la depresión y somnolencia.**

La deficiencia es extremadamente rara, ya que una bacteria intestinal puede producirla y hasta el 50% del requerimiento diario. Puede ser tratada con suplementación. Puede ser deficitaria en individuos que reciben alimentación parenteral total durante varios años. Los síntomas provocan el deterioro de las funciones metabólicas descritas: eczema, dermatitis seca y descamativa, palidez, náuseas, vómitos, fatiga, y depresión, colitis, glositis atrófica, anemia leve. Todas, relacionadas con las células que requieren de rápidas mitosis. La deficiencia de biotina puede estar causada por déficit de la enzima que la metaboliza (biotinidasa) o por trastornos en el metabolismo de la biotina como en personas alcohólicas y en personas con tratamientos anticonvulsivantes (compiten con la biotina por la biotinidasa). Existe una enfermedad congénita producida por una mutación que afecta al transportador de biotina tipo 2, recibe el nombre de **enfermedad de los ganglios basales sensible a la biotina**, causa un cuadro de encefalopatía grave que responde favorablemente al tratamiento con biotina.

Vitamina B9 (Acido Fólico)

Los folatos son sintetizados únicamente por las bacterias y las plantas, por lo que es necesario para el ser humano cubrir las necesidades de ácido fólico a partir de la dieta. El ácido fólico es un compuesto sintético de folato, y, **a efectos prácticos, los términos, fólico y fola-**

to, se usan indistintamente. Básicamente, el folato es la forma que se encuentra en los alimentos, y el ácido fólico es la forma disponible como un suplemento. En consecuencia, la forma desmetilada, llamada ácido fólico (vitamina B 9), es en realidad una forma sintética de folato, que deber ser reducido biológicamente por la enzima metilentetrahydrofolato reductasa (MTHFR) para volverse biológicamente activo (Pietrzik K et al, 2010). El 5 MTHF (ácido levomefólico, L-metilfolato, metafolin) es el folato biológicamente activo a nivel celular, utilizado para la replicación del ADN, para el ciclo de la cisteína y para la regulación de la homocisteína. También es la forma encontrada en circulación, y la activa en los transportes transmembrana hacia los tejidos y atravesando la barrera hematoencefálica. Se sintetiza a nivel de las células absortivas del intestino delgado a partir del folato poliglutamilado presente en la dieta. Es un derivado metilado del tetrahydrofolato. El ácido levomefólico se produce a partir del 5,10-metilentetrahydrofolato (MTHF) y se utiliza para reciclar la homocisteína para reconvertirla nuevamente en metionina, reacción mediada por la enzima 5-metil-tetrahydrofolato-homocisteína metiltransferasa (MTR) (también conocida como metionina sintasa (MS). Los excedentes se orinan.

El ácido fólico suele escasear en los ancianos y alcohólicos. Para la síntesis de ADN y RNA y para el metabolismo proteico son elevadas también las necesidades de vitamina B9 y B12 en la dieta de los jóvenes. El ácido fólico tiene un papel importante en la síntesis de ADN y en el periodo de crecimiento rápido, y debe tener un aporte suficiente. **El déficit de folatos es común en la población de adolescentes, especialmente la disminución en la ingesta de alimentos ricos en este micronutriente como hígado, y verduras foliáceas, además es lábil al calor y al almacenamiento lo que puede ocasionar perdidas previas al consumo en la dieta diaria, aspectos a tener en cuenta.** También La vitamina B6, ya comentada, por su papel importante en la síntesis de proteínas y aminoácidos es importante en periodos de crecimiento rápido, como cofactor y para proporcionar fosfato de piridoxal plasmático que es esencial para catabolizar el exceso de aminoácidos. **Estudios han encontrado en niñas adolescentes ingestas inferiores a dos terceras partes de lo recomendado.** Se requieren además en esta etapa cantidades elevadas de vitamina D y calcio para favorecer el rápido crecimiento óseo. Consumos elevados de vitamina C, A y E se requieren para mantener la normalidad estructural y funcional de las nuevas células. **La fuente principal de vitaminas son las frutas y verduras, por lo que es importante que se favorezca el consumo de estas enteras y no en jugos para garantizar tanto el consumo de fibra como de las vitaminas ya que el proceso de cocción de algunas frutas y verduras especialmente con contenido de tipo hidrosolubles se pueden perder en estos procesos o durante el almacenamiento por lo que se deben consumir al natural.**

El Acido Fólico, se encuentra en alimentos como los frutos secos, espinacas, berros, frutas, zanahorias, pepinos, hígado, riñones, queso, huevos, la carne y el pescado, verduras de hoja verde, cereales y vísceras de animales. **La ingesta diaria recomendada es de alrededor de 400 microgramos o 0,4 mg (CDR).** Durante el embarazo y la lactancia es de 0,6-0,8 miligramos. Para la prevención de las malformaciones del feto, en la actualidad se suplementa de forma obligatoria durante el embarazo. El riesgo de los defectos del tubo neural es significativamente reducido cuando el suplemento de ácido fólico es utilizado como consumo adicional a una dieta saludable antes y durante el primer mes seguido de la concepción (Mulinare J et al, 1988; Milunsky A et al, 1999). Estas mujeres con historial de embarazos previos con complicaciones por defectos del tubo neural es aconsejable que tomen 4 mg por día empezando un mes antes de quedar embarazadas y continúen así por 3 meses.

Es bien conocida la interacción entre la Vitamina B12 y ácido fólico (Milunsky A et al, 1999). El suplemento de ácido fólico puede corregir la anemia asociada a deficiencia de vitamina B12. Desafortunadamente, el ácido fólico no corrige los cambios en el sistema nervioso causados por la deficiencia de vitamina B12. Un daño nervioso permanente podría ocurrir teóricamente si la deficiencia de vitamina B12 no es tratada. Por ende, los suplementos de ácido fólico no deben de exceder los 1000 microgramos por día (1 mg) ya que enmascara los síntomas de la deficiencia de vitamina B12. El riesgo de toxicidad por ácido fólico es bastante bajo (Hathcock JN, 1997). A altas dosis y de forma prolongada, podrían producirse en algunas personas, calambres abdominales, diarrea, erupciones urticariales, trastornos del sueño, irritabilidad, confusión, náusea, molestias estomacales, cambios en el comportamiento, reacciones en la piel, excitabilidad y otros efectos secundarios, como convulsiones en pacientes afectos de epilepsia. Niveles altos de ácido fólico podrían interferir con algunos tratamientos contra la malaria (BBC News. Folic acid "hinders malaria drug" 21 October 2006). Por ello es recomendable tomar más de 0,4 mg, en personas que estén tomando sulfadoxina-pirimetamina (SP). El ácido fólico a altas dosis podría disminuir la acción de los

anticonvulsivantes: fenitoína, fosfenitoína y fenobarbital, primidona, favoreciendo las convulsiones. También podrían altas dosis disminuir la acción del medicamento inmunosupresor metotrexato y del antiinfeccioso parasitario pirimetamina. **Al contrario, bajas dosis de metotrexato pueden disminuir las reservas de folato y causar efectos secundarios que son similares a la deficiencia de folato. Las dietas altas en ácido fólico como la utilización de suplementos pueden ayudar a disminuir los efectos secundarios del metotrexato, sin disminuir su efectividad** (Morgan SL et al, 1997; 1998). En consecuencia: Cualquier persona que ingiera dosis bajas de metotrexato por problemas de salud, debe consultar con su médico acerca de la necesidad de suplementar con ácido fólico.

El Ácido folínico (levofolínico) o leucovorina, generalmente administrado como folinato de sodio y de calcio, es un adyuvante usado en quimioterapia de cáncer que involucra el medicamento metotrexato, adquiriendo la función de protector de la médula ósea y las células de la mucosa gastrointestinal del efecto tóxico del metotrexato (Keshava C et al, 1998). **También es usado en sinergia en combinación con el agente quimioterapéutico 5-fluorouracilo.** El ácido folínico debe ser diferenciado del ácido fólico pero contiene una acción similar, aunque su uso es preferible en casos de quimioterapia donde se utilizan grandes dosis de estos agentes. El ácido folínico es un derivado 5-formil del ácido tetrahidrofólico. Este es fácilmente convertido a otros derivados reducidos del ácido fólico (ej. tetrahidrofolato), teniendo así una actividad vitamínica equivalente al ácido fólico. Pero esta transformación no ha requerido de la actividad de la enzima dihidrofolato reductasa para su conversión; es decir, **su función como vitamina no se ve afectada por la inhibición de esta enzima por medicamentos como el metotrexato o similares.** Por ello el ácido folínico se utiliza como adyuvante del metotrexato y 5-fluorouracilo en quimioterapia, permitiendo que exista algo de síntesis de purina/pirimidina y que pueda llevarse a cabo (aun en presencia de inhibición de dihidrofolato reductasa) en algún grado, los procesos de replicación normal de DNA y transcripción de RNA.

Su deficiencia es común en personas que consumen pocas frutas y vegetales, estimándose que aproximadamente el 10 % de la población en los Estados Unidos presentan deficiencia que llega a niveles que produce daño en los cromosomas. Una deficiencia de folato puede ocurrir cuando las necesidades del nutriente están aumentadas, cuando la ingesta diaria de folato es inadecuada y cuando el cuerpo excreta más folato de lo usual (pérdidas, como en la psoriasis extensa por la descamación). Algunas investigaciones indican que **la exposición a rayos ultravioleta incluyendo las cámaras de bronceado, puede conducir a deficiencia de ácido fólico.** La evolución del color de la piel en humanos es particularmente controlada por la necesidad de tener un color oscuro en la piel para proteger el ácido fólico de los rayos ultravioleta.

El déficit de ácido fólico, puede causar también retraso del crecimiento, inflamación de la lengua (glositis), úlceras en la boca, cansancio, insomnio, úlceras gastrointestinales y diarrea, encanecimiento del cabello, También puede producir anemia megaloblástica (Fenech M et al, 1988) y defectos del tubo neural en el feto (Shaw GM et al, 1995).

Funciones. Indicaciones de su uso en suplementos

Es imprescindible para la formación de glóbulos rojos. Además el ácido fólico favorece la transmisión neuronal, afecta positivamente a su crecimiento y funcionamiento, así como también en el de la médula ósea. Mejora la función cognitiva, especialmente la memoria, agilidad mental en personas de edad avanzada, en dosis de 0,8 mg diarios, juntamente con la vitamina B12 (Ebisch IM et al, 2007). Estas mismas vitaminas, según Roffman, del Departamento de Psiquiatría del Hospital General de Massachusetts (EE.UU.), **pueden mejorar los síntomas negativos de la esquizofrenia:** “El ácido fólico juega un papel crítico en la metilación del ADN, por lo que es plausible que sus efectos en los síntomas negativos actúen cambiando la expresión de los genes. Los pacientes con un bajo funcionamiento del gen FOLH1 pueden mostrar con frecuencia un beneficio de la aportación de ácido fólico si el tratamiento es por un largo periodo de tiempo”. Los suplementos vitamínicos pueden emplearse a diario incluso durante años, no perjudicando en las dosis que suelen llevar los productos comerciales actuales. **Junto con la Vitamina C y la B12 tiene una función muy importante en la formación y utilización de las proteínas en el cuerpo.** El folato es necesario para la producción y mantenimiento de nuevas células (Kamen B, 1997). **El aporte de esta vitamina es imprescindible durante el embarazo, para prevenir ciertas malformaciones del sistema nervioso del feto como la espina bífida, así como en la prevención de abortos involuntarios y eclampsia.** El ácido fólico en cooperación con la vitamina B12 interviene en muchas reacciones metabólicas, incluyendo la fabricación de ADN, el pilar fundamental del cuerpo hu-

mano, que transporta información genética. Ayuda a reducir los niveles de homocisteína, funcionando como un metil donante. A este respecto, el ácido fólico puede mejorar la audición durante el envejecimiento mediante la reducción de los niveles de homocisteína en plasma (Durga J, del Centro de Investigación Nestlé en Lausana, Suiza). El ácido fólico también se usa para otras afecciones comúnmente asociadas con la deficiencia de folato, incluyendo la colitis ulcerosa, la enfermedad del hígado, el alcoholismo y la diálisis renal. Alrededor de un 85% de las personas con enfermedad renal grave tienen altos niveles de homocisteína. En estos pacientes, los niveles altos de homocisteína son más difíciles de tratar, llegándose a utilizar dosis de 0,8-15 mg por día. También se han usado dosis de 2,5-5 mg tres veces a la semana. En otros pacientes no renales las dosis a estos efectos de 0,8-1 mg parecen ser las más eficaces.

Altos niveles de homocisteína han sido vinculados con enfermedades cardíacas y derrames cerebrales. El tomar ácido fólico en combinación con Vitamina B12, baja los niveles de homocisteína en las personas con enfermedad renal grave, sin haberse demostrado una reducción de las cardiopatías (Martí-Carvajal AJ et al, 2013). Al contrario, hay quienes recomiendan precaución de ingerir suplementos de fólico junto con Vitamina B6, en pacientes con cardiopatía. **Tampoco sería recomendable su consumo, así mismo de la Vitamina B6 y B12, en pacientes a quienes se les ha sometido a angioplastia ya que podría empeorar la obstrucción arterial.** Posiblemente la administración de ácido fólico, pueda ayudar en diferentes eventos: Puede reducir el riesgo de degeneración macular con la edad. **Para ello algunos aconsejan dar: 2,5 mg de ácido fólico, 1000 mcg de vitamina B12 y 50 mg de vitamina B6 (piridoxina) una vez al día.** Algunas evidencias relacionan bajos niveles de folato con depresión (Coppens A et al, 2005). Existen algunas evidencias de ensayos controlados que sugieren que **usar ácido fólico en adición a medicamentos antidepresivos puede tener beneficios** (Taylor MJ et al, 2004). Se han usado a estos efectos dosis de 200-500 microgramos diarios. El folato es necesario para la fertilidad tanto en hombres como mujeres. En los hombres, contribuye a la espermatogénesis. En las mujeres, por otra parte contribuye a la maduración del ovocito, implantación, en adición a los efectos generales del ácido fólico sobre el embarazo. Por ende, es necesario recibir suficientes cantidades a través de la dieta para evitar la infertilidad (Ebisch IM et al, 2007). **También parece mejorar, en aplicación local, los síntomas del vitíligo** (a altas dosis: 5 mg diarios, y los problemas en las encías ocasionados por la fenitoína y durante el embarazo. En Alzheimer, puede existir una disminución del riesgo en gente que consume más ácido fólico, en relación con aquellos que consumen menos en el aporte dietético. En el Síndrome de las piernas inquietas podría beneficiar su consumo.

La asociación entre el folato y el cáncer parece ser compleja (Van Guelpen B, 2007). Se ha sugerido que el folato puede ayudar a prevenir el cáncer, por su participación en la síntesis, reparación y funcionamiento del ADN nuestro mapa genético, y una deficiencia de folato puede resultar en daño al ADN que puede conducir al cáncer (Jennings E, 1995). Inversamente, se ha sugerido que el exceso de folato puede promover la iniciación del tumor (Kim Yi, 2004). Aunque dietas altas en folato están asociadas con disminución del cáncer colorrectal, la asociación es más fuerte para el folato contenido en los alimentos que el proveniente de los suplementos (Larsson SC et al, 2006) y un ensayo clínico realizado al azar en el 2007, encontró que los suplementos con folato no reducen el riesgo de adenomas colorrectales (Cole BF et al, 2007). **Un estudio prospectivo en 2006 de 81.922 adultos suecos encontró que dietas altas en folato proveniente de los alimentos fue asociada con un riesgo reducido de cáncer pancreático** (Larsson SC et al, 2006). La mayoría de estudios epidemiológicos sugieren que dietas altas en ácido fólico están asociadas con disminución del cáncer de mama, pero los resultados no son uniformemente consistentes: un ensayo grande de investigación del cáncer reportó un potente efecto dañino de la ingesta alta de folato sobre el riesgo de cáncer de seno, sugiriendo que la suplementación rutinaria de folato no debería ser usada como preventivo del cáncer de seno (Kim YI, 2006), pero el estudio sueco del 2007 encontró que una ingesta alta de folato fue asociada con una disminución de la incidencia del cáncer de seno posmenopáusico (Ericson U et al, 2007). **Podría ayudar en la prevención de las displasias de cuello de útero, junto con la Vitamina B1, B2 y B12; reducción de riesgo en cánceres de esófago, estómago, colorrectal y en pacientes con colitis ulcerosa con ese riesgo.** No se ha visto reducción de riesgo en cánceres de mama, próstata, pulmón, leucemia. (Zhu S et al, 2002; 2003; Cole B et al, 2003; Burn J et al, 2003).

Se había comentado que dosis elevadas de ácido fólico, cercanas a 1 mg, podrían aumentar paradójicamente el riesgo de cáncer. Un estudio realizado con más de 50.000 participantes, publicado en la Revista Lancet descarta totalmente esta posibilidad (Clarke R

et al, 2013). Este investigador de la Universidad de Oxford, afirma que los suplementos de ácido fólico no aumentan ni tampoco disminuyen la probabilidad de padecer cáncer durante los primeros cinco años de tratamiento que es cuando se analizaron resultados. Para llevar a cabo el estudio, los autores analizaron los datos de 13 investigaciones diferentes llevadas a cabo con más de 50.000 voluntarios tratados con ácido fólico o placebo. En la mayoría de los trabajos, las dosis diarias de ácido fólico variaban entre los 0,5 y los 5 miligramos; y en el único en el que se usó una dosis elevada, esto es, de 40 miligramos diarios, tampoco se observó una mayor incidencia de cáncer. Concretamente, y tras cinco años de seguimiento, los autores observaron una tasa de cáncer del 7,7% en los participantes tratados con ácido fólico. En el grupo placebo, la incidencia fue muy similar —de un 7,3%—. De todas maneras, existe una diferencia, aun mínima, que los autores atribuyen a “una casualidad”. **Sea como fuere, en ninguno de los 13 trabajos se observó un aumento de la incidencia de cáncer de colon, próstata, pulmón o mama, las enfermedades oncológicas generalmente atribuidas al consumo elevado de ácido fólico. Aun así, los investigadores reconocen la necesidad de llevar a cabo estudios más exhaustivos, razón por la que aconsejan “que no se aumenten las dosis recomendadas de ácido fólico”.**

Vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ fue descubierta por su relación con la anemia perniciosa, una enfermedad autoinmune que destruye las células parietales del estómago, encargadas de la secreción del factor intrínseco gástrico. Estas células además son responsables de la secreción del ácido clorhídrico. El factor intrínseco es crucial para la normal absorción de la vitamina B₁₂, por lo que la ausencia del factor intrínseco, como se ve en la anemia perniciosa, ocasiona una deficiencia de vitamina B₁₂. Ya han sido dilucidados otros tipos más sutiles de hipovitaminosis B₁₂, como demencia y deterioro de la función cognitiva (Carmel R, 1994; Schulz RJ, 2007). *El daño específico a la mielina, resultado de la deficiencia de vitamina B₁₂, incluso en presencia de cantidades adecuadas de folato y metionina es el más notorio de los problemas de deficiencia de esta vitamina.*

La Vitamina B₁₂ (también llamada Cobalamina, debido a que contiene cobalto) es una vitamina hidrosoluble esencial para el funcionamiento normal del cerebro, del sistema nervioso, y para la formación de la sangre y de varias proteínas. Es una de las ocho vitaminas del grupo B. Normalmente está implicada en el metabolismo de las células del cuerpo humano, especialmente en la síntesis y regulación del ADN; también en la metabolización de los aminoácidos, de los ácidos grasos y de los glúcidos (Yamada Kasuhiro et al, 2013). No puede ser sintetizada por nuestro organismo. Solo las bacterias tienen las enzimas necesarias para su síntesis, no obstante muchos alimentos son fuente natural de B₁₂ debido a la simbiosis bacteriana (Mangels Reed et al, 2011). Estructuralmente hablando, esta es la vitamina más compleja y puede ser producida industrialmente únicamente por fermentación bacteriana. La biosíntesis es llevada a cabo solo por bacterias, que por lo general producen hidroxycobalamina, pero la conversión entre las diferentes formas de la vitamina se logra en el cuerpo humano. Una forma semisintética común es la Cianocobalamina, la cual es producida a partir de la hidroxycobalamina bacteriana, que es luego usada en muchos productos farmacéuticos y suplementos vitamínicos, y como un aditivo alimentario debido a su estabilidad y menor costo de producción. La Cianocobalamina es convertida en el organismo a sus formas activas por el hígado: la hidroxycobalamina y, luego, en metilcobalamina y en adenosilcobalamina, dejando tras de sí pequeñas cantidades de cianuro. La mayor parte de las reservas del cuerpo son almacenadas como adenosilcobalamina B₁₂ en el hígado, que luego es convertida a la otra forma de metilcobalamina según sea necesario. La metilcobalamina (MeB₁₂) es cofactor de la enzima metionina sintasa, responsable de la conversión de la homocisteína a metionina y de 5-metiltetrahidrofolato en ácido tetrahidrofólico, cuyo papel es importante en la síntesis del ADN, esencial para la formación de los glóbulos rojos y de las propias células de la pared intestinal que son responsables de su absorción (Banerjee et al, 1990). Por lo tanto, todos los problemas provocados por la hipovitaminosis B₁₂ en la producción de ADN, las apariciones de la anemia perniciosa y de la anemia megaloblástica pueden resolverse si el folato está presente en la dieta (Pita Rodríguez Gisela, 1998).

Existe la llamada pseudovitamina B₁₂ que hace referencia a los análogos de B₁₂ que son biológicamente inactivos en los seres humanos y, sin embargo, están presentes junto a la B₁₂ en el organismo (Albert MJ et al, 1980); también en muchos alimentos y en suplementos nutricionales y alimentos fortificados (Yamada K et al, 2008). La Academia de Nutrición y Dietética

de los Estados Unidos y los Dietistas de Canadá en su documento sobre su posición en cuanto a las dietas vegetarianas, establecen que el **suplemento espirulina no es una fuente fiable de vitamina B₁₂ activa** (American Dietetic Association, 2003). **La producción industrial de la vitamina B₁₂ es posible hoy día, gracias a un proceso de fermentación por microorganismos seleccionados:** *Streptomyces griseus*, una bacteria que fue considerada como un hongo, fue durante muchos años la fuente de B₁₂ en el medio comercial (Linnell JC et al, 1984; Martens JH et al, 2002). Las especies *Pseudomonas denitrificans* y *Propionibacterium shermanii* son las de mayor uso en la actualidad (De Baets S et al, 2000).

Fuentes y Absorción

La vitamina B₁₂ puede ser encontrada en la mayoría de los alimentos de origen animal, incluidos los peces y mariscos, carnes (especialmente el hígado de los vacunos), carne de aves, huevos, leche y sus derivados. Sin embargo, en la yema y en la clara del huevo, la vitamina B₁₂ disminuye marcadamente su capacidad de unión después del tratamiento térmico (De Baets S et al, 2000). **La vitamina B₁₂ es agregada como suplemento en muchos alimentos procesados y también está disponible en forma de píldoras como los suplementos vitamínicos. También está disponible para personas sanas en forma líquida, parche transdérmico, gel nasal o inyectable, ya sea solos o en combinación con otros suplementos.** Es un suplemento común en bebidas energizantes, por lo general en la mínima cantidad diaria recomendada. **Los suplementos de vitamina B₁₂ son eficaces para la prevención de deficiencias, especialmente entre los vegetarianos. La CDR es de 2 µg en hombres, 1,5 en mujeres y en embarazo y lactancia 2,5 microgramos.**

En condiciones normales, el límite superior de absorción por dosis única es de aproximadamente de 1,6 mcg, por vía oral (Abels J et al, 1959). **Dosis muy altas de B₁₂ oral pueden ser eficaces como tratamientos, incluso si la absorción del tracto gastrointestinal se ve afectada por la atrofia gástrica (anemia perniciosa).** La B₁₂ debe ser liberada de la unión a las proteínas por la acción de las peptidasas digestivas tanto en el estómago como en el intestino delgado (Lieberman M et al, 2009). **El ácido gástrico libera la vitamina de las partículas de alimentos; por lo tanto, los antiácidos y los medicamentos que bloquean los ácidos, especialmente los inhibidores de la bomba de protones, pueden inhibir la absorción de la vitamina B₁₂.** **La posibilidad de sufrir de hipovitaminosis B₁₂ aumenta con la edad, ya que algunas personas producen menos ácidos estomacales a medida que envejecen.** Las proteínas R salivares son proteínas especiales que se unen a la B₁₂ para evitar la degradación de esta vitamina en el ambiente ácido del estómago (Allen Robert H et al, 1978). En el duodeno, las proteasas digieren las proteínas R y liberan la vitamina B₁₂ que se une al factor intrínseco (FI), otra proteína de unión segregada por las células parietales gástricas, para formar el complejo B₁₂ + FI. Esta proteína es secretada en respuesta a la histamina, la gastrina y a la pentagastrina, así como por la presencia de alimentos. **La B₁₂ debe adherirse al factor intrínseco para que sea absorbida, ya que los enterocitos en el íleon terminal del intestino delgado solo reconocen el complejo B₁₂ + FI; además el factor intrínseco protege a la vitamina del catabolismo de las bacterias intestinales.**

La absorción de la vitamina B₁₂ de los alimentos requiere en consecuencia una rigurosa masticación (para homogeneizar la B₁₂ con las proteínas R), del factor intrínseco del estómago, de las células exocrinas del páncreas y que el intestino delgado estén sanos y en perfecto funcionamiento. Los problemas con uno o cualquiera de estos órganos y con una o cualquiera de sus funciones hacen posible una deficiencia de vitamina B₁₂. **Los pacientes geriátricos tienen un mayor riesgo de desarrollar una hipovitaminosis B₁₂, lo que implica una excreción por las heces de entre un 80 a un 100% de la dosis oral de esta vitamina, en comparación con el 30 a 60% de excreción en heces que se ve en individuos con factor intrínseco adecuado** (Combs Gerald F, 2008). Una vez que el complejo B₁₂ + FI es reconocido por los receptores idiales especializados, es transportado al sistema porta hepático. A continuación la vitamina es transferida a la proteína: transcobalamina II (B₁₂ + TC-II), que sirve como distribuidor en el plasma. Este complejo unido a un receptor celular hace posible la endocitosis, y así ser posible en el interior de la célula ser liberada tras ser degradado por un lisosoma, y una vez libre es lanzada al citoplasma, en donde puede ser transformada a la coenzima adecuada gracias a la acción de las enzimas celulares ya descritos. **Los defectos hereditarios en la producción de la transcobalamina y sus receptores pueden producir deficiencias funcionales de la B₁₂ y producir la anemia megaloblástica infantil y una anormal bioquímica relacionada con la B₁₂, incluso en algunos casos con niveles normales de vitamina B₁₂ en la sangre.** La cantidad total

de vitamina B₁₂ almacenada en el cuerpo humano es de aproximadamente de 2 a 5 mg en adultos. Alrededor del 50% de esta cantidad es almacenada en el hígado. La bilis es el principal medio de excreción; sin embargo, la mayoría de la B₁₂ secretada en la bilis es reciclada a través de la circulación enterohepática. El exceso de B₁₂ más allá de la capacidad de unión en la sangre es excretada normalmente en la orina.

Funciones

La deficiencia importante de la Vitamina B12 conlleva la elevación del ácido metilmalónico, que es un estabilizador de la mielina. Sus altos niveles evitan la correcta síntesis de los ácidos grasos o hace que el ácido metilmalónico sea incorporado en vez de los ácidos grasos. Si este ácido graso anómalo es incorporado posteriormente a la mielina, ésta será muy débil y se producirá una subsecuente desmielinización. El resultado es la degeneración subaguda combinada del sistema nervioso central y de la médula espinal, aunque el o los mecanismos exactos no se conocen con certeza (Naidich Michelle J et al, 2005). **Cualquiera que sea la causa, se sabe que la deficiencia de B₁₂ causa neuropatías periféricas, incluso si el ácido fólico está presente en suficiente cantidad y, por lo tanto, la anemia no está presente. El ácido fólico podrá entonces compensar la anemia pero no los defectos neurológicos. Los folatos, en concreto 5, 10-metilentetrahidrofolato y la vitamina B₁₂ intervienen en la metilación de la homocisteína a metionina y en la síntesis de S-Adenosil metionina, siendo esta necesaria para la metilación de los fosfolípidos de la vaina de mielina.** Además, la S-Adenosil metionina está involucrada en numerosas reacciones de metilación que implican proteínas, fosfolípidos, ADN, y el metabolismo de ciertos neurotransmisores, catecolaminas y en el metabolismo del cerebro (Bottiglieri T, 1996). **Estos neurotransmisores son importantes para mantener el buen estado de ánimo, lo que posiblemente explica por qué la depresión está asociada con la deficiencia de B₁₂.** La metilación de los fosfolípidos de la vaina de mielina también puede depender del folato adecuado, que a su vez es dependiente del reciclado de la metionina sintasa, a menos que sea ingerido en cantidades relativamente altas. **La deficiencia de folatos y vitamina B₁₂ puede causar trastornos neurológicos y psiquiátricos similares, incluyendo depresión, demencia, y mielopatía desmielinizante**(Bottiglieri T, 1996). **Los efectos neurotóxicos de altos niveles plasmáticos de homocisteína (hiperhomocisteína) también pueden influir en trastornos psiquiátricos asociados a un déficit de folatos y B₁₂** (Bottiglieri T, 1996). **En población anciana bajos niveles de B₁₂ y folatos, se asocian a atrofia cerebral, deterioro cognitivo** (Vogiatzoglou A et al, 2008) **y enfermedad de Alzheimer** (Robert Clarke et al, 1998).

Deficiencia

Respecto a las concentraciones sanguíneas normales de la Vitamina B12 (Stabler et al, 1990), estimaron que entre el 90 y el 95% de los pacientes deficientes en vitamina B12 tienen valores inferiores a 200 pg/ml por radioinmunoanálisis (RIA) (valor normal: 200-900 pg/ml), mientras que del 5 al 10% presentan concentraciones entre 200 y 300 pg/ml, y entre el 0,1 y el 1% por encima. Esto significa que las concentraciones de B12 tienen poca sensibilidad y especificidad para diagnosticar el déficit celular de estos valores. **Esto quiere decir que unas concentraciones disminuidas, que se encuentran hasta en un 10% de la población, no siempre significan carencia, ni que unos valores normales, especialmente entre los 200 y 350 pg/ml, significan normalidad.** Por tanto, y como segunda reflexión, el médico debe conocer que los valores de vitamina B12 no pueden ser los únicos determinantes para afirmar o descartar una carencia, y si **existen dudas se deben cuantificar el ácido metilmalónico (AMM) y la homocisteína total plasmática basal (HT), tanto en los sujetos con concentraciones normales de vitamina B12 y sospecha clínica de carencia, como en los casos de concentraciones bajas sin evidencia clínica de carencia** (Aguirre Errasti C, 2001).

Existen diversos orígenes de la hipovitaminosis B₁₂, ya que la falta de cualquiera de los pasos de la compleja metabolización que sufren las cobalaminas desde los alimentos hasta su utilización por las células, ocasiona la interrupción de esta y por lo tanto la posibilidad de desarrollar una deficiencia de cobalaminas.

Entre las causas se encuentran: Dieta restrictiva; Desórdenes gástricos; Desórdenes mixtos; Desórdenes intestinales; Defectos ileales; Desórdenes del transporte plasmático; Desórdenes del metabolismo celular. También la celiaquía, los parásitos intestinales, algunos trastornos metabólicos y dietas vegetarianas muy estrictas, pueden favorecer su déficit.

Los síntomas de la hipovitaminosis B₁₂ incluyen manifestaciones no específicas de: megaloblastosis, anemia, pérdida de peso; y características específicas ocasionadas por la de-

ficiencia de cobalaminas, principalmente alteraciones neurológicas. El grupo de síntomas clásicos: palidez flavínica, glositis y parestesias, es la forma más habitual de presentación. Otras formas de manifestación frecuentes derivan de la aparición de trastornos gastrointestinales o neuropsiquiátricos (Forrellat Barrios M et al, 1999). La hipovitaminosis B₁₂ produce una desmielinización discontinua, difusa y progresiva de los cordones dorsales y laterales de la médula espinal y de la corteza cerebral. Las principales características de la disfunción neurológica son su distribución simétrica y distal, fundamentalmente en manos y pies (Forrellat Barrios M et al, 1999). Los síntomas más tempranos y comunes son: parestesias, entumecimiento y pérdida de la sensibilidad. Es frecuente la desorientación, la pérdida para sentir la vibración, especialmente las altas frecuencias. Puede haber disminución de los reflejos tendinosos profundos, pero la hiperreflexia y la espasticidad sobrevienen cuando los cordones laterales están involucrados. Con frecuencia se puede desarrollar trastornos de la marcha que pueden alcanzar la ataxia.

Las alteraciones mentales van desde la irritabilidad hasta la demencia, una similar a la enfermedad de Alzheimer, y es posible la aparición de: psicosis, esquizofrenia paranoide (locura megaloblástica) e incluso el coma. También puede presentarse: somnolencia, perversión del gusto, del olfato y de la visión, con ocasional atrofia óptica. La serie de disfunciones neurológica es larga y puede incluir: disfunción vesical, impotencia, hipotensión ortostática, disturbios visuales que pueden incluir la pérdida de la agudeza visual y de la percepción del color (Sethi N et al, 2004). El síndrome Imerslund-Gräsbeck es una rara enfermedad en la que se presenta mala y selectiva absorción de cobalamina con proteinuria originada debido a un defecto en los receptores ileales.

Un buen aporte de vitaminas B12, B6 y B1 son útiles para aliviar algunas neuropatías (dolencias del sistema nervioso periférico), y como coadyuvantes de los tratamientos analgésicos y antiinflamatorios en el alivio de los síntomas de dolor muscular, como dolor de espalda, lumbalgias, cansancio...

Se necesitan más estudios para confirmar que la vitamina B12 pueda promover la actividad metastásica, por lo que se desaconsejaría tomarla con un tratamiento oncológico.

La diapositiva nº 144, nos muestra las diferencias de contenido de Vitaminas del Grupo B y Proteínas según el método de cultivo, en la avena y el trigo, demostrándose una ganancia biológica de todos los componentes en el Abono biológico sobre el químico.

La diapositiva nº 145, nos recuerda la excelente fuente de Vitaminas del Grupo B de la carne fresca de cerdo. La diapositiva nº 146, nos recuerda la importancia de las vitaminas y minerales en diferentes funciones para nuestro organismo:

- **Sistema Inmune:** Vitaminas A,C, B6, B12, y ácido fólico, junto con el hierro, zinc, cobre y selenio.
- **Protección frente al daño oxidativo:** Vitaminas C, E y B2 junto con el zinc, cobre, manganeso y selenio.
- **Piel, cabello, uñas:** Vitaminas A, B2, B3, junto con la biotina, zinc, yodo para el mantenimiento de la piel normal.
- **Biotina, zinc y selenio para el cabello.** Vitamina C para una normal formación del colágeno. El zinc y el selenio para un normal mantenimiento de las uñas. El cobre contribuye a la normal pigmentación de piel y cabello.
- **Visión: Las Vitaminas A y B2, junto con el zinc contribuyen al mantenimiento de una visión normal.** Cansancio/Energía: Las Vitaminas C, B1, B2, B3, B6, B12, y C junto con la Biotina, el calcio, hierro, magnesio, yodo, cobre, manganeso, contribuyen a una normal obtención de energía. Las Vitaminas B2, B3, B5, B6, ácido fólico, B12 y C, junto con el hierro y el magnesio pueden contribuir a la reducción del cansancio y la fatiga.

La diapositiva nº 147, nos recuerda la importancia de las vitaminas y minerales para el Sistema Nervioso y el Rendimiento mental: Vitaminas B1, B2, B3, y C junto con la Biotina, el magnesio, cobre. Las Vitaminas B1, B3, B6, ácido fólico, B12 y C junto con la Biotina y el magnesio para un mantenimiento correcto de las funciones psicológicas. El Ácido Pantoténico (B5) contribuye al normal rendimiento mental. El hierro, zinc, yodo contribuyen a una normal función cognitiva. Huesos/(Dientes/Músculos: Las Vitaminas C y D junto con el calcio, el magnesio y el zinc contribuyen al normal mantenimiento de los dientes. Las Vitaminas C, D y K2 (MK-7), junto con el calcio, magnesio, zinc y el manganeso contribuyen al normal mantenimiento de los huesos. La Vitamina D junto con el calcio y el magnesio contribuyen a un normal mantenimiento de la función muscular.

Otras sustancias consideradas del Grupo B

Hay un grupo de sustancias que se han incluido dentro del grupo B, aunque no son realmente vitaminas: Vitamina B4 (adenina); Vitamina B7 (colina); Vitamina B10, llamada también Vitamina R (Acido Pteroilmonoglutámico); Vitamina B11 (Vitamina S); Vitamina B13 (Acido Orótico); Vitamina B14 (mezcla de vitaminas B10 y B11); Vitamina B15 (Acido Pangámico); Vitamina B16; Vitamina B17 (amigdalina); Vitamina B22, comúnmente considerado como un ingrediente del Aloe Vera; Vitamina B-c, otro nombre para la vitamina B-9 (ácido fólico); Vitamina B-h (Inositol); Vitamina B-t (L-Carnitina); Vitamina Bx (Acido 4-aminobenzoico o Vitamina B10 bacteriana, también llamada PABA, Vitamina H.

Adenina

La adenina es una de las cinco bases nitrogenadas que forman parte de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y en el código genético se representa con la letra A. Las otras cuatro bases son la guanina, la citosina, la timina y el uracilo. En el ADN la adenina siempre se empareja con la timina y en el ARN con el uracilo. En la bibliografía antigua, la adenina fue alguna vez llamada vitamina, sin embargo, hoy no se la considera una verdadera vitamina. También forma parte de la molécula de trifosfato de adenosina, que constituye la fuente principal de energía a nivel celular, y está presente en muchas sustancias naturales como la remolacha, el té y la orina. El metabolismo de las purinas conlleva la formación de adenina (A) y guanina (G). Ambas derivan del ácido inosínico el cual es sintetizado sobre el precursor ribosa-5-fosfato, usando átomos de los aminoácidos glicina, glutamina y ácido aspártico (Nelson DL, 2009).

Colina (B7)

Ya comentamos sobre ella, (al describir el aminoácido metionina), y volveremos a citarla más adelante, al referirnos al inositol y en el texto de la diapositiva nº 193.

Vitamina B10 bacteriana (BX) o ácido para-amino-benzoico (PABA). Vitamina H

El PABA es esencial para el metabolismo de algunas bacterias y a veces es designado como vitamina B₁₀. No es esencial para el metabolismo de los seres humanos, por lo tanto no se considera una vitamina en ellos, sin embargo, se emplea en productos de protección solar bajo el nombre de vitamina B_x (Acido paraaminobenzoico, 2008). En forma de sal potásica, se indica en algunos trastornos fibróticos de la piel. Poco reconocida en medicina. Parece que oscurece los cabellos junto con otras del grupo B. Se halla presente como parte de la estructura del ácido fólico. El Acido Paraaminobenzoico o PABA suele ser sintetizado por nuestro organismo

por una bacteria intestinal. Los alimentos que podrían favorecer esa producción son los cereales integrales, el yogur, las semillas de girasol, el germen y el salvado del trigo, etc. Se encuentra también en forma de suplemento. Ayuda a frenar la caída del cabello y puede ayudar a evitar o frenar la aparición de canas. Ayuda a proteger la piel de los daños causados por la radiación ultravioleta (quemaduras solares). La PABA o Ácido Paraaminobenzoico es una buena aliada de la piel (para las manchas, patas de gallo, flacidez, etc). **Algunas personas comentan que han visto detenerse el avance de su Vitíligo. Influye en la eficacia y formación del ácido fólico, al estimular la formación de determinadas bacterias intestinales.** Puede aumentar nuestra vitalidad ya que aumenta el suministro de oxígeno a nuestros tejidos y colabora en la formación de los hematíes. **Se suele utilizar para: dermatitis herpetiforme, quemaduras solares, vitíligo, dermatomiositis, enfermedad de Peyronie, esclerodermia, pénfigo, infertilidad femenina** (Solomon EP, 2006) Puede disminuir el efecto de sulfonamidas o antibióticos. Algunos productos protectores solares lo incluyen con lo cual nunca hay que tomar PABA y usar a la vez estos filtros o protectores solares (ver etiquetaje del producto) ya que podrían producirse alergias, reacciones en la piel (picor, dermatitis, etc.) o intoxicaciones. No se recomienda su empleo en el embarazo ni durante la lactancia.

Vitamina B-t (L-Carnitina)

Ya descrita al comentar el aminoácido Carnitina. Interviene en el transporte de ácidos grasos hacia el interior de las células y aumenta la velocidad del proceso de generación de energía efectuado en el hígado a partir de grasas. **Por tanto, y entre otras funciones la carnitina, disminuye el riesgo de depósitos grasos en el hígado, como por ejemplo los relacionados con el abuso en el consumo del alcohol. Este compuesto forma parte de las proteínas y es un aminoácido sintetizado por el organismo y en particular por el hígado y los riñones.** La carnitina se encuentra presente en alimentos aunque en muy baja proporción. **Las principales fuentes naturales son las carnes (principalmente las rojas), pescados y lácteos. Otras fuentes son la levadura de cerveza, los cacahuates y el germen de trigo.** Su carencia se refleja en el cuerpo con cansancio, debilidad muscular, sensación de mareos y confusión. **Suele ser recomendada a personas con riesgo cardiovascular por Cardiopatía Isquémica y miocardiopatías, debido a que como suplemento dietético, la carnitina, optimiza la contracción de las células musculares cardíacas.** Durante el estadio temprano del embarazo, existe una mayor necesidad de ella, tanto para la madre como para el feto, que comparte por medio de la circulación materna. **Es necesaria para el crecimiento y desarrollo fetal y de los tejidos que componen sus órganos principales, como el pulmón y cerebro, mejorando el metabolismo energético. Fortalece los músculos y es interesante como suplemento para el deportista. Ayuda a la pérdida de peso, por su acción “quema grasas”.** (La Nueva Supernutrición. Diccionario. Oligocatálisis Bio-nutricional A.F.M.O. 2000).

Vitamina B13 (Ácido Orótico)

El ácido Orótico es un compuesto heterocíclico ácido, conocido también como ácido pirimidinecarboxílico. Históricamente se creía parte del complejo vitamínico B, que era elaborado por el intestino y era llamado vitamina B₁₃, pero se sabe que no es tal vitamina y **es elaborado por la flora intestinal.** Sus sales, conocidas como orotatos, a veces se usan como portador de minerales en algunos suplementos dietéticos para aumentar su biodisponibilidad. Orotato de litio es el más usado en esta forma. Su elevación puede llevar a la aciduria orótica. En la deficiencia de transcarbamoyl ornitina liasa, un trastorno del ciclo de la urea, exceso carbamoyl fosfato se convierte en ácido orótico. Esto conduce a incremento de la excreción urinaria del ácido orótico (Diccionario de Vitaminas. Edaf 1985).

Vitamina B15 (Ácido Pangámico)

Es una vitamina hidrosoluble y un antioxidante. Agente transmetilador, desintoxicante. **Contribuye al incremento del potencial oxigenador de los tejidos. Ayuda a la síntesis de las proteínas. Estimula las respuestas del sistema inmunitario. Hipocolesteremiante. Alivia los síntomas del angor y del asma. Antiasténico. Evita la resaca y neutraliza el deseo de alcohol.** Su deficiencia provoca desorden glandular y nervioso, enfermedades del corazón y disminución de la oxigenación de los tejidos. Su absorción y actividad mejora cuando es ingerida junto a la vitamina A y la vitamina E.

Fuentes: Levadura de cerveza 128 mg/100 g; Germen de trigo 70/100 g; Salvado de trigo 40 mg/100 g; Semillas de sésamo; Semillas de calabaza y cereales integrales (La Revolución de las Vitaminas. Michael Janson. Edit. Sirio 2001).

Vitamina B16 (Dimetilglicina)

La vitamina B-16, también conocido como dimetilglicina, es más un suplemento dietético que una vitamina, dado que su carencia no lleva a ningún efecto negativo en el organismo. La vitamina B-16 es un derivado del aminoácido glicina. Los fabricantes de la vitamina B-16, en suplemento, afirman que **puede mejorar el rendimiento deportivo, estimular su sistema inmunológico y ayudar a tratar el autismo, la epilepsia y la enfermedad mitocondrial.**

Fuentes: Fisiológicamente, **la vitamina B-16 es un subproducto de la colina.** Circula en su cuerpo en pequeñas cantidades. Se encuentra en las células animales y vegetales y en ciertos alimentos, incluyendo el hígado y granos de cereales. Además, puede encontrarse también en el revestimiento exterior del arroz, levadura de cerveza, cereales y muchos tipos de semillas. Esta vitamina también se vende en forma de suplemento. Una vez en el organismo, nuestro intestino la absorbe, y luego el hígado la convierte en metabolitos útiles. **Funciona como un bloque de construcción de ADN, aminoácidos, neurotransmisores y hormonas.**

Beneficios: La vitamina B-16 es un donante de metilo. **Donantes de metilo facilitan la producción de sustancias químicas del cerebro y por lo tanto, pueden mejorar el goce sexual, estado de ánimo, la energía, el bienestar, el estado de alerta, la concentración y la claridad visual** (Díaz Neira Luis Samuel, 2013). De acuerdo con el Sloan-Kettering Cancer Center Memorial, la vitamina B-16 mejora la respuesta inmune en humanos y animales mediante la mejora de la utilización de oxígeno durante la hipoxia. **Además, la vitamina B-16 puede proporcionar protección contra agentes infecciosos en el cuerpo y puede optimizar el rendimiento de los atletas y personas activas.** La vitamina B16 también puede reducir la acumulación de ácido láctico en la sangre durante los eventos estresantes que ayudan a prevenir las convulsiones. Sin embargo, su uso como un suplemento sigue siendo controvertido, ya que actualmente los estudios disponibles no confirman los beneficios médicos de la vitamina B-16.

Vitamina B17 (Amigdalina)

En realidad no es una vitamina. Se compone de dos unidades de glucosa (azúcar), una unidad debenzaldehído y una de cianuro, estrechamente ligadas. Al estar ligadas dentro de la molécula de B17, estas dos últimas se vuelven totalmente inertes y sin efecto sobre los tejidos vivos. Al estar en presencia de tejidos sanos donde abunda la enzima rodanasa, ésta neutraliza al cianuro y lo transforma en subproductos que generan nutrientes benéficos para el organismo; a la vez, oxida el benzaldehído y lo convierte en un compuesto no tóxico: el ácido benzoico. En sobredosis, esta sustancia puede ser peligrosa. **Se encuentra naturalmente en las semillas del damasco (albaricoque, chabacano), manzana, uva, sandías, ciertas nueces y, particularmente en las almendras. Se relacionó inicialmente con la cura del cáncer, pero los estudios han demostrado que carece de efectividad alguna para ello** (Ellison et al, 1978; Moertel CG et al, 1981; Moertel CG et al, 1982). La amigdalina en ocasiones es confundida con el laevomandelonitrilo (laetril), pero es importante destacar que la amigdalina y el laetril son diferentes compuestos químicos (Fenselau C et al, 1977). El laetril fue patentado en los Estados Unidos, y es una molécula semisintética que comparte parte de su estructura con la amigdalina. Pero, por otra parte, existe un laetril elaborado en México que sí es amigdalina, es decir, el producto natural que se obtiene a partir de huesos de albaricoque y que también se conoce como neoamigdalina. Su uso no está permitido ni aprobado por la FDA de los Estados Unidos, debido a que "posee la misma toxicidad que el cianuro".

Vitamina B-h (Inositol)

El inositol es un compuesto orgánico de la familia de los polioles o polialcoholes presente en las membranas plasmáticas (aunque en menor proporción que los fosfolípidos o los esfingolípidos) y en otras estructuras de productos naturales. Es relativamente escaso, pero tiene una gran importancia funcional cuando se asocia a otras estructuras. **Combinado con estas, (muchas veces en forma de fosfatidilinositol) tiene gran variedad de funciones. Está presente en todos los tejidos animales, con los niveles más altos en el corazón y el cerebro. El inositol es necesario para el buen estado de las células nerviosas y para el metabolismo de los lípidos, ya que junto a la colina (también relacionado con las vitaminas B), es responsable de**

la creación de neurotransmisores y de impedir que los lípidos se depositen en el hígado favoreciendo su transporte y penetración en las células. Es necesario además para el buen estado de la piel y el cabello, para la buena capacidad reproductiva y para el buen estado del sistema digestivo. **Las personas que se deprimen tienen niveles mucho más bajos de inositol en su fluido espinal (LCR).** Además el inositol participa en la acción de la serotonina, un neurotransmisor que se sabe es un factor para la depresión. Por esta razón, el inositol se ha recomendado como un tratamiento para la depresión y la evidencia preliminar sugiere que éste podría ser de utilidad.

Además de estas funciones, el inositol y algunos de sus mono y polifosfatos, funcionan como la base para una serie de señalizaciones y de moléculas mensajeras secundarias. **Están implicados en una serie de procesos biológicos interviniendo en:**

1. **Transducción de señales (insulina):** El Inositol es mejor conocido como un grupo de cabeza de lípidos, que pueden ser fosforilados para formar 8 fosfatidilinositoles fosforilados potenciales. Estos unidos a la membrana de señalización de lípidos tienen muchos papeles importantes en la biología celular, incluyendo la transducción de señales. Además de estos 8 lípidos unidos a la membrana, el grupo en la cabeza del inositol puede ser solubilizado de las colas de lípidos, por las fosfolipasas. Esto conduce a la IP3 importante segundo mensajero, que luego puede ser fosforilado para producir IP4, IP5 e IP6. Añadiendo aún más a la complejidad, estos anillos pueden ser fosforilados para producir aún más especies incluidas IP7 y IP8 entre otros. El IP7 con otra proteína (Akt-2) son mediadores importantes de la señalización de la insulina. El papel de IP 7 en este proceso es actuar como un inhibidor endógeno, fisiológico de Akt. Al inhibirlo frena la eliminación de glucosa.
2. **Montaje del citoesqueleto:** El fosfatidilinositol 4,5 bifosfato, regula la afinidad de la profilina a la actina y favorece el montaje de la actina en los complejos profilina-actina, ejerciendo una función estructural.
3. **Orientación y crecimiento de los nervios:** La regulación del crecimiento nervioso es mediada por el inositol 1, 4,5-trifosfato, cuyos receptores se encuentran en los conos de crecimiento. El inositol 1, 4,5-trifosfato (IP3) receptor (IP3R) actúa liberando el calcio interno en los canales de Ca²⁺. La liberación de este ion en los conos de crecimiento, inducida por IP3 tiene un papel crucial en control del crecimiento nervioso.
4. **Control de la concentración del calcio intracelular (Ca²⁺):** Los receptores (ER) de IP3, constituyen una familia de canales de Ca²⁺ + responsables de la movilización de Ca²⁺ + intracelular almacenado, desde depósitos internos del retículo endoplásmico. Una vez en el ER el IP 3 es capaz de unirse a un receptor en un ligando Ca²⁺ + canal que se encuentra en la superficie de la ER. La unión de IP3 a este ligando provoca la apertura de la Ca²⁺ + canal, y la liberación de Ca²⁺ + en el citoplasma, activándose la proteína Kinasa C (PKC), necesaria para las respuestas celulares sostenidas (Nishizuka Y, 1995).
5. **Desglose de las grasas y reducción del colesterol en sangre:** Cuando se consume en combinación con otras vitaminas del complejo B, el inositol ayuda al hígado a descomponer las grasas en el cuerpo para ayudar a la pérdida de peso. Cuando se toma en combinación con colina, el inositol forma lecitina y la lecitina es conocida por luchar contra la grasa. Es también un agente lipolítico, así el inositol también podría redistribuir la grasa corporal existente durante la pérdida de peso.
6. **Expresión génica:** Los inositidos altamente fosforilados son una familia emergente de segundos mensajeros eucariotas. El inositol polifosfato tiene un papel de regulación de la expresión génica en el nivel de transcripción, la remodelación de la cromatina, ribonucleico mensajero ácido (ARNm), edición y exportación de ARNm. De esta forma, los estímulos extracelulares fielmente podrían dar lugar a la sincronía correcta entre los pasos de expresión génica y coordinación nuclear como respuestas a los cambios en los entornos celulares (Lodish et al, 2006).
7. **En el texto de la diapositiva nº 158, se hará referencia a IP6.**

Fuentes

El inositol no se conoce como un nutriente esencial. **Los alimentos que contienen las concentraciones más altas de inositol (incluyendo sus compuestos) son las frutas, legumbres, cereales integrales, salvado y nueces. Las judías y los cereales, sin embargo, como semillas**

contienen grandes cantidades de inositol como fitato. Sin embargo, las nueces, semillas, melón y frutas cítricas proporcionan una sustancia llamada ácido fítico (hexafosfato de inositol o IP6), el cual libera inositol cuando es accionado por bacterias en el tracto digestivo. Tanto el fitato como el ácido fítico pertenecen a la familia de los polifenoles (ácidos fenólicos). Los fitatos interfieren en la absorción de hierro, calcio, zinc y otros minerales, pero esto no supone un problema puesto que los alimentos que contienen fitatos son ricos en esos minerales. **El inositol también puede encontrarse en el hígado, vísceras y carnes de los animales, además de en la leche, en forma de mioinositol. Además, el organismo es capaz de crear inositol, en sus propios órganos, y ésta es la razón por la cual no se considera una verdadera vitamina.** Se encuentra en altos niveles en el cerebro y en el hígado, por eso se cree que los principales tejidos que pueden producir esta sustancia son los tejidos de la mucosa intestinal, el cerebro, el hígado y los riñones.

Ningún efecto negativo serio ha sido reportado con el uso de inositol, incluso con una dosis terapéutica que equivale a 18 veces el consumo diario alimenticio. Sin embargo, no se han realizado estudios de seguridad por uso prolongado. La seguridad no ha sido establecida en niños pequeños, mujeres que están embarazadas o en lactancia y aquellos con enfermedad renal o hepática grave.

Deficiencia

La carencia de esta sustancia, puede acarrear problemas de salud como:

- **Esterilidad:** Se cree que el inositol favorece la creación de espermatozoides.
- **Problemas de la piel:** Esta vitamina interviene en la renovación de la piel, y su falta puede provocar dermatitis.
- **Problemas capilares:** La carencia de inositol produce debilidad en el cabello, y podría ser responsable de la caída del cabello en algunos casos.
- **Enfermedades oculares:** Al encontrarse con abundancia en los tejidos oculares, la ausencia de esta vitamina, podría ser responsable de algunas enfermedades, como por ejemplo, de la ceguera nocturna.
- **Problemas nerviosos:** Al intervenir en el equilibrio químico del cobre y de zinc de las células nerviosas, la falta de esta vitamina podría producir un exceso de cobre que sería responsable de varios problemas nerviosos (insomnio, angustia, depresión, estrés) y acrecentar los problemas neuronales en pacientes con diabetes.
- **Estreñimiento:** La falta de inositol podría relajar excesivamente los músculos del intestino, y esta relajación sería responsable del estreñimiento.

Dosis Terapéuticas

No hay una cantidad diaria recomendada para su ingesta, pero se estima que un adulto debería tomar entre **3 y 5 mg** diarios, dosis elevadas podrían provocar diarreas. De manera experimental, **las dosis de inositol de hasta 18 g al día han sido probadas para varias enfermedades:**

Algunos, pero no todos los estudios, sugieren que altas dosis de inositol podrían ser útiles para la depresión (Levine J et al, 1995; Vucenik I et al, 1998). En un estudio, 12 g durante cuatro semanas produjo mejoría en depresión en 28 sujetos (Benjamin J et al, 1995). En otro estudio, a esta dosis, se produjo también una mejoría de los pacientes sin ocasionar alteraciones en la función hepática, renal y hematológica (Levine J et al, 1995). Sin embargo, en un estudio a doble ciego en 42 personas con depresión grave que no estaban respondiendo al tratamiento convencional con antidepresivos no se descubrieron mejorías cuando el inositol fue incorporado (Nemets B et al, 1999).

El inositol también ha sido estudiado para el trastorno bipolar (Chengappa et al, 2000); el trastorno de pánico (Benjamin J et al, 1995; Palatnik A et al, 2001); **el trastorno obsesivo-compulsivo** (Fux Levine J et al, 1996; Fux M et al, 1999), pero la evidencia permanece inconclusa. Un pequeño estudio doble ciego (con 21 participantes) descubrió que las personas a las que se les administró 12 g de inositol al día tuvieron ataques de pánico de menor intensidad y menor frecuencia en comparación con el grupo con placebo (Benjamin J et al, 1995). Recordemos que las personas con trastorno de pánico desarrollan con frecuencia ataques de pánico, por lo general sin previo aviso. El ritmo cardíaco acelerado, el dolor en el pecho, la sudoración y otros síntomas físicos pueden ser tan intensos que son confundidos con ataques cardíacos.

En otro estudio de ataques de pánico, y comparado con el antidepresivo fluvoxamina, durante cuatro semanas, los resultados mostraron que el complemento era al menos tan efectivo como el medicamento.

En un estudio a doble ciego en 13 pacientes, el inositol (18 g/día) se ha encontrado que reduce los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo de manera significativa, con la misma eficacia a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y prácticamente sin efectos secundarios (Fux Levine J et al, 1996; Fux M et al, 1999).

Otros posibles usos incluyen la enfermedad de Alzheimer (Levine J et al, 1997); trastorno por déficit de atención (Levine J et al, 1997); bulimia (Gelber D et al, 2001). **El inositol se ha utilizado como tratamiento para la neuropatía diabética, pero no ha habido estudios doble ciego controlado con placebo a este respecto y dos estudios no controlados tuvieron resultados contradictorios** (Salway JG et al, 1978; Gregersen G et al, 1983). En la prevención de cálculos renales, por inhibición de la cristalización de sales calcáreas (oxalato, fosfato).

El D-chiro-inositol ha demostrado en dos estudios a doble ciego (1200 mg/día), que es un tratamiento eficaz para muchos de los síntomas clínicos del síndrome del Ovario Poliquístico (SOP), incluyendo resistencia a la insulina, hiperandrogenismo (acné e hirsutismo), oligomenorrea. Reduce así mismo la insulina circulante, aminorando alguna de las anomalías metabólicas como la hipertrigliceridemia. Produce descensos de la presión sistólica y diastólica, disminuyendo en consecuencia el riesgo cardiovascular y reequilibrando la función ovárica de manera espontánea (Nestler JE et al, 1999; Luorno MJ et al, 2002). Se admite la hipótesis de que la administración de D-chiro-inositol podría reponer las reservas del mediador y mejorar la sensibilidad a la insulina, mejorando la transducción de señales de ésta (Nestler JE et al, 2000; Lerner J et al, 2002).

Actualmente hay preparados que asocian el D-chiro-inositol al mioinositol, ácido fólico y manganeso a efectos de potenciar esta función reequilibradora de la función ovárica.

Estudios realizados en experimentos in vitro, estudios en animales y experiencias clínicas limitadas, afirman que el inositol puede ser utilizado eficazmente contra algunos tipos de cáncer, en particular, cuando se utiliza en combinación con ácido fólico (Shamsuddin AM et al, 1989; 1997; 1999; Vucenik I et al, 1998; Deliliers GL et al, 2002).

Se ha observado un menor crecimiento en líneas celulares procedentes de: leucemia (K562), cáncer de colon (HT-29), tumores de tejidos mamarios (tanto los sensibles a los receptores de estrógenos como el MCF-7, así como los insensibles a los receptores de estrógenos como el MDA-MB 231), cáncer de laringe, cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata (PC-3, DU 145, LNCaP), Hepatoma (hígado, HepG2), cáncer de páncreas (MIPaCa, Panc-1), melanoma (HTB68), rhabdomyosarcoma (músculos, RD) Vucenik I et al, 2006). **Sus mecanismos de acción serían los de actuar en las Fases I y II de desintoxicación hepáticas, antioxidante, antiinflamatorio, aumento de la función inmunitaria: mayor activación células NK y activación de los neutrófilos, disminución de la proliferación celular, aumento de la maduración celular, aumento de la apoptosis de las células tumorales, disminución de la formación de nuevos vasos sanguíneos, disminución de las metástasis. Así mismo es una ayuda complementaria durante la quimioterapia convencional** (Dosis de 2 a 4 g de IP6 "oro"), con disminución de los efectos secundarios sintomáticos habituales y menores disminuciones de los glóbulos blancos y plaquetas) (Deliliers GL et al, 2002).

El inositol también ha sido investigado en busca de posibles propiedades preventivas de cáncer (Yang GY et al, 1995; Dong Z et al, 1999; Ishikawa T et al, 1999; Shamsuddin AM, 1999); Vucenik I, Shamsuddin AM, 2006).

ELEMENTOS FITOQUÍMICOS ANTIOXIDANTES

Son sustancias, pigmentos de diversos colores procedentes de vegetales y que poseen una capacidad antioxidante.

Ya nos referimos en los Capítulos XIII a los radicales libres, y sustancias antioxidantes en general. En el Capítulo XIV describimos las vitaminas liposolubles antioxidantes, y en el Capítulo X lo hicimos al comentar los oligoelementos, muchos de ellos también con capacidad antioxidante. Ahora nos referiremos a los elementos fitoquímicos procedentes del Reino Vegetal con fuerte capacidad de antioxidación. En las diapositivas nº 148, 149 y 150, exponemos la clasificación completa de todas estas sustancias, distinguiendo principalmente

cuatro grandes grupos de compuestos fitoquímicos: Sustancias fenólicas, terpénicas, azufrados y sustancias nitrogenadas (alcaloides). Los terpenos son compuestos orgánicos derivados del isopreno. Pueden ser o no carotenoides. (Ver diapositiva nº 148). Los polifenoles se componen entre otros de cumarinas, flavonoides, lignina y taninos. Los compuestos azufrados (Tioles) se componen de glicósidos, glucosinolatos, isotiocianatos... Los alcaloides son sustancias nitrogenadas.

De estos cuatro grupos, son los tres primeros los que tienen mayor importancia como antioxidantes y como constituyentes de las frutas y hortalizas y los alimentos derivados con relevancia en la alimentación humana. **Los polifenoles son los que se encuentran de forma general en todos los alimentos de origen vegetal. Los compuestos nitrogenados suelen ser biológicamente muy activos, pudiendo dar lugar a problemas de toxicidad aun en cantidades muy bajas.** “Por esta razón, en general, los programas de mejora y selección de vegetales se han dirigido a tratar de reducir el contenido en estos compuestos potencialmente tóxicos, es, por ejemplo, el caso del alcaloide solanina presente en la patata” (Tomás Barberán FA, 2003). **En la diapositiva nº 150, volvemos a citar los Oligoelementos (minerales), enzimas, y otras sustancias, algunas utilizadas como medicamentos, con propiedades antioxidantes.** Algunas de las sustancias que aparecen en estas diapositivas volveremos a comentarlas al referirnos a las sustancias “antiaging”: como la Quercetina (cebolla, ajo), Ubiquinonas como la Coenzima Q, crucíferas como el brócoli rico en glucosinolato, estilbenos como el resverasor, melatonina, betaglucanos de ciertas setas...

Reseñamos seguidamente algunas de las particularidades, actividad, y propiedades de los principios activos de estas sustancias, y de **las funciones antioxidantes** tanto en los propios vegetales (fuentes de origen de ellas) como en nuestro organismo al ser consumidas (indicaciones), **de interés sobre todo en la salud cardiovascular y oncológica.**

Los terpenos e isoprenoides son una vasta y diversa clase de compuestos orgánicos derivados del isopreno (o 2-metilbuta-1,3-dieno), un hidrocarburo de 5 átomos de carbono (Devlin TM, 2004). El nombre proviene de que los primeros miembros de esta clase fueron derivados del aguarrás ("turpentine" en inglés) (Croteau R et al, 2000). Los terpenos son el principal constituyente de los aceites esenciales de algunas plantas y flores, como el limonero, el naranjo. En las plantas los terpenos cumplen muchas funciones primarias: algunos pigmentos carotenoides son terpenos (diapositiva nº 148), también forman parte de la clorofila y las hormonas giberelina y ácido abscísico. Los terpenos también cumplen una función de aumentar la fijación de algunas proteínas a las membranas celulares, lo que es conocido como isoprenilación. Los terpenos de las plantas son extensamente usados por sus cualidades aromáticas. Juegan un rol importante en la medicina tradicional y en los remedios herbolarios, y se están investigando sus posibles efectos antibacterianos y otros usos farmacéuticos. Están presentes, por ejemplo, en las esencias del eucalipto, los sabores del clavo y el jengibre. También en el citral, mentol, alcanfor, y los cannabinoides. Los monoterpenos son mejor conocidos como componentes de las esencias volátiles de las flores y como parte de los aceites esenciales de hierbas y especias, en los que ellos forman parte de hasta el 5 % en peso de la planta seca. Algunos de los más importantes son el Pineno (presente en los pinos), el Mirceno (presente en el lúpulo), el Limoneno (presente en los cítricos) o el Linalool (presente en la Lavanda). Entre los Diterpenos, terpenos de 20 carbonos, se incluye el fitol, que es el lado hidrofóbico de la clorofila, las hormonas giberelinas, los ácidos de las resinas de las coníferas y las especies de legumbres, las fitoalexinas, y una serie de metabolitos farmacológicamente importantes, incluyendo el taxol, un agente anticáncer encontrado en muy bajas concentraciones (0,01% de peso seco) en la madera del tejo y la forskolina, un compuesto usado para tratar el glaucoma. Los fitosteroles pertenecen a la familia de los Triterpenos. (Serán abordados en el Capítulo XXVIII dedicado a los Alimentos funcionales).

Los Tetraterpenos son pigmentos carotenoides accesorios que cumplen funciones esenciales en la fotosíntesis. **Algunos terpenos se consideran como nutrientes: retinaldehído, el retinol, los carotenos, los tocoferoles, las quinonas y las ubiquinonas** (Serán abordadas las ubiquinonas como sustancias antioxidantes “antiaging”, energéticas, además de citar otras acciones). Se utiliza el término vitamina A para el retinol y los carotenos; vitamina E para los tocoferoles y vitamina K para las quinonas. La vitamina A participa en el ciclo visual, que permite la adaptación de los bastones retinianos a la oscuridad; mantenimiento de epitelios; respuesta inmunitaria; el gusto; la audición y el crecimiento. Como norma general, las saponinas producen una acción expectorante, diurética, depurativa, tónico-venosa y de disminución del

colesterol. Los fitosteroles serán abordados ampliamente en esta obra, al comentar sustancias que dificultan la absorción del colesterol.

Los carotenoides son pigmentos orgánicos del grupo de los isoprenoides que se encuentran de forma natural en plantas y otros organismos fotosintéticos como algas, algunas clases de hongos y bacterias. Se conoce la existencia de más de 700 compuestos pertenecientes a este grupo. Los carotenoides son el grupo más representativo de los Tetraterpenos, compuestos que se caracterizan por una estructura con 40 átomos de carbono, aunque no todos los carotenoides se ajustan estrictamente a esta regla. A los carotenoides que contienen átomos de oxígeno se les conoce más específicamente como xantofilas. Los restantes constituyen el grupo de los llamados carotenos. Su color, que varía desde amarillo pálido, pasando por anaranjado, hasta rojo oscuro, se encuentra directamente relacionado con su estructura: los enlaces dobles carbono-carbono interactúan entre sí en un proceso llamado conjugación. Mientras el número de enlaces dobles conjugados aumenta, la longitud de onda de la luz absorbida también lo hace, dando al compuesto una apariencia más rojiza. Así, el fitoeno que posee únicamente tres enlaces dobles conjugados absorbe luz en el rango ultravioleta, apareciendo incoloro a la vista, el licopeno, compuesto que confiere su color rojo al tomate, contiene 11 enlaces dobles conjugados. Existen también carotenoides de color verde, amarillo (beta-caroteno), y anaranjado (neurospora-xantina). **Estos pigmentos son responsables del color de flores y frutos (para favorecer la polinización y dispersión de semillas), o de estructuras animales como las plumas y picos de algunos pájaros, el exoesqueleto de crustáceos y el músculo o la piel de algunos peces (Meléndez-Martínez AJ et al, 2007). Son considerados compuestos indispensables para la vida, fundamentalmente debido a las funciones que llevan a cabo en relación con la fotosíntesis (captación de luz, fotoprotección). Todos los carotenoides son derivados del licopeno, principal fitoquímico responsable del color rojo del tomate, siendo su fuente alimenticia más importante y sus derivados (salsa, ketchup, jugo, etc.). Otras fuentes de licopeno son la sandía, la guayaba, la papaya y el pomelo.**

La principal función del licopeno y otros compuestos relacionados con los carotenoides en los vegetales es la de absorber la luz durante la fotosíntesis, protegiendo a la planta contra la fotosensibilización (Waliszewski K et al, 2010). Normalmente, los tomates contienen cerca de 3 a 5 mg de licopeno por 100 g de alimento crudo. Algunas variedades rojas contienen más de 15 mg/100 g, mientras que las variedades amarillas contienen sólo cerca de 0,5 mg/100 g. Por ser una sustancia lipófila se absorbe en tracto digestivo a través de micelas (Shi J, 2000). En organismos fotosintéticos los carotenoides desempeñan un papel vital en los centros de reacción, ya sea participando en el proceso de transferencia de energía, o protegiendo el centro de reacción contra la autooxidación. En los organismos no fotosintéticos, los carotenoides han sido vinculados a los mecanismos antioxidantes (Carranco Jáuregui ME et al, 2011). Los animales son incapaces de sintetizar carotenoides y deben obtenerlos a través de su dieta, siendo estos compuestos importantes por su función biológica como pro-vitamina A (Alfa y Beta carotenos). **Entre las aplicaciones más importantes de los carotenoides, además de su capacidad antioxidante, podemos mencionar su uso como pigmentos naturales, así como su papel como complemento alimenticio.**

Los antioxidantes naturales presentes en los vegetales y en algunos animales han sido estudiados por su papel en la protección de diversas enfermedades como ciertos tipos de cáncer, enfermedad cardiovascular y la degeneración macular relacionada con la edad. La evidencia experimental sugiere que estos compuestos son importantes en la protección de macromoléculas biológicas contra el daño oxidativo.

Como ejemplos de estos compuestos en la naturaleza, podemos citar al carotenoide mejor conocido, el que da al grupo su nombre, el α y β caroteno encontrado en zanahorias y responsable de su color anaranjado brillante. El color rosado del flamenco y el del salmón (Astaxantina) y la coloración roja de las langostas. Licopeno en el tomate. Luteína/zeaxantina en alfalfa, maíz, naranjas. En el huevo de gallina (Violaxantina). Cantaxantina en crustáceos. Astaxantina en el Salmon, crustáceos, levaduras y algas.

La diapositiva nº 151, detalla la riqueza en alfa caroteno, betacaroteno, betacriptoxantina, luteína y licopeno, de diferentes frutas y verduras. Predomina una mayor abundancia de éstas en betacaroteno y luteína.

Tocoferoles y Tocotrienoles. En el Capítulo XIV, nos hemos referido a la Vitamina E. Recordemos aquí, únicamente algunos conceptos: **El α -Tocoferol (denominado también como alfa-tocoferol) es un antioxidante de origen natural de la familia de los tocoferoles (Challem**

J et al, 2008). Es muy poco soluble en agua, alcanzando mayores grados de solubilidad en aceites. **Cuando nos referimos a la forma natural se trata del estereoisómero dextrógiro denominado D-Alfa-tocoferol, mientras que el sintético es el DL-Alfa-Tocoferol.** Cuando se emplea éste en la industria alimentaria se suele codificar como: "E 307". El α -Tocopherol es considerado una forma de vitamina E que se absorbe y se acumula en el cuerpo humano. (Rigotti A, 2007). **Este alfa-tocoferol es un antioxidante que posee la propiedad de proteger a los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas y otras estructuras celulares de la peroxidación lipídica.** Por ello, es la forma de vitamina E que preferentemente se absorbe y acumula en los seres humanos (Rigotti A, 2007). **La medición de la actividad de "vitamina E" en Unidades Internacionales (UI) se basa en la mejora de fertilidad en la prevención de abortos espontáneos en ratas embarazadas, en relación al alpha-tocoferol.** El **β -Tocoferol (beta-tocoferol)** es otra de las 4 formas naturales de tocoferol (y por tanto una de las 8 formas naturales de Vitamina E). El **γ -Tocoferol (gamma-tocopherol)** es otra de las 4 formas naturales de tocoferol. En forma sintética es el aditivo antioxidante E 308. El **δ -Tocoferol (delta-tocoferol)** es otra de las 4 formas naturales de tocoferol. Su forma sintética es el aditivo E 309.

La función principal de las diferentes variantes de tocoferol es la antioxidante, propia de la vitamina E, por lo cual se deben tomar alimentos que las contengan, o suplementos artificiales. Estos últimos pueden ser total o parcialmente sintéticos. La forma sintética es etiquetada "D, L" mientras que la forma natural es etiquetada "D". La forma sintética sólo es la mitad de activa que la forma natural. La forma sintética, dl, dl-alpha ("dl-alpha") no es tan activa como la forma natural ddd-alpha ("d") tocoferol. Los siguientes aditivos alimentarios son formas comunes de tocoferol agregada a los productos alimentarios que se denotan mediante Número: E 306: Extracto rico en tocoferol. E 307: Alpha-tocoferol sintético. E 308: Gamma-tocoferol sintético. E-309: Delta-tocoferol sintético.

Las naftoquinonas son pigmentos naturales altamente distribuidos en la naturaleza con importantes actividades biológicas. La estructura 1,4-naftoquinona se encuentra en un gran número de compuestos de origen natural y es asociada con diversas propiedades biológicas. **Son sustancias terpénicas.** En la mayoría de los casos, la actividad biológica de las naftoquinonas, incluidas las quinonas, se han relacionado con sus propiedades de oxidación-reducción y ácido-base, las cuales pueden ser moduladas modificando sintéticamente los sustituyentes unidos al anillo 1,4-naftoquinona. La síntesis de nuevos derivados de 1,4-naftoquinona es de particular importancia, **ya que estos compuestos muestran importantes actividades como agentes antiparasitarios, antibacterianos, antifúngicos y anticancerígenos, y en el control de plagas por sus actividades molusquicida e insecticida.** Sus actividades farmacológicas y mecanismos de acción están relacionados con sus propiedades de óxido/reducción y ácido/base, y pueden ser modulados añadiendo sustituyentes al anillo de la 1,4-naftoquinona. La atovacuna, un análogo de la ubiquinona, interfiere en el proceso normal de electrones en la cadena de electrones en la mitocondria. **Los alimentos naturales que las contienen se encuentran detallados en la diapositiva nº 148.**

Los Polifenoles son un grupo de sustancias químicas encontradas en plantas caracterizadas por la presencia de más de un grupo fenol por molécula. **Los polifenoles pueden ser divididos en varios subgrupos atendiendo a su estructura básica: Los flavonoides, con estructura básica C6-C3-C6, incluyen a las flavonas, flavanonas, isoflavonas, dihidroflavonoles precursores de los flavonoles y los flavandioles, las antocianinas, los taninos condensados, xantonas, chalconas, dihidrochalconas, auronas.** Su esqueleto puede sufrir modificaciones, convirtiéndose entonces en el esqueleto de los isoflavonoides o el de los neoflavonoides, que por lo tanto también son derivados de los flavonoides (Winkel-Shirley B, 2001). **Otros subgrupos de polifenoles son los ácidos fenólicos y polifenoles no flavonoides, también tienen importancia los estilbenoides (resveratrol), cumarinas, antraquinonas, viniferinas.** Las principales fuentes de polifenoles son bayas, té, cerveza, uvas/vino, aceite de oliva, chocolate/cacao, nueces, maníes, granadas, yerba mate, y otras frutas y vegetales. Los más elevados niveles de polifenoles se encuentran generalmente en la piel de las frutas (Ver diapositivas nº 148 y 149).

Las xantonas son polifenoles con gran actividad antioxidante con propiedades antibacterianas, antivíricas y antifúngicas con acción equilibrante en los Sistemas cardiovascular, nervioso, inmunológico, metabólico, entre otros. Ciertas frutas tropicales como el Mangostan son ricas xantonas. Las chalconas son responsables de la pigmentación amarilla de algunas flores. Están implicadas en la estimulación de la polinización gracias a que inducen al

desarrollo de colores en el espectro de lo visible y en el UV que atraen a insectos (mariposas y abejas). Las auronas son responsables de la coloración de algunas plantas. Se han identificado y aislado alrededor de 9.000 flavonoides, pero sin duda aún hay muchos más por descubrir. (Williams CA et al, 2004).

Son una familia muy diversa de compuestos, aunque todos los productos finales se caracterizan por ser polifenólicos y solubles en agua. **Muchos compuestos fenólicos son en parte responsables de las propiedades organolépticas de los alimentos de origen vegetal y por tanto tienen importancia en la calidad de los mismos.** Así, entre éstos hay pigmentos como las antocianinas, responsables de los tonos rojos, azules y violáceos característicos de muchas frutas (fresas, ciruelas, uvas, etc.), hortalizas (berenjena, lombarda, rábano, etc.) y del vino tinto, o los flavonoles, de tonalidad crema-amarillenta, que están presentes principalmente en las partes externas de frutas y hortalizas (Tomás-Barberán FA et al, 2000). Hay polifenoles que tienen sabor amargo, como determinadas flavanonas de los cítricos (naringina de los pomelos, neohesperidina de las naranjas amargas) o la oleuropeína presente en aceitunas. Las isoflavonas serán comentadas ampliamente al comentar la soja. Los taninos condensados son macromoléculas constituidas por unidades de flavonoides llamadas antocianidinas. Los taninos están muy ampliamente distribuidos en las plantas como en el té, donde contribuyen al sabor astringente (Palazón J et al, 2001). Ellos y los taninos hidrolizables confieren astringencia a los frutos. Originalmente fueron utilizados para curtir pieles crudas de los animales.

Algunos fenoles sencillos, tienen también importancia en el aroma de determinadas frutas, como el eugenol en los plátanos. **Las flavanonas son precursoras de otros flavonoides más complejos, pero se encuentran como tales en altas concentraciones en los cítricos.** Las más importantes son: la naringenina, presente en el zumo de naranja, limón o pomelo, dándole un sabor amargo; la liquiritigenina, presente en el regaliz; y el eriodictiol que se presenta en el guisante actuando como quimioatrayente para interactuar con agrobacterias. Los dihidroflavonoles son los precursores directos de flavandioles y flavonoles, pero también tienen cierta actividad como tales en algunas plantas. Hay tres importantes: la dihidromiricetina, presente en las partes aéreas de los brezos, la dihidroquercetina, en las uvas blancas o en la zarzaparrilla y el dihidrokampferol que se puede encontrar en la madera del pino siberiano.

Los derivados de ácidos hidroxicinámicos, como cafeico, ferúlico y sinápico, están presentes en un buen número de frutas y hortalizas y alimentos derivados, y en algunos casos constituyen los polifenoles mayoritarios; aunque no tienen un impacto directo sobre las características organolépticas de los alimentos que los contienen, indirectamente pueden afectar de modo negativo a la calidad si son oxidados por las enzimas oxidativas que se encuentra naturalmente en los tejidos vegetales, y dan lugar a la formación de polímeros pardos que imparten al producto un aspecto no siempre deseable (Tomás-Barberán FA et al, 2001). **Los lignanos son metabolitos secundarios de las plantas encontrados en una gran variedad de plantas que incluyen las semillas de lino, semillas de calabaza, semillas de ajonjolí, centeno, soja, brócoli, frijoles, y en algunas bayas.** Los estilbenos, familia de los polifenoles naturales incluye tanto a los derivados simples como las formas complejas polímeras. Se encuentran en muchas plantas superiores. En respuesta a los ataques de agentes patógenos externos (insectos, microorganismos), las plantas se protegen mediante la producción de compuestos tóxicos que contribuyen al bloqueo de los atacantes locales. Los estilbenos permiten comprender por qué algunas variedades de vid son más o menos resistentes a los ataques de hongos. Se ha demostrado que las hojas de la vid inoculadas con el mildiu (*Plasmopara vitícola*) van producir estilbenos a nivel local después de unas horas (Pezet R et al, 2004). Estas hojas sintetizan primero resveratrol en grandes cantidades, pero la cantidad de este compuesto puede variar según las variedades de la vid. Para las variedades resistentes al moho, el resveratrol se oxida en un compuesto tóxico, la viniferina. **El resveratrol ha demostrado ser una molécula beneficiosa, no sólo para la planta, sino también para los seres humanos.** Estas propiedades terapéuticas han sido numerosas, y siempre atraen un gran número de estudios. (Bharat B, et al, 2005). Será abordada esta sustancia dentro de las “antiaging”. Observaciones similares se realizaron en las coníferas. Un pino sometido al ataque de hongos se defenderá mediante la producción de estilbenos como la pinosilvina (Kemp MS et al, 1986) un abeto producirá varios dímeros de glucósidos de estilbeno (Sheng-Hong Li et al, 2008).

Las Cumarinas y antraquinonas son también sustancias fenólicas constituyentes de las plantas. Las cumarinas tienen aplicaciones médicas como antitumoral, antiaritmico, antiinflamatorio, antiséptico, analgésico y contra la hipertensión, osteoporosis, VIH, asma y linfedema. Las antraquinonas poseen una acción laxante, utilizándose en estreñimiento (rubarbo, frángula). También se han utilizado en aplicación local en el psoriasis. (Ver diapositiva nº 148).

Los flavonoides participan activamente en la vida de la planta y en su metabolismo. Algunos fenoles juegan un papel importante de tolerancia frente al estrés de la planta. Además ejercen papel protector de insectos, aunque también sus colores los atraen favoreciendo la polinización. Intervienen en el transporte de la hormona auxina, y se cree que funcionan como defensa ante el herbivorismo. Son responsables de la resistencia de las plantas a la fotooxidación de la luz por el ultravioleta del Sol por su capacidad antioxidante, reduciendo en general los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS). Esta capacidad antioxidante es la que transmiten a los animales en la ingesta. Estos radicales libres son responsables del daño celular de éstos que se puede producir indirectamente por deterioro oxidativo en ácidos grasos insaturados y ADN. La eficacia de este sistema depende de factores relacionados con el genoma, como es el caso de los sistemas enzimáticos de defensa y de la nutrición para los captadores de radicales vitamínicos o no vitamínicos.

El hombre los consume con los vegetales, poseyendo propiedades muy apreciadas en medicina, como antimicrobianos, anticancerígenos y disminución del riesgo de enfermedades cardíacas, entre otros efectos, aunque queda mucho por investigar de su valor medicinal, esperándose en un futuro importantes progresos en este campo (Winkel-Shirley B, 2001). Estas sustancias pueden encontrarse en plasma en concentraciones micromolares y los efectos biológicos de estos compuestos deberían estudiarse dentro de este rango de concentraciones para que tengan relevancia nutricional.

Existen también sustancias con actividad estrogénica (fitoestrógenos), como las isoflavonas, los lignanos y el estilbeno resveratrol, mientras que otros, como los taninos, son capaces de fijar metales y proteínas, lo que afecta a la biodisponibilidad de éstos y puede estar en el origen de algunos efectos inespecíficos (por ejemplo, antimicrobianos), o en la prevención de enfermedades neurodegenerativas (Tomás-Barberán FA et al, 2000; 2001).

Son conocidos por los cultivadores de plantas ornamentales, que manipulan el ambiente de las plantas para aumentar la concentración de flavonoides que dan el color a las hojas y a las flores.

La actividad biológica de los polifenoles puede verse considerablemente afectada por bio transformaciones por microorganismos del intestino grueso tras un proceso de fermentación bacteriana. Estos metabolitos podrían explicar la actividad de muchos constituyentes de la dieta tras su ingesta. Además factores externos ambientales pueden modificar la tasa de los polifenoles en las plantas: Estas sustancias fenólicas son notablemente superiores en aquellos frutos que han crecido en zonas con temperaturas nocturnas más bajas; igualmente una mayor tasa de insolación favorece la acumulación de antocianos en el producto. **El grado de irradiación con luz UV puede también afectar al contenido de resveratrol en las uvas y de cumarinas en los frutos cítricos** (Cantos F et al, 2001).

Otras variables también condicionan el contenido de sustancias fenólicas. Así, se sabe que el calcio, el boro y el contenido en sustancias nitrogenadas del suelo tienen un efecto decisivo sobre el contenido en sustancias fenólicas antioxidantes e influir sobre su degradación por enzimas oxidativas (polifenoloxidasas) durante su posterior manipulación, conservación o procesamiento (Tomás-Barberán FA et al, 2001). **El contenido en compuestos azufrados del suelo influye considerablemente sobre el contenido en glucosinolatos de los compuestos azufrados de los ajos y cebollas. El grado de madurez de las diferentes frutas y hortalizas también influye de forma relevante sobre la composición fitoquímica, sin que exista un patrón de comportamiento general para todos los productos. Igualmente, el grado de iluminación e irradiación de las plantas y la temperatura de cultivo ejercen también una influencia importante sobre el contenido en sustancias fitoquímicas. La irradiación con luz UV, por ejemplo, induce la acumulación del anticancerígeno resveratrol en la uva de mesa o para vinificación, lo que mejoraría sus propiedades protectoras de la salud** (Cantos F et al, 2001).

Así mismo, grandes diferencias en la ingesta de polifenoles dependen de las variedades de fruta y hortalizas seleccionadas, además depende de los hábitos culinarios y de la con-

servación del alimento que toma el consumidor. **En la diapositiva nº 152**, se recogen las diferencias en la ingesta de polifenoles cuando se eligen cinco raciones de frutas y hortalizas (melocotón, naranja, espinaca, lechuga y uva), que completan la recomendación de “5 al día”. **En el caso del melocotón, si se selecciona una variedad rica en polifenoles como la “Snow king” y se consume sin pelar, se ingieren diez veces más polifenoles que cuando seleccionamos una variedad menos rica en estas sustancias como es la *Flavor crest* y además se ingiere pelada** (Tomás Barberán FA et al, 2001). **En el caso de las uvas, si se consumen una ración de uva de la variedad *Napoleón* sin pelar y no eliminamos las semillas se están consumiendo diez veces más polifenoles que cuando estas uvas están peladas y sin semillas descartadas** (Cantos F et al, 2001). **En el caso de la naranja tiene una gran relevancia no eliminar el albedo, pues es ésta la parte más rica en flavanonas del fruto. Una eliminación exhaustiva del albedo hace que sólo ingiramos una cuarta parte de las flavanones que se ingerirían si dejara parte de éste** (Tomás Barberán FA et al, 2000). **En el caso de la lechuga, una ración de ensalada sobre la base de la variedad *Lollo rosso* (o también *Hoja de roble*) proporcionará 30 veces más polifenoles que la misma ensalada elaborada con la variedad *Iceberg* y seleccionado los tejidos más blancos.** (Cassidy A et al, 2000). **En el caso de las espinacas, si se cocinan al microondas se está ingiriendo más del doble de los flavonoles que se hace si son hervidas y además se consumen sin aprovechar el agua de cocción** (Gil MI et al, 1999). La diferencia entre una u otra forma de consumo de estas cinco raciones de frutas y verduras está entre consumir 150 mg o casi un gramo de polifenoles: Los hábitos alimentarios pueden en consecuencia influir considerablemente en el consumo de estos metabolitos antioxidantes. **No hay que olvidar en consecuencia de que los más elevados niveles de polifenoles se encuentran en la piel de las frutas y en el albedo.**

Muchas sustancias fitoquímicas son coloreadas, por lo que se ha propuesto una forma fácil de comunicar al consumidor dónde las podemos encontrar. **Así, el color rojo del tomate se debe al licopeno** que se encuentra en el pomelo rojo, un pigmento que se acumula en la glándula prostática donde puede estar implicado en mantener su salud. **Las hortalizas amarillo-verdosas, como es el caso de las hortalizas de hoja, contienen luteína que se localiza en la retina donde se produce la degeneración macular senil.** Los alimentos rojo-púrpura contienen antocianinas, que son antioxidantes potentes presentes en manzanas rojas, uvas, bayas y vino tinto. Los alimentos de color naranja, como las zanahorias, mangos, albaricoques y calabazas, contienen beta-caroteno. Los alimentos amarillo-anaranjados, como las naranjas, mandarinas y limones, contienen flavanonas. Los alimentos verdes, como brócoli y coles de Bruselas, contienen glucosinolatos. Los alimentos blanco-verdosos, como es el caso de los miembros de las Aliáceas, contienen compuestos azufrados. Aunque ésta es una aproximación muy simple, podría recomendarse a los consumidores que ingirieran una ración de cada uno de los grupos arriba mencionados cada día (Tomás-Barberán F A, 2003). En el uso doméstico, se hacen necesarios sistemas simples y rápidos de preparación de estos alimentos para poder influir en hábitos alimentarios saludables (Heber D et al, 2001).

Las dietas ricas en flavonoides, se encuentran en todas las verduras pero las concentraciones más importantes se pueden encontrar en el brócoli, la soja, el té verde y negro, el vino, y también se pueden ingerir en algunos suplementos nutricionales, junto con ciertas vitaminas y minerales (Balz Frei, 2007). En los frutos, las mayores concentraciones se encuentran en la piel, por lo que es mejor comerlos sin pelar, debidamente lavados previamente (Birt DF et al, 2001). También es importante destacar que muchos de estos compuestos se encuentran en proporciones variables en los diferentes tipos de vinos, siendo responsables del efecto preventivo que tiene el consumo moderado de vino sobre las enfermedades cardiovasculares, cáncer y otras enfermedades degenerativas (Palazón J et al, 2001). Las mayores concentraciones en el tomate están presentes en el de tipo “cherry”, y en la lechuga, en la del tipo “Lollo Rosso” u “Hoja de Roble” (Crozier A et al, 1997). La concentración de los flavonoides también varía mucho entre plantas de la misma especie, por lo que se recomienda el consumo de verduras de buena calidad, y como los flavonoides se estropean con facilidad, es recomendado consumirlas en lo posible crudas, y si se cocinan no se recomienda el uso del microondas ni congelarlas antes de hervirlas (Crozier A et al, 1997).

En la diapositiva nº 153, se comentan las fuentes y propiedades del Flavonol Quercetina. Sus fuentes son las manzanas, uvas rojas, cítricos, frambuesas, arándanos en frutas. En verduras: cebollas rojas, tomates, brócoli, verduras de hoja verde. También en el vino tinto, té verde y negro, alcaparras. **Propiedades:** Antiinflamatoria y antioxidante. **Aumento de la con-**

centración de glutatión en la mucosa intestinal. Protección de la oxidación de la Vitamina E. Efecto antihistamínico. Inmunomodulador. Prevención del daño hepático y de la mucosa gástrica, causados por el etanol.

En la diapositiva nº 154, se comentan las fuentes e indicaciones para la salud humana de las Antocianidinas. Son flavonoides vegetales abundantes en frutos de piel oscura como uvas negras, cerezas y mirtilo. Indicaciones: Alergias. Fortalecimiento del colágeno a nivel vascular y de la piel. Efecto cosmético. Antioxidante en general y protector específico de la oxidación de la Vitamina C. Antiinflamatorio. Lesiones deportivas. Síndrome de Fatiga Crónica. Retención hídrica en el Síndrome Premenstrual. Afecciones Oculares, mejorando la circulación e hidratación del ojo. Mejora la visión nocturna, sequedad.

En la diapositiva nº 155, se describe las acciones de las Proantocianidinas del Espino Blanco, con acción antioxidante local intensa: Captadoras de RL. Quelante de metales pesados. Protector del DNA del daño oxidativo. Protección del Glutatión reducido de su oxidación. Acción antiinflamatoria y anticarcinogénica. Antiaterógena: Disminución de la oxidación del Colesterol LDL; retraso del envejecimiento de las células endoteliales. Mejora de la circulación venosa.

La diapositiva nº 156, describe las acciones del Palmito o Saw Palmetto (Sabal Serrulata). Contiene sustancias activas: ácidos grasos, especialmente mirístico y láurico, triglicéridos, fitosteroles (especialmente el beta-sitosterol), triterpenos, alcoholes y polifenoles, y metabolitos de la quercetina, con acciones que benefician a la glándula: Acción antiandrogénica que inhibe la 5 alfa reductasa, enzima que convierte la testosterona en Dihidrotestosterona (DHT) que estimula la hiperplasia prostática. Acción antiinflamatoria que inhibe vías del ácido araquidónico. Acción espasmolítica, con relajación de la musculatura prostática, mejorando en consecuencia el flujo urinario con disminución de las micciones nocturnas. Acción antiproliferativa. También actúa sobre la caída del pelo androgénica.

La diapositiva nº 157, describe las propiedades del Flavonoide: Epigallocatequina Galato. Es un polifenol antioxidante presente en té verde, con propiedades quimioprotectoras. Propiedades antibacterianas y antivíricas. Regula los niveles de insulina y glucosa. Ayuda a perder de peso. Protege el ADN de los radicales libres. Anticanceroso. Hipocolesteremiante. Mejoría de Fibromas Uterinos sintomáticos. Favorece síntesis de glutatión peroxidasa, glutatión-S-oxidasa, SOD y catalasa. Inhibe activación de NF-kB y AP-1.

La diapositiva nº 158, describe El fenil éster del ácido cafeico (CAPE), presente en el café y el propóleo de abejas de la miel. Es un antioxidante con propiedades antitumorigénicas ya que favorece la translocación de Nrf-2 y unión a ARE, que resulta en producción de Hemoxigenasa-1. Suprime actividad de NF-kB sin afectar IκBα.

La diapositiva nº 159, describe aspectos del polifenol no flavonoide Curcumina. Es un pigmento amarillo aislado de *Cúrcuma longa* (uso como colorante y componente del curry). Se favorece su absorción en sinergia con la pimienta negra. Inhibe carcinogénesis por Disrupción complejo Nrf-2 - Keap-1 activando Nrf-2 y defensa antioxidante. Suprime expresión de c-Jun y c-Fos, evitando activación de proliferación celular: Se ha utilizado en el Cáncer de colon, piel, mama...Inhibe la angiogénesis tumoral. Posee una acción quimio y radiosensibilizadora. Inhibe translocación de NF-kB, porque bloquea la fosforilación de IκBα. Antiinflamatoria (artritis), trastornos autoinmunes. Protector hepático. Preventivo de Enfermedad de Alzheimer y Enfermedades Cardiovasculares. Util en depresión. EPOC. Antimicrobiano. Dispepsia. No se debe de utilizar en el embarazo, lactancia y en reflujo esofágico.

En esta misma diapositiva, se presenta como antioxidante y acción antitumoral, el IP6 "Oro": Inositol + Hexafosfato de Inositol (Shamsuddin, 1989; 1992). Producto natural derivado del grano de cereales integrales (arroz, trigo) leguminosas, forma parte del complejo vitamínico B. Sustancia lipotrópica, que con la colina, forma lecitina. Favorece la movilización de grasas del hígado. Forma parte de los fosfolípidos de las membranas celulares y de la esfingomielina de las neuronas, favoreciendo la transmisión sináptica. Antiinflamatorio, antioxidante. Util en la prevención y tratamiento del cáncer por su acción reguladora de la división celular, con disminución de la proliferación, aumento de la apoptosis, aumento de la actividad de las células linfocitarias NK asesinas, disminución de la angiogénesis y de las metástasis. Acción sobre los enzimas hepáticos fase I y II. Acción antiosteopénica y antiateroesclerosa. Prevención de cálculos renales. Acción antidepresiva. Mejora los efectos secundarios de la quimio y radioterapia.

La diapositiva nº 160, describe la composición y propiedades de la **cerveza**. Bebida con contenido de alcohol de (4-8% volumen), rica en antioxidantes: **Ácidos fenólicos, flavonoides, catequinas, proantocianidinas y Xanthohumol, una chalcona que junto con sus metabolitos, tiene una acción antioxidante, antiinflamatoria, y anticarcinogénica. Posee Vitaminas del grupo B, principalmente ácido fólico. Protegen a células inmunocompetentes. Estimulante del Sistema Inmunológico. También posee vitaminas A, D y E, entre otras, fibra e hidratos de carbono. Como minerales posee: Magnesio, potasio, calcio, fósforo, silicio, baja en sodio.**

Por sus propiedades antioxidantes es protector cardiovascular a dosis moderadas. Al ser rica en potasio y baja en sodio, es diurética y al tener mucho magnesio es muy buena para el corazón y también para evitar la formación de cálculos renales. Por su riqueza en silicio acelera la tasa de mineralización del hueso, independiente de la vitamina D. Por su contenido en agua (90-95%) se ha usado por algunos deportistas como hidratante, especialmente cerveza sin alcohol, y podría reducir algunos factores de riesgo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Mejora del perfil lipídico, con incremento significativo del Colesterol-HDL especialmente en mujeres. La cantidad superior perjudicial es de: 250-333 ml (mujer) y de 500-660 ml (hombre).

La diapositiva 161, describe la composición y propiedades **del vino**. Su contenido en azúcares: Glucosa, fructosa y azúcares residuales tras la fermentación; alcohol etílico, polialcoholes, glicerina, ácidos, esteres, proteínas, aminoácidos: prolina, arginina glutamina, alanina, polifenoles: taninos, antocianinas, resveratrol (antioxidantes). Minerales: potasio.

El vino, tiene propiedades cardiovasculares: antiaterogénico, antiinflamatorio, mejora los perfiles del colesterol incrementando el colesterol HDL, antiagregante plaquetario, mejora de la sensibilidad Insulínica, reduce el riesgo de ictus. Es ansiolítico, hipnoinductor y tranquilizante (dosis moderadas). Ha sido usado extensamente en el tratamiento de enfermedades del sistema digestivo, siendo particularmente provechoso en la anorexia, la hipoclorhidria sin gastritis y la dispepsia hiposténica, cólico intestinal, diarrea y muchas enfermedades infecciosas del sistema gastrointestinal. El Resveratrol es Antiaging y anticarcinogénico en animales de experimentación.

La diapositiva nº 162, destaca la acción antitumorigénica del polifenol resveratrol, gracias a diversas acciones enzimáticas e inhibición de la activación de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1. El resveratrol abundante en el vino tinto, uvas negras en su piel y semillas, aunque también presente en ostras, nueces, cacahuetes, será citado también en el apartado de Sustancias Antiaging de esta obra.

Defiende a la vida de ciertas plagas. Está considerado como un gran antioxidante, por lo tanto reduce el daño producido por los radicales libres del metabolismo de diversas moléculas de nuestro organismo. Quimiosensibilizador, reduce los efectos secundarios de la quimioterapia.

Otras propiedades han sido descritas: Activa las sirtuínas contribuyendo a retrasar los signos externos del envejecimiento. Fortalece el sistema inmunológico. Efecto antiinflamatorio. Efecto antifibrótico. Efecto hipoglucemiante. Efecto hipocolesterolemizante. Protección cardiovascular. Antiinfeccioso. Protege la piel de la sobre-exposición solar. Reduce la hiperpigmentación solar. En otro campo de investigación se ha demostrado que el Resveratrol es capaz de inhibir directamente varias enzimas llamadas fosfodiesterasas, lo que se traduce en un aumento de la concentración citosólica de un segundo mensajero llamado cAMP. Esto se traduce en un aumento de la oxidación de ácidos grasos, de la biogénesis mitocondrial, respiración mitocondrial (lo que implica mayor consumo de O₂) y gluconeogénesis (síntesis de glucosa y glucógeno a partir de otras moléculas no glucídicas, sobre todo a partir de ácidos grasos). Con todo esto se demuestran otros dos aspectos importantes del resveratrol: a) El uso regular de este ingrediente produce un aumento del cAMP, aumentando así la oxidación de ácidos grasos, obteniéndose así un aumento de la energía corporal. b) **Es conocido por reducir el exceso de grasa en los individuos con sobrepeso, aumentando el metabolismo de ácidos grasos y el consumo de O₂, (aumentando ciertas rutas metabólicas y la respiración mitocondrial).** Las sirtuínas son unas enzimas que regulan los procesos metabólicos retrasando el envejecimiento y disminuyendo la incidencia de enfermedades como la obesidad, la diabetes o afecciones cardiovasculares. El Resveratrol se ha demostrado que promueven su activación, al igual que una dieta equilibrada e hipocalórica. **Nut্রে la dermis desde las capas más profundas y hace que recupere su firmeza, protegiendo la de los daños producidos por el estrés oxidativo, principal causante del envejecimiento.**

La diapositiva nº 163, describe los efectos del consumo de alcohol según sea la cantidad de consumo. **Con un suave consumo**, reduce el riesgo de demencia, protegiendo cardiovascularmente, mejorando los perfiles del colesterol, disminución de la agregabilidad plaquetaria y de la sensibilidad insulínica. Protección contra la esclerosis múltiple. **Un alto consumo**, perjudica la memoria y la relación psicosocial. Incrementa el riesgo de enfermedad neurodegenerativa. **Más de dos medidas están relacionadas con declive cognitivo más rápido.**

La diapositiva nº 164, ofrece la Guía para la Prevención del Alzheimer: 1) Minimizar el consumo de grasas saturadas y trans. 2) Los principales alimentos básicos tienen que ser vegetales, legumbres, frutas y granos enteros. 3) Unos 30 gramos de nueces proporcionan una saludable fuente de Vitamina E. 4) Una dieta correcta debería incluir fuentes de Vitamina B12 (Por lo menos 2,4 microgramos al día). 5) Escoger preparados multivitamínicos en principio que no incluyan suplementos de hierro y cobre. 6) Evitar el contacto con productos como antiácidos o polvos para hornear, etc, que contribuyan a aumentar la ingestión de aluminio. 7) Realizar ejercicios aeróbicos equivalentes a 40 minutos o realizar caminatas con paso enérgico tres veces por semana.

La diapositiva nº 165, muestra los niveles de evidencia en acciones antiinflamatorias y anticarcinogénicas del consumo de diferentes polifenoles. **Con Quercetina, la evidencia es elevada. Buena con Epigallocatequina, Procianidinas, Curcumina. Aceptable con Resveratrol. Baja con Naringenina.**

COMPUESTOS AZUFRADOS (TIOLES)

- a) **Glucosinolato (crucíferas, brócoli) y productos de biotransformación de los glucosinolatos, incluyen el indol-3-carbinol, los tiosulfonatos, los isotiocianatos, ditioltionas y el sulforafano.**
- b) **Compuestos azufrados de las Aliáceas (ajos, cebollas, puerros...).**

Un tiol es un compuesto que contiene el grupo funcional formado por un átomo de azufre y un átomo de hidrógeno (-SH). Siendo el azufre análogo de un grupo hidroxilo (-OH), este grupo funcional es llamado grupo tiol o grupo sulfhidrilo. Tradicionalmente los tioles son denominados mercaptanos.

Entre los fitoquímicos de esta familia se incluyen fundamentalmente dos tipos de moléculas: los **glucosinolatos de las hortalizas de la familia Brassicaceae (brócoli, bimi, coles, berro, rábanos, etc.)** y los **compuestos azufrados de las Aliáceas (ajos, cebollas, puerros, etc.)**. El bimi, un nuevo híbrido natural, surgió del cruce natural de dos especies de plantas crucíferas del grupo de Brassica oleracea: el brócoli y la col china. Estas sustancias azufradas o sus productos de biotransformación, son responsables del sabor y olor característico de estas hortalizas. Sufren transformaciones químicas durante su cocción y digestión en el tracto gastrointestinal humano, dando lugar a la liberación de metabolitos responsables de su actividad biológica. **Los glucosinolatos** son compuestos glicosídicos que, al ser hidrolizados por la **enzima mirosinasa**, liberada durante la masticación del vegetal, liberan una serie de productos entre los que se encuentran los **isotiocianatos**, sustancias volátiles y biológicamente activas que son responsables del sabor amargo y algunas veces picante de estas hortalizas. **Los retoños del brócoli son la fuente de alimentos más ricos en glucorafanina, el precursor del sulforafano**, también conocido como **glucorafanina sulforafano**. **Dos variedades en particular, son altas en este precursor de sulforafano, el repollo Savoy y el repollo rojo.** Los retoños de brócoli de tres días son fuentes concentradas de este fitoquímico, que ofrece de 10 a 100 veces más que el brócoli maduro o el coliflor. Por porción de 100 gramos, los retoños de brócoli proporcionan aproximadamente 250 mg de sulforafano. Hervir los vegetales crucíferos de 9 a 15 minutos disminuye el contenido total de glucosinolato de un 18 a 59% y puede inhibir la reacción entre la mirosinasa y la glucorafanina, necesaria para producir sulforafano, de acuerdo con la investigación publicada en septiembre de 2003 en el "British Journal of Nutrition" (McNaughton SA et al, 2003). **Los métodos de cocción que utilizan menos agua, como cocinar en microondas o al vapor, pueden reducir las pérdidas. La mejor manera de evitar la pérdida de fitoquímicos en el repollo, brócoli, es disfrutarlo crudo, tal vez en una ensalada.** Aunque tradicionalmente se asocia a los **isotiocianatos** una actividad bociógena, se han obtenido evidencias de que pueden también mostrar **actividad anticarcinogénica** (Pham NA et al, 2004; Tseng E et al, 2004; Li et al, 2010). Así mismo son **desintoxicantes hepáticos y reguladores del sistema inmune**. No se conoce el consumo diario adecuado de sulforafano. **Recomendaciones típicas varían de**

200 a 400 mcg diariamente. No se conocen las dosis máximas seguras en niños pequeños, mujeres embarazadas o en lactancia, o personas con enfermedad hepática o renal severa. El sulforafano ha mostrado el potencial de interactuar con numerosos medicamentos (Kall MA et al, 1997). Por esta razón, es recomendable valorar si se están tomando medicaciones necesarias para la salud, la toma de suplementos de sulforafano. **Recordemos a estos efectos, que el sulforafano inhibe muchos enzimas de la fase I (enzimas del citocromo P450), por lo que puede enlentecerse el metabolismo de los medicamentos que interactúen con estos enzimas, por lo que podrían aparecer efectos secundarios con dosis terapéuticas habituales, por ejemplo, ciertas estatinas.** En consecuencia si fuera necesario seguir con el medicamento, habría que disminuir la dosis. **Precisamente, el sulforafano al inhibir a estos enzimas reduce la síntesis de sustancias cancerígenas, ya que los enzimas de la P450 son responsables de la síntesis de intermediarios reactivos con potencial cancerígeno. Y, luego precisamente en la fase II hepática, el sulforafano es un gran inductor de los enzimas que actúan en esta fase. Así, los metabolitos cancerígenos son transformados en inactivos que son expulsados fácilmente por la excreción urinaria. Se produce en consecuencia también, una mejor protección contra el daño oxidativo. De igual manera desintoxica en esta fase II de gases diésel, humo de cigarros, aflatoxinas, xenobioticos, radiación UV, carnes y pescados quemados que generan una amina tóxica heterocíclica (PhIP)...** (Ritz Sa et al, 2007).

(Los enzimas de la fase I (P450) con los que interactúa el sulforafano son: Glutatión S-transferasa (GSTs) y NADH Quinona oxidoreductasa (NQO1) que protegen frente a estrés oxidativo. Hemooxigenasa (HO-1) que produce bilirrubina y es antioxidante y Tiorredoxina reductasa (TrxR) que mantiene las células en su estado reducido).

Los compuestos azufrados de las Aliáceas son sustancias volátiles que se liberan tras la acción del **enzima alinasa** al masticar. En el caso del ajo, se forman dialil tiosulfonato (**alicina**), de aroma característico, y otros compuestos azufrados derivados del mismo, que se han relacionado con **efectos biológicos diversos (antiinflamatorio, antitrombótico, hipolipemiente y anticancerígeno).**

La diapositiva nº 166, nos describe las acciones del sulforafano. El sulforafano del brócoli desempeña un papel en la activación de más de 200 genes diferentes, lo que explica sus variados efectos. Compuesto quimioprotector presente en vegetales como el brócoli. El sulforafano y sus análogos inhiben carcinogénesis inducida en modelos animales. Induce producción de AO por activación de Nrf-2, que resulta en producción de Hemooxigenasa-1 y glutatión. Inhibe unión de NF-kB a ADN in vitro en CA de próstata. Varios estudios han demostrado que el sulforafano glicosilado produce un estímulo de las enzimas de Fase II de detoxificación, para bloquear que las células precancerosas se conviertan en cáncer. Las acciones demostradas han sido: **apoyo de los procesos enzimáticos a los que se ven sometidos los xenobioticos en el organismo tendentes a su eliminación y neutralización (enzimas de fase I y Fase II);** inducción de apoptosis; bloqueo de la angiogénesis; acción antioxidante e inhibición de la producción de citoquinas. Es gracias al conjunto de estos mecanismos por lo que el sulforafano (SFN) puede ejercer un **efecto quimiopreventivo.** (Fragoulis et al) demostró que el tratamiento con **SF produjo una disminución de la inflamación y la producción de las citoquinas inflamatorias IL-17 y TNF- α** en una manera dependiente de la dosis en las células inflamadas articulación sinovial. **En otro estudio, los investigadores encontraron que el sulforafano inhibe la hiperplasia sinovial, la proliferación de células T y la producción de las citoquinas inflamatorias IL-17 y TNF-alfa por reumatoide T cells. (Artritis reumatoide).** Otras investigaciones han demostrado que el brócoli puede ser útil en la prevención de: **Enfermedades cardíacas. Daño por radiación UV en la piel cuando se aplica tópicamente. Osteoartritis. Alergias. Diabetes. Desintoxicación de xenobioticos, humos cigarro, gases Diésel. Previene el daño pulmonar producido por el humo del tabaco: Indicado en EPOC. Indicado en Enfermedades Metabólicas y Neurodegenerativas.**

CAPÍTULO XVII

Elementos Fitoquímicos-V (continuación de Antioxidantes)

Beneficios para la salud e indicaciones en diversas afecciones de los Terpenos (carotenoides y no carotenoides);

Polifenoles (estilbenos, cumarinas, flavonoides, otros polifenoles no flavonoides); compuestos azufrados (Tioles); Alcaloides nitrogenados; Oligoelementos;

Enzimas; Otras sustancias (polisacáridos, betaglucanos de ciertas setas, glutatión reducido, clorofila...)

(Diapositivas nº 167 a 181)

BENEFICIOS PARA LA SALUD DE LOS POLIFENOLES

Los polifenoles fueron durante un breve período de tiempo conocidos como vitamina P. Sin embargo rápidamente se encontró que no eran esenciales y fueron reclasificados. Los beneficios para la salud de polifenoles específicos como quercetina son bien conocidos, sin embargo para los demás hay menos resultados. Activados por las bacterias intestinales incrementan su actividad. Las investigaciones indican que los polifenoles pueden tener capacidad antioxidante con potenciales beneficios para la salud. Podrían reducir el riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares y cáncer (Arts IC et al, 2005). También fueron investigados como una fuente adicional de beneficios para la salud en la producción orgánica, pero no se ha obtenido ninguna conclusión. Los polifenoles se unen con hierro de grupos no hemo (v.g. de plantas) *in vitro* en sistemas modelo (Matuschek E et al, 2005). Esto puede disminuir su absorción en el cuerpo.

Sus efectos o **propiedades** en los humanos pueden clasificarse en:

- **Propiedades anticancerosas:** muchos han demostrado ser tremendamente eficaces en el tratamiento del cáncer. Se sabe que muchos inhiben el crecimiento de las células cancerosas.
- **Propiedades cardiotónicas:** tienen un efecto tónico sobre el corazón, potenciando el músculo cardíaco y mejorando la circulación. Atribuidas fundamentalmente al flavonoide quercetina aunque aparece en menor intensidad en otros como la genisteína y la luteolina. Los flavonoides disminuyen el riesgo de enfermedades cardíacas (Hertog MG et al, 1995; Yochum L et al, 1999).
- **Fragilidad capilar:** mejoran la resistencia de los capilares y favorecen el que éstos no se rompan, por lo que resultan adecuados para prevenir el sangrado. Los flavonoides con mejores resultados en este campo son la hesperidina, la rutina y la quercetina.
- **Propiedades antitrombóticas:** la capacidad de estos componentes para impedir la formación de trombos en los vasos sanguíneos posibilita una mejor circulación y una prevención de muchas enfermedades cardiovasculares.
- **Hipocolesteremiante:** poseen la capacidad de disminuir la concentración de colesterol y de triglicéridos.
- **Protectores hepáticos:** La Silimarina protege y regenera el hígado durante la hepatitis. Junto con la apigenina y la quercetina, son muy útiles para eliminar ciertas dolencias digestivas dispépticas, como sensación de plenitud.
- **Protección gástrica:** ciertos flavonoides, como la quercetina, la rutina y el kaempferol, tienen propiedades antiulcéricas al proteger la mucosa gástrica.

- **Antiinflamatorios y analgésicos:** la hesperidina por sus propiedades **antiinflamatorias y analgésicas**, se ha utilizado para el tratamiento de ciertas enfermedades como la artritis. Los taninos tienen propiedades astringentes, vasoconstrictoras y antiinflamatorias, pudiéndose utilizar en el tratamiento de las hemorroides (Palazón J et al, 2001).
- **Antimicrobianos:** isoflavonoides, furanocumarinas y estilbenos han demostrado tener propiedades antibacterianas, antivirales y antifúngicas. Así mismo, las naftoquinonas.
- **Propiedades antioxidantes:** En las plantas los flavonoides actúan como antioxidantes, especialmente las catequinas del té verde.

Indicaciones médicas: El consumo de vegetales aportan flavonoides que protegen del daño de los oxidantes, como los rayos UV; la contaminación ambiental (minerales tóxicos como el plomo y el mercurio); algunas sustancias químicas presentes en los alimentos (colorantes, conservantes, etc). Al limitar la acción de los radicales libres (que son oxidantes), los flavonoides reducen el riesgo de cáncer, mejoran los síntomas alérgicos y de artritis, aumentan la actividad de la vitamina C, bloquean la progresión de las cataratas y la degeneración macular, la sensación de bochornos en la menopausia...

Muchos estudios se han realizado defendiendo las propiedades para la salud de los polifenoles, pero falta mucha evidencia de resultados aun dentro de los beneficios innegables. Los estudios observacionales son guías notablemente deficientes de tratamiento, algunas veces conllevan a conclusiones que son lo contrario de lo que se encuentra finalmente como correcto (Kreuzaler F et al, 1979; Crozier A et al, 1997). El problema es que no pueden mostrar causa y efecto; sólo muestran asociación. Es posible, como ejemplo, que las personas que consumen más verduras en la familia de la col compartan otros rasgos que sean responsables de índices reducidos de cáncer. Estudios de probeta demostraron efecto anticarcinógeno en el betacaroteno, sin embargo, grandes estudios subsecuentes doble ciego encontraron que los suplementos de betacaroteno no ayudan a prevenir el cáncer pulmonar, e incluso podrían incrementar el riesgo, sobre todo en fumadores.

Existen numerosas evidencias que apoyan los efectos beneficiosos para la salud de los alimentos de origen vegetal en la prevención de enfermedades crónicas relacionadas con procesos oxidativos (Doll R et al, 1990). Este papel beneficioso va más allá del que se podría atribuir a los constituyentes nutritivos de los alimentos (lípidos, proteínas, carbohidratos, micronutrientes) y en muchos casos se asocia a la presencia de sustancias antioxidantes naturales. Estos efectos sólo tienen reflejo en la fisiología cuando forman parte de un hábito alimentario que hace que se ingieran estas sustancias durante un largo periodo de tiempo, cuando los síntomas de la enfermedad que ayudan a combatir, todavía no han aparecido (Dragsted LO, 1993). Esto se debe a que se trata de moléculas con relativamente baja actividad biológica, sobre todo cuando los comparamos con fármacos, lo que dificulta considerablemente probar su actividad en experimentos que se lleven a cabo durante periodos limitados de tiempo, como es el caso de la mayoría de los experimentos farmacológicos. Los polifenoles presentes en los alimentos son transformados en el organismo en metabolitos que en muchos casos poco tienen que ver con el compuesto de partida, sobre todo en aquellos procesos de metabolismo bacteriano que se llevan a cabo en el colon. Esta transformación metabólica afecta a la mayoría de los polifenoles de los alimentos que no son absorbidos en el intestino delgado y que llegan al intestino grueso donde son degradados por la flora colónica, y sus metabolitos son entonces absorbidos a ese nivel. Para estudiar esta actividad, que sólo se hace evidente a largo plazo, es necesario recurrir a estudios de tipo epidemiológico. Estos efectos beneficiosos se han relacionado con la existencia de determinados metabolitos característicos de los vegetales, que desde un punto de vista bioquímico son conocidos como metabolitos secundarios vegetales, pero también se les conoce como sustancias fitoquímicas o fitonutrientes (Tomas Barberán FA, 2003).

Las investigaciones científicas parecen demostrar que el consumo de 400-600 g al día entre frutas y hortalizas se ha asociado con una menor incidencia de muchas formas de cáncer. Estos alimentos contienen sustancias fitoquímicas (entre ellas los polifenoles) que pueden modular la expresión génica e inhibir la carcinogénesis mediante muchos mecanismos. **Los antioxidantes de la dieta pueden tener un efecto beneficioso en muchas enfermedades relacionadas con el envejecimiento, arteriosclerosis, cáncer, algunas enfermedades neurodegenerativas e incluso enfermedades respiratorias** (Shaheen SO et al, 2002).

La modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) tiene un papel crucial en la aterogénesis, y estudios epidemiológicos han mostrado que el consumo de frutas y

hortalizas y el consumo regular y moderado de vino tinto se correlaciona con un menor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (Renaud S et al, 1995). En otro estudio se ha comprobado como la ingesta de flavonoles (quercetina + kaempferol + miricetina) está inversamente asociada con el infarto de miocardio fatal, sólo cuando se comparan los de mayor ingesta con los de menor ingesta. **En este estudio se concluye que una mayor ingesta de flavonoides puede contribuir a la prevención primaria de las enfermedades cardíacas isquémicas** (Geleijnse JM et al, 2002).

Durante los últimos 25-30 años, se han llevado a cabo diferentes estudios epidemiológicos en diferentes países en un intento de evaluar el efecto de los hábitos dietéticos en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Estos estudios han examinado la dieta de individuos en la década de los sesenta y han registrado la mortalidad por infarto de miocardio durante los 25 años siguientes. En uno de estos estudios, utilizando técnicas analíticas modernas, se ha evaluado el promedio de la ingesta de flavonoides y otras sustancias fenólicas en 16 grupos que participaban en el conocido como Estudio de los Siete Países. **Se encontró que la ingesta de flavonoides estaba inversamente asociada a la mortalidad por infarto de miocardio** (Hertog MG et al, 1995). Además llevaron a cabo varios estudios prospectivos sobre poblaciones concretas en las que se estudió el efecto de la dieta en las enfermedades coronarias y cerebrovasculares. En algunos de estos estudios se encontró un fuerte efecto protector de los flavonoides frente a estas enfermedades, pero en otros el efecto fue menos significativo o incluso negativo como en el caso del estudio británico (Hertog MGL et al, 1997). Estas discrepancias pueden ser debidas, entre otros factores, a deficiencias en los métodos de evaluación de la ingesta de flavonoides y otros polifenoles en estos estudios, las variedades de frutas y hortalizas ingeridas y diferencias con las analizadas y efecto de tratamientos de post recolección y cocinado, biodisponibilidad y metabolismo por bacterias del colon, etc (Tomás-Barberán FA et al, 2000).

En otro estudio, se ha confirmado que las personas con mayor ingesta de quercetina (un flavonol muy abundante en cebollas, pero también presente en manzanas, té, vino y muchas otras frutas y hortalizas) tienen menor tasa de mortalidad por infarto de miocardio, siendo además la incidencia de enfermedades cerebrovasculares menor en aquellas personas con un mayor consumo de kaempferol, flavonol abundante en brócoli y en muchas frutas y hortalizas), naringenina y hesperidina (abundantes en cítricos) (Knekt P et al, 2002). Otros estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto una relación directa entre el consumo de té y la menor incidencia de enfermedades cardiovasculares. Se ha considerado que los efectos antioxidantes de los flavonoides del té, que incluyen la prevención del daño oxidativo del LDL, están entre los mecanismos potenciales que pueden estar detrás de este efecto protector (Kris-Etherton PM et al, 2002). Otros posibles mecanismos que se han sugerido para estos efectos beneficiosos incluyen la atenuación de los procesos inflamatorios en la aterosclerosis, una reducción de la trombosis, la promoción de una función normal del endotelio, y un bloqueo de la expresión de las moléculas que controlan la adhesión celular. Los flavonoles del chocolate y del té, también tienen un efecto antioxidante in vitro e in vivo aumentando la capacidad antioxidante del plasma y la reactividad de las plaquetas. Los datos disponibles parecen indicar que 150 mg de estos flavonoides (cantidad presente en una taza de té de 235 mL hervida durante 2 min) son suficientes para producir un rápido efecto antioxidante en el plasma y cambios en la prostaciclina in vivo (Kris-Etherton PM et al, 2002).

Respecto a las propiedades antioncológicas de los flavonoides, en una revisión realizada por Steinmetz y Potter (Steinmetz KA et al, 1996) sobre datos procedentes de 206 estudios epidemiológicos, se ponía de manifiesto que consumos más elevados de frutas y hortalizas estaban relacionados con una menor incidencia de determinados tipos de cáncer, entre los que se incluían los de estómago, esófago, pulmón, cavidad oral y faringe, endometrio, páncreas y colon. Además, en este estudio también se concluye que un mayor consumo de frutas y hortalizas tendría también efectos beneficiosos sobre otras enfermedades, como las cardiovasculares, diabetes, trombosis cerebral, obesidad, diverticulosis y cataratas. De acuerdo con este estudio, las hortalizas con mayor papel en este efecto protector serían las que se consumen crudas, seguidas por ajos y cebollas, zanahorias, hortalizas verdes, coles, coliflores y brócoli, bimi, tomates y fruta en general. Entre los componentes de estos alimentos que podrían contribuir al eventual efecto protector se citan: los polifenoles, ditiolionas, isotiocianatos, indol-3-carbinol, compuestos azufrados de ajos y cebollas (alliina y alicina), isoflavonas, vitamina C, limoneno, luteína, carotenos, licopeno, vitamina E, ácido fólico y fibra dietética.

Los mecanismos a través de los que las **sustancias fitoquímicas** de los alimentos ejercerían su actividad anti carcinógena y preventiva de enfermedades no están aun definitivamente establecidos en la mayoría de los casos. En estudios de laboratorio o con animales experimentación se han puesto de manifiesto efectos y actividades biológicas muy variados, como cabe esperar para un grupo tan amplio y diverso de estructuras químicas. Así, hay sustancias que poseen propiedades antioxidantes y neutralizadoras de radicales libres, otras que influyen sobre los procesos de diferenciación celular, aumentan la actividad de enzimas relacionados con la detoxificación de carcinógenos (enzimas de Fase II), bloquean la formación de nitrosaminas cancerígenas, actúan sobre el metabolismo de los estrógenos, modifican el medio colónico (flora bacteriana, composición de ácidos biliares, pH, volumen fecal), preservan la integridad de las células, ayudan a mantener los mecanismos de reparación del ADN, aumentan la apoptosis (muerte controlada) de las células cancerígenas o disminuyen la proliferación celular (Tomás Barberán et al, 2003).

Las flavonas y las isoflavonas también pueden jugar un papel destacado en la prevención del cáncer, ya que se encuentran en numerosos alimentos de origen vegetal que se asocian con tasas de cáncer reducidas. Las isoflavonas se encuentran en especial abundancia en un número reducido de alimentos, y principalmente en los derivados de la soja. Se han identificado muchos posibles mecanismos de acción para estos flavonoides en la prevención del cáncer, que incluyen la actividad estrogénica/antiestrogénica, antiproliferativa, inducción del bloqueo del ciclo celular de las células cancerosas en una fase determinada y apoptosis, prevención de la oxidación, inducción de los enzimas de detoxificación (enzimas de Fase I y Fase II) regulación del sistema inmune y cambios en la señalización celular (Birt DF et al, 2001). **En este sentido, en un estudio en el que se siguieron las enfermedades crónicas de 10.054 personas en Finlandia, se puso de manifiesto que los hombres con una mayor ingesta de quercetina tenían una menor incidencia de cáncer de pulmón y los que ingerían más miricetina tenían menos incidencia de cáncer de próstata** (Knekt P et al, 2002). Otros polifenoles actúan inhibiendo la proliferación celular que se encuentra completamente desregulada en los casos de cáncer. Esta inhibición de la proliferación ha sido demostrada in vitro en muchas líneas celulares tumorales. **Así, (Kuo SM, 1996) publicó el efecto antiproliferativo de los flavonoides sobre células de carcinoma de colon a través de mecanismos de inducción de la apoptosis.**

Estudios de laboratorio sugieren que el estrés oxidativo puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Por tanto, se ha considerado que el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer podría reducirse por el consumo de antioxidantes que contrarresten el efecto negativo del estrés oxidativo (Engelhart MJ et al, 2002). **Muchos flavonoides e isoflavonoides poseen actividad estrogénica o antiestrogénica** (Miksicek RJ, 1995), **lo que supone que puedan tener un papel en la prevención de la osteoporosis, mejorando los síntomas de la menopausia y disminuyendo los niveles de colesterol sérico, mediante mecanismos relacionados con esta actividad estrogénica** (Rechner AR et al, 2002)

El papel del β -caroteno en enfermedades coronarias ha sido objeto de una serie de estudios proporcionando datos que en ocasiones son contradictorios. Por ello se ha propuesto que dicha prevención se debe más al consumo de alimentos ricos en β -caroteno que al pigmento en particular (Paramo J et al, 2001). Un estudio que evaluó el efecto del beta caroteno administrado en dosis de 30 a 50 mg/día no demostró reducción significativa de eventos cardiovasculares (Estudios CARET y Physicians Health Study), (Omenn GS et al, 1996; Hennekens CH et al, 1996). **En otro estudio: “El estudio Alpha Tocopherol Beta Caroteno Cáncer Prevention”, donde se analizó el efecto aleatorizado de Vitamina E, 50 mg/día, beta caroteno, 20 mg/día, ambos o placebo, durante 8 años en una población de 29.133 hombres fumadores, se observó reducción del riesgo de padecer neo de pulmón (The Alpha Tocopherol, Beta Carotene, Cancer prevention Study Group, 1994).** En otros cánceres: de piel, colorrectal, tracto genital femenino, utilizando esta dosis de 20 a 50 mg de beta caroteno, no hubo evidencias de protección significativa (Frieling M et al, 2000; Cook NR et al, 2000; Lin J et al, 2009; Lee IM et al, 2012).

Un alto consumo de carotenoides puede producir un tinte amarillento en la piel evidente sobre todo en palmas y plantas sin que sea nocivo para la salud.

Los estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de licopeno tendría un efecto beneficioso en la salud humana reduciendo la incidencia de las enfermedades como el cáncer, sobre todo de pulmón, tracto digestivo, y también enfermedades cardiovasculares y del envejecimiento (Klipstein-Grobusch K et al, 2001; Collins JK et al, 2004; Engelhard Y et al, 2006).

Además de sus propiedades antioxidantes el licopeno actúa a nivel molecular inhibiendo el crecimiento de líneas celulares sobre todo endometrio, mama y pulmón (Agarwal S et al; Cohen L 2002).

En el caso del hombre, como el licopeno se concentra en la próstata se ha postulado una acción preventiva en la aparición de cáncer en este órgano. Sin embargo, numerosos estudios epidemiológicos no podían asociar en forma fehaciente el consumo de licopeno con una disminución en el riesgo de cáncer de próstata (Giovannucci E, 2005; Kong KW et al, 2010). Si bien la mayoría de los trabajos publicados mencionan dosis entre 15 y 30 mg/ día como necesarias no hay una dosis establecida de consumo de licopeno. No se han registrado efectos adversos del consumo de licopeno.

A diferencia de los carotenos, las **xantofilas (luteína)** no poseen actividad provitamínica A. Se hallan en verduras de hoja verde, brócoli, maíz, guisantes. También tiene una alta concentración la yema de huevo.

Si bien no está establecida una dosis de consumo, hay estudios que señalan que una ingesta de 6 mg de luteína previene contra desarrollo de cataratas y degeneración macular (Evans J et al, 2002). En la piel y la retina, y mediante una conversión enzimática, el organismo obtiene la zeaxantina de la luteína. Existe una débil evidencia entre el consumo de luteína y la presencia de carcinoma baso celular y escamoso. (Van der Pols J et al, 2009). En otro estudio doble ciego, placebo, controlado, se estudió la suplementación oral y tópica con carotenoides (luteína y zeaxantina) durante 12 semanas. **Se mostró que mejoraban la hidratación de la piel, así como la actividad foto protectora y la peroxidación lipídica de la piel** (Palombo P et al, 2007).

La Astaxantina es una xantofila presente en microalgas (*Haematococcus pluvialis* y *Chlorella zofingiensis*) en la levadura (*Phaffia rhodozyma*), crustáceos (camarón y langostino), peces (salmón) y algunas aves. En estos organismos la Astaxantina se encuentra ligada a una proteína mediante enlaces no covalentes, formando compuestos estables e hidrosolubles (grisáceo) llamados caroteno proteínas. Al ser hidrolizados estos compuestos, ya sea por calentamiento, o por solventes orgánicos, se libera la Astaxantina (color rojo-naranja). **Esta xantofila posee una actividad antioxidante, anti cancerígena, antidiabética y antiinflamatoria.** (Fassett R et al, 2009). También se le atribuyen funciones como antioxidante para indicarlo después del ejercicio (Bloomer RJ et al, 2005), o en enfermedad cardiovascular pero con débil evidencia científica (Satoh A et al, 2009).

Las Naftoquinonas poseen actividad antiparasitaria, poseen una capacidad inhibitoria para el Plasmodium, unas cuatro veces mayor que la quinina (Zaugg HE et al, 1948). Así mismo se ha reportado que posee actividad contra la Schistosomiasis, parasitosis producida por *Schistosoma mansoni*. Derivados amino del lapachol han mostrado actividad contra *Biomphalaria glabrata*, quien es el huésped intermediario en el ciclo de infección del parásito (Silva TMS et al, 2005). Otros parásitos susceptibles a las naftoquinonas son *Leishmania*, *Tripanosoma* y *Toxoplasma* (Teixeria MJ et al, 2001; Salmon-Chemin L et al, 2001; Ferreira RA et al, 2006). **Poseen también actividad antibacteriana.**

La **Drosera** se ha usado desde el siglo XVI como potente antitusígeno y en una gran variedad de enfermedades respiratorias, incluyendo la tuberculosis. Extractos de diversas especies de *Drosera* muestran actividad contra *Staphylococcus aureus*, siendo la *plumbagina* uno de los compuestos con mayor actividad (Ferreira DT et al, 2004). Otros compuestos de naftoquinonas poseen también actividad contra gérmenes muy variados: *Streptococcus mutans* y *S. sanguis* responsables de caries dental, y sobre *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* causantes de gingivitis; contra *S. aureus*, *S. intermedius* y *S. epidermidis* (Riffel A et al, 2002), así mismo contra diversas especies de micobacterias. Otros derivados azufrados de la naftoquinona muestran actividad contra *Streptococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus* y *Clostridium* Nagata K et al, 1998; Eyoung KO et al, 2006). La quinona dimérica *Newbouldiaquinona-A*, presenta actividad contra diversas especies como *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Shigella*, *Salmonella*, *Bacillus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, destacando la actividad contra *Enterobacter aerogens* de 24 veces más activo que el antibiótico de referencia gentamicina (Kuethe V et al, 2007). Los derivados sintéticos benzo[b]carbazol-6,11-diona debido a sus analogías estructurales con los antibióticos kinamicinas, han mostrado actividad contra bacterias Gram positivas y en menor grado contra Gram negativas, además de exhibir moderadas propiedades

antitumorales (Knölker HJ et al, 1994; Chen N et al, 2008). Cabe mencionar que de manera tradicional se acostumbra masticar la planta *D. Lycioides* en la limpieza bucal (Cai L et al, 2000).

La actividad antifúngica de las naftoquinonas ha quedado manifiesta contra cuatro cepas de *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum*, *Microsporum gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes*. La actividad mostrada por éste compuesto es aún mayor que la actividad del fármaco antifúngico anfotericina B (Yang X et al, 2001). Otros hongos susceptibles a derivados aminados y azufrados de la naftoquinona son *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus* y *Sporothrix schenckii* siendo comparables con los fármacos antifúngicos anfotericina B y micinazol (Tandon VK et al, 2004; 2005).

Entre las diversas actividades que han mostrado las naftoquinonas y sus análogos está su **capacidad anticancerígena**. Se han investigado los efectos de la Be β -lapachona sobre el crecimiento de una línea celular HepG2, demostrándose que inhibe la viabilidad de las células por la inducción de la apoptosis. Estos resultados indican su potencial uso como agente en el tratamiento de cáncer de Hígado (Woo HJ et al, 2006). También la plumbagina ha mostrado actividad anticancerígena sobre células tumorales de pulmón (Bipul R et al, 2008).

Otras naftoquinonas naturales con propiedad anticancerígena son la menadiona (Vitamina K3) y menaquinona (Vitamina K2). Derivados de la menadiona mostraron actividad inhibitoria contra la enzima indolamino-2,3-dioxigenasa, la cual representa un blanco terapéutico emergente en el estudio y tratamiento de diversos tipos de cáncer, infecciones virales crónicas y otras enfermedades con algún tipo de inmunosupresión (Kumar S et al, 2008). **Diversos compuestos análogos muestran potente actividad anticancerígena comparada con la adriamicina** (Kongkathip N et al, 2004). Las naftoquinonas del tipo benzo[b]nafto [2,3-d] furano-6,11 presentan actividad anticancerígena contra la línea celular de leucemia promielocítica humana SCLC, tanto sensible como resistente a cisplatino (Chang H-X et al, 1999). **Se ha comprobado también como el lapachol inhibe las metástasis y la angiogénesis** (Balassiano IT et al, 2005).

Numerosos estudios observacionales han encontrado que un alto consumo de verduras de la familia de las crucíferas está asociado con un riesgo reducido de cáncer, especialmente el de seno, próstata, pulmón, estómago, colon, y recto (Van Poppel G et al, 1999). Con base en esto, científicos han buscado sustancias anticancerígenas en estos alimentos. El sulforafano es una de tales sustancias candidatas (índole-3-carbinol, 13C, es otra). En estudios de probeta y estudios en animales, **el sulforafano muestra propiedades que sugieren que en realidad podría ayudar a prevenir muchas formas de cáncer** (Talalay P et al, 1996; Verhoeven DT et al, 1997; Nestle M, 1997; Nestle M, 1998; Hecht SS, 1999; Fahey JW et al, 1999; Gamet-Payraastre L et al, 2000; Kelloff GJ et al, 2000; Levi MS et al, 2001; Brooks JD et al, 2001; Conaway CC et al, 2001; Steinkellner H et al, 2001; Fahey JW et al, 2002; Chiao JW et al, 2002; Solowiej E et al, 2003; Frydoonfar HR et al, 2003; Johnston N, 2004; Joseph MA et al, 2004; Pham NA et al, 2004; Tseng E et al, 2004; Myzak MC et al, 2004).

La diapositiva nº 167 resume las acciones de los antioxidantes sobre la Enfermedad Cardiovascular y en otras enfermedades. Efecto protector de los polifenoles del vino: Inhiben la oxidación de las partículas de LDL por los macrófagos. Reducen la agregación plaquetaria (alcohol). Reducen la oxidación de las LDL y del plasma. Efectos sobre moléculas quimio-tácticas y de adhesión. Reducción del daño por reperfusión coronaria isquémica. Protección en otras afecciones: Osteoporosis. Cataratas. Caries dental. Inflamaciones. Desregulaciones. Inmunosupresión. Enfermedades Autoinmunes. Carcinogénesis.

La diapositiva nº 168 resume el papel de los Antioxidantes en Aterosclerosis: Se ha encontrado que el uso de antioxidantes orales disminuye la velocidad de progreso e inclusive la regresión de la lesión. Aumentando el contenido de vitamina E en LDL se reduce la incidencia de: a) Ruptura de placa ateromatosa, b) Adhesión plaquetaria, c) Vasoespasmo. Solo el ASAP (Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention) con 520 sujetos, demostró que la suplementación con vitaminas E y C durante 6 años redujeron la progresión de aterosclerosis carotídea. El uso combinado de antioxidantes orales y disminución de lípidos dieta, tiene mayor efecto en detener el avance de la lesión.

La diapositiva nº 169, nos resume el papel de los fitoquímicos antioxidantes y enzimas en el Terreno Oncológico: Entre los principales eventos que afectan la evolución del cáncer está la desregulación de la proliferación celular y la evasión de la apoptosis (muerte celular programada). El stress oxidativo e inflamación favorecen la carcinogenesis por diferentes mecanismos que incluyen daño directo a ADN y alteración de las vías de señalización celular. Como

respuesta el organismo recurre al aumento de la síntesis de las defensas antioxidantes enzimáticas, mediada por factores de transcripción entre los que destaca el factor 2 relacionado con NF-E2 (Nrf-2). Fitoquímicos y en general antioxidantes activan vías de señalización de Nrf-2 que favorecen la transcripción de un grupo de enzimas que incluyen NAD(P)H: Quinona oxidoreductasa (NQO-1), Superóxido dismutasa (SOD), Glutathión-S-transferasa (GST), Hemo-xigenasa-1 (HO-1), g-glutamyl cistein ligasa (GCL).

La diapositiva nº 170, nos presenta la acción protectora sobre ciertos cánceres de los polifenoles del vino en animales de experimentación: Cáncer de mama, próstata, vejiga, leucemia/carcinoma oral, Hepatoma, colon, gástrico, pulmón.

ALCALOIDES

Los Alkaloides de las plantas, son sustancias nitrogenadas con propiedades básicas, de origen vegetal en su mayoría y acción fisiológica enérgica (medicinal o venenosa), como la morfina, la cafeína o la nicotina...

Los alcaloides poseen una complejidad molecular que causa algunos potentes efectos fisiológicos. En su mayor parte son venenos vegetales muy activos, y pequeñas dosis producen grandes efectos en el organismo. Su verdadero valor solo puede ser asegurado en manos de un profesional, pues aunque pueden ser excelentes medicamentos, que incluso resuelven enfermedades muy graves, su uso inadecuado puede causar intoxicaciones graves e incluso la muerte. Muchas de ellas se utilizan en terapéutica como estimulantes cardíacos y cerebrales; al aumentar la dosis disminuye la actividad motora provocando sueño (acción narcótica). Si la dosis sigue aumentándose puede provocarse un estado de inconsciencia. Su ingesta produce dependencia.

Se han registrado unos 3000 alcaloides; abundan en hongos, en gimnospermas y, sobre todo, en angiospermas de las familias de las liliáceas, amarilidáceas, rutáceas, papaveráceas, solanáceas, etc. Los primeros alcaloides se extrajeron de la adormidera (*Papaver somniferum*) a principios del siglo XIX, aunque ya eran conocidas sus propiedades por los griegos, quienes espolvoreaban las minúsculas semillas sobre las tortas (panecillos de semilla de adormidera). Algunos alcaloides muy conocidos son: la conina, que se obtiene de las semillas de la cicuta (*Conium maculatum*). En la ejecución de Sócrates se utilizó este veneno; la *atropina*, que se extrae de la belladona (*Atropa beladona*), utilizada en oftalmología; la *morfina*, obtenida de la adormidera; la colquicina del colquico o azafrán silvestre, eficaz contra los ataques de gota; la vincamina, de la vincapervinca, que mejora espectacularmente la circulación sanguínea; o la reserpina, de la rauwolfia, que es un excelente hipotensor y adecuado equilibrante del sistema nervioso.

Hay que destacar que existen numerosas plantas medicinales que contienen alcaloides, pero que se pueden consumir con total seguridad en forma casera, ya que sus principios activos se encuentran en proporciones o porcentajes inocuos para el organismo, incluso consumiéndolas en grandes cantidades; es el caso de la **avena, el regaliz o el boldo**.

Según la composición química y estructura molecular, los alcaloides pueden dividirse en varios grupos:

- **Isoquinoleicos:** como la morfina, etilmorfina, codeína, papaverina y contenidos del opio (de la adormidera o *Papaver somniferum*).
- **Indólicos:** como la ergometrina, ergotamina, ergotoxina y el cornezuelo de los cereales.
- **Quinoleicos:** como el pedúnculo foliado de la ruda.
- **Piridínicos y piperídicos:** como la ricina (del ricino), trigonelita (de la alholva), cicutina (de la cicuta).
- **Derivados del tropano:** como la escopolamina y atropina (de la belladona).
- **Esteroides:** raíz del eléboro, dulcamara o aconitina, entre otros muchos...
- **Otros:** fenilaminas, colquicina (del colquico), capsicina (del pimiento).

OLIGOELEMENTOS (MINERALES)

En el Capítulo X abordamos los oligoelementos, muchos de ellos también con capacidad antioxidante, como el Selenio (ajo, cebolla, frutos secos, legumbres, champiñones) zinc (pepitas de calabaza...) magnesio (frutos secos, marisco) hierro (carnes, pescados) cobre (ostras y cangrejos), hígado, cereales, nueces, legumbres y chocolate negro) azufre (ajo, cebolla..).

ENZIMAS

Las enzimas son moléculas de naturaleza proteica y estructural que catalizan reacciones químicas, siempre que sean termodinámicamente posibles: una enzima hace que una reacción química que es energéticamente posible, pero que transcurre a una velocidad muy baja, sea cinéticamente favorable, es decir, transcurra a mayor velocidad que sin la presencia de la enzima (Smith AL (Ed) et al, 1997; Grisham Charles M et al, 1999). En estas reacciones, las enzimas actúan sobre unas moléculas denominadas sustratos, las cuales se convierten en moléculas diferentes denominadas productos. Casi todos los procesos en las células necesitan enzimas para que ocurran a unas tasas significativas. A las reacciones mediadas por enzimas se las denomina reacciones enzimáticas. **Las enzimas no alteran el balance energético de las reacciones en que intervienen, ni modifican, por lo tanto, el equilibrio de la reacción, pero consiguen acelerar el proceso incluso millones de veces.** Una reacción que se produce bajo el control de una enzima, o de un catalizador en general, alcanza el equilibrio mucho más deprisa que la correspondiente reacción no catalizada. **Al igual que ocurre con otros catalizadores, las enzimas no son consumidas por las reacciones que catalizan, ni alteran su equilibrio químico. Las enzimas catalizan alrededor de 4 000 reacciones bioquímicas distintas** (Bairoch A, 2000). No todos los catalizadores bioquímicos son proteínas, pues algunas moléculas de ARN son capaces de catalizar reacciones. La actividad de las enzimas puede ser afectada por otras moléculas. Los inhibidores enzimáticos son moléculas que disminuyen o impiden la actividad de las enzimas, mientras que los activadores son moléculas que incrementan dicha actividad. Asimismo, gran cantidad de enzimas requieren de cofactores para su actividad. Muchas drogas o fármacos son moléculas inhibitoras. Igualmente, la actividad es afectada por la temperatura, el pH, la concentración de la propia enzima y del sustrato, otros factores fisicoquímicos.

Las diapositivas nº 171 a 173, nos muestran en figura y en esquema, cómo las toxinas que van por nuestra circulación, al llegar al hígado experimentan, en la primera fase de la desintoxicación hepática, un proceso enzimático de metabolización por las enzimas de la P450. Se producen reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis, hidratación y deshalogenización, dando lugar a metabolitos intermedios altamente reactivos, radicales libres, que es necesario experimenten en una segunda fase, reacciones de sulfatación, glucoronización/conjugación con glutatión, acetilación/amino conjugación/metilación, donde son procesados, inactivados, y así poder ser eliminados tanto por vía biliar como por vía renal. De esta forma se limitan los daños en los hepatocitos provocados por los radicales libres.

El glutatión, **aminoácido indispensable para la conjugación de las toxinas: (xenobióticos, metilglioxal, agentes carcinógenos tanto orgánicos como inorgánicos)** fue abordado en el Capítulo XI. Recordemos que es el mayor antioxidante endógeno, participando también en el mantenimiento de los antioxidantes exógenos: Vitamina C y E. **Esencial en el sistema inmunológico, aumentando la respuesta y actividad de los linfocitos T y regulación de la apoptosis. Desempeña papel fundamental en la síntesis y reparación del ADN, síntesis de proteínas, prostaglandinas, leucotrienos, transporte de aminoácidos y activación, siendo cofactor, de las enzimas específicas (Glutatión Peroxidasa y Reductasa) a nivel de los tejidos del organismo, especialmente en el sistema inmunológico, nervioso, gastrointestinal.** La glutatión peroxidasa tiene como principal función proteger al organismo del efecto degradante de los hidroperóxidos producidos de forma endógena. Se conocen ocho tipos, con diferentes funciones protectoras en el organismo. **Tener unos niveles altos de glutatión en el organismo es signo de salud.** Personas que han llegado a los 100 años tenían niveles altos de glutatión. **Un nivel de glutatión bajo se ve en el cáncer, sida, sepsis, traumatismos, quemaduras e incluso en el sobre entrenamiento deportivo. Lleva consigo también una disminución de la función de la detoxificación hepática. Las concentraciones plasmáticas y en el hígado de glutatión son mantenidas y estimuladas por la S-adenil-metionina (SAM)** (Vendemiale G et al, 1989; Loguercio et al, 1994; Liber CS, 2002). **Así mismo, los precursores del glutatión ricos en cisteína, incluyen la N-acetilcisteína (NAC) que aumentan su contenido** (Gross CL et al, 1993). La administración oral de NAC, un profarmaco usado para aumentar los niveles de glutatión después de una sobredosis de acetaminofén, incrementa los niveles de glutatión en pacientes infectados con VIH y ha sido asociado con una supervivencia más prolongada de estos (Herzenberg LA et al, 1997). **El ácido alfa lipoico también se ha demostrado que restaura el glutatión intracelular** (Busse EM et al, 1992; Shay KP et al, 2009). **La melatonina se ha demostrado también que estimula una enzima relacionada, la glutatión peroxidasa** (Barlow-Walden LR et al, 1995). La Silimarina, componente del *Silybum marianum* (Cardo Mariano) también se ha demostrado que tiene

capacidad para reponer los niveles de glutatión. También se recomienda el consumo de alimentos ricos en selenio, para ayudar a elevar los niveles de glutatión, como las nueces de Brasil, nueces, y alimentos del mar que lo contienen. La sandía contiene una alta dosis de glutatión. Las concentraciones de glutatión en las células tumorales son altas y este puede ser un factor importante en la resistencia a la quimioterapia. En un estudio (Kennedy RS et al, 1995) demostraron en pacientes afectos de neo de mama, páncreas y de hígado, que la administración de un concentrado de suero de leche de vaca (30 gr) diariamente durante seis meses, puede hacer bajar los niveles de glutatión en las células tumorales y hacerlas más vulnerables a la quimioterapia. Un exceso de glutamato en las sinapsis, liberada en condiciones tales como en una lesión cerebral traumática, puede impedir la absorción de cisteína, un componente necesario del glutatión. Sin la protección de la lesión oxidativa otorgada por el glutatión, las células pueden ser dañadas o destruidas (Pereira CF et al, 2000).

La diapositiva nº 174, detalla las sustancias y moléculas antioxidantes que actúan en la Fase II de detoxificación hepática: Enzimas antioxidantes: Superóxido dismutasa (SOD); Glutatión peroxidasa (GSH-Prx); Catalasa. **Otros sistemas enzimáticos involucrados en las reacciones redox:** DT diaforasa; Glutatión reductasa (GR); Metionin Reductasa; NADPH semi-dehidro ascórbico reductasa; Enzimas de reparación de daños del ADN.

La diapositiva nº 175, recalca el papel de la Glutatión Peroxidasa en la protección de las membranas celulares de los efectos destructivos de su oxidación por el peróxido de hidrógeno.

OTRAS SUSTANCIAS Y MEDICAMENTOS DE IMPORTANCIA ANTIOXIDANTE

SAM

La **S-adenosil metionina (SAM)** es un co-sustrato común que interviene en la transferencia de grupos metilo. Está compuesta de adenosina trifosfato (ATP) y metionina, mediante la enzima metionina adenosiltransferasa. **Más de 40 reacciones metabólicas involucran la transferencia de un grupo metilo desde la SAM a varios sustratos tales como ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Las reacciones que producen, consumen y regeneran SAM, y se denominan ciclo de la SAM. En estas reacciones la homocisteína es reciclada de nuevo a metionina, a través de la transferencia de un grupo de metilo. Esta metionina puede entonces ser convertida de nuevo a SAM, concluyéndose el ciclo (Föding M et al, 2000).** Otro gran papel que la SAM tiene es en la biosíntesis de poliaminas. La SAM es necesaria para el crecimiento y reparación de las células. **También colabora en la biosíntesis de diversas hormonas y neurotransmisores que afectan al estado de ánimo, como la dopamina y la serotonina.** Una vez SAM-e dona su grupo metilo para la colina, en la formación de creatina, carnitina, ADN, ARNt, noradrenalina, y otros compuestos, se transforma en S-adenosil-homocisteína (HSA). **En circunstancias normales, la homocisteína, en presencia de vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico (los principales cofactores de la SAM-e), se convierte de nuevo en metionina, SAM-e, o cisteína, glutatión y otras sustancias útiles.** Sin embargo, si una cantidad suficiente no está presente de estas vitaminas, la SAM-e no se metaboliza en una manera correcta. Como consecuencia de ello, todos los beneficios de la SAM-e no se obtienen, y la homocisteína puede aumentar hasta niveles inseguros. Estos niveles elevados de homocisteína se han asociados con aterosclerosis (endurecimiento y estrechamiento de las arterias), así como un mayor riesgo de ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, daño al hígado, y posiblemente enfermedad de Alzheimer. **Debido a esto, suplementos de vitamina B suelen tomarse junto con la SAM-e. Estas vitaminas ayudan a metabolizar la homocisteína en otros compuestos útiles.**

En los Estados Unidos de América, la SAM se vende como un suplemento nutricional que tiene el nombre comercial de SAM-e. La SAM también se comercializa como un fármaco de prescripción médica aprobado en Rusia, Italia y Alemania, tanto por vía oral como inyectable. Un efecto secundario de la SAMe es el insomnio, por lo que el suplemento se suele tomar a menudo por la mañana. Al ser el SAMe es un agente de DNA-alkilación débil podría actuar como un carcinógeno débil (Rydberg B et al, 1982).

Diversas investigaciones y estudios clínicos indican que la ingesta de SAM de forma regular puede ayudar a combatir la depresión (Kagan BL et al, 1990; Rosenbaum JF et al, 1990), las enfermedades de hígado y el dolor de la artrosis. Existen evidencias de que los niveles anormalmente bajos de SAM endógena pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, y su ingesta puede tener un potencial terapéutico

en el tratamiento de esta enfermedad, impidiendo el daño oxidativo y deterioro cognitivo (Bottiglieri T et al, 1997). Investigaciones revelan que este efecto se debe probablemente a las deficiencias de vitamina B12, que causan defectos neurológicos a través de la transferencia de un carbono con el folato (Bottiglieri T et al, 1997). En los pacientes con Alzheimer se han encontrado niveles muy bajos de SAM en el líquido cefalorraquídeo (Bottiglieri T et al, 1990) y en todas las regiones del cerebro (Morrison LD et al, 1996). **En algunos pacientes con cirrosis hepática que sufren una astenia importante y refractaria, la administración de S-adenosilmetionina (100 mg/día) consiguió la mejoría de la astenia en al menos el 60% de pacientes.**

La forma oral de SAM-e alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 3 y 5 horas después de la ingestión de una tableta con cubierta entérica (400-1000 mg). La vida media es de unos 100 minutos. Puede requerir hasta un mes para que pueda alcanzar el efecto máximo en el tratamiento de la osteoartritis (Najm WI et al, 2004). **El rango de las dosis terapéuticas se sitúa desde 400 mg/día hasta 1600 mg/día**, aunque dosis más elevadas puedan ser usadas en algunos casos (Najm WI et al, 2004; Mischoulon D et al, 2006). En depresiones poco severas pueden utilizarse dosis más bajas. **Aun considerando todas estas benéficas indicaciones de SAM-e, existe no obstante una preocupación por la posibilidad de poder originar un síndrome serotoninérgico asociado a SAME cuando se combine con otros medicamentos antidepressivos.** Así mismo, y en una búsqueda extensiva del SAME en MEDLINE, Kagan encontró manía de inducción en uno de quince pacientes tratados con SAME parenteral. En el mismo estudio, Lipinsky encontró la inducción aparente de la manía en dos pacientes con trastorno bipolar, de un total de nueve pacientes depresivos estudiados (Janicak PG et al, 1989). **Tanto la depresión como la manía puede ser mortal causando condiciones como disfunción cognitiva, incluso después de la remisión** (Jamison Kay, 2004)

La diapositiva nº 176, expone un resumen de las acciones y propiedades de la S-adenosil metionina (SAM).

Acetil cisteína

La acetil cisteína se abordó en el Capítulo XI (Aminoácidos). Remitimos allí al lector para repasar esta importante sustancia. **La NAC es una forma del aminoácido L-Cisteína, protectora del surfactante pulmonar e importante antioxidante, capaz de aumentar las reservas de glutatión, con efectos en la detoxificación hepática. Específica como antídoto para las sobredosis e intoxicaciones por paracetamol.** Atrapa ROS y aumenta contenido de glutatión intracelular. Este efecto antioxidante es “doble”: por una parte N-acetil cisteína es precursor de cys que se requiere para la síntesis de glutatión y por otra parte su capacidad AO per se, de atrapar ROS que “ahorra” uso del glutatión. **Se ha utilizado en el tratamiento de Neumopatías Intersticiales Crónicas (Fibrosis pulmonar idiopática). Posee acción antitumoral junto al glutatión, especialmente en neo de pulmón** (Conaway CC et al, 2005) (ver diapositiva nº 177).

Orgoteína

La orgoteína, denominación genérica de la enzima superóxido dismutasa (SOD), es una enzima que pertenece al grupo de las metaloproteínas de cobre y zinc. Se obtiene a partir de hígado bovino. La superóxido dismutasa cataliza las reacciones de neutralización de los radicales libres que se producen en el interior de la célula durante los procesos respiratorios. Esta enzima se halla presente en altas cantidades en el interior de la célula, no así en los espacios y líquidos extracelulares. Se ha demostrado experimentalmente que los efectos nocivos ejercidos sobre las células por parte de los radicales libres superóxido son contrarrestados eficazmente mediante la administración tanto parenteral como local de la orgoteína (SOD), cuya toxicidad es extremadamente reducida incluso bajo el punto de vista de la eventual posibilidad de sensibilización. **Administrada por vía intramuscular está indicada en el tratamiento de artropatías inflamatorias crónicas (artritis reumatoide), y en la prevención y alivio de los efectos secundarios de la radioterapia en la zona abdominal. Administrada por vía intraarticular está indicada en el tratamiento de artropatías degenerativas: gonartrosis, coxartrosis y procesos inflamatorios extraarticulares, tales como espondilitis, periartitis escapulohumeral. Administrada por vía intravesical está indicada en el tratamiento de la cistitis posirradiación e intersticial. Dosificación:** Artritis reumatoide: vía intramuscular, 8mg por semana durante 4 semanas y, posteriormente, 24mg por semana durante las 8 semanas siguientes. Si fuera preciso prolongar el tratamiento se continuará con la administración de 24mg

semanales hasta alcanzar la respuesta terapéutica adecuada. Artropatías degenerativas: vía intraarticular, 4mg una vez a la semana durante ocho semanas. Afecciones extraarticulares del aparato locomotor: vía intraarticular, 4 mg, una o dos infiltraciones con una semana de intervalo. Cistitis posirradiación o intersticial: vía intramural, 12 mg en la zona afectada, bajo anestesia, una vez al mes hasta un total de 4 a 5 administraciones o hasta alcanzar máxima mejoría. Profilaxis y tratamiento de los efectos secundarios debidos a radioterapia en la zona abdominal (cistitis, proctitis) o en cabeza y cuello: vía intramuscular, 4 a 8 mg quince minutos después de finalizar cada sesión de radioterapia. Las reacciones adversas incluyen eritema, induración y prurito en el lugar de la inyección.

Aloe Vera

Las especies del género Aloe han sido usadas desde hace más de 5.000 años en medicina tradicional por las civilizaciones egipcia y mediterránea. Por su aspecto el Aloe parece un cactus, pero en realidad pertenece a la familia de las liliáceas, como el ajo, el lirio, el espárrago o el tulipán. Es una especie de las llamadas suculentas, es decir, que contiene una gran cantidad de jugo. El género Aloe (Liliaceae) está constituido por cerca de 600 especies. Es muy común en Africa (de donde procede), especialmente en Provincia del Cabo (Sudáfrica) y en las montañas del Africa tropical). De entre todos los aloes sólo algunos poseen propiedades terapéuticas (Aloe vera barbadensis, Aloe arborescens, Aloe feroz, Aloe chinensis, Aloe socotrina, Aloe vulgaris...). *En Canarias hay tres especies: que son las siguientes: A. barbadensis (Aloe Vera), A. arborescens y A. ciliaris* (López A et al, 2010). **El Aloe barbadensis Miller, también conocido como Aloe Vera (verdadero Aloe), es la especie que por sus extraordinarias cualidades centra la mayoría de los estudios, y de la cual se han constatado mediante multitud de ensayos y análisis bioquímicos que posee un cóctel de moléculas activas que interactúan sinérgicamente y resultan esenciales para la prevención y curación de numerosas enfermedades y dolencias.** Sus polifenoles son antioxidantes y antiinflamatorios (Ah y col, 2008). Su composición y sus propiedades físico-químicas y farmacológicas pueden variar en función de la lluvia o el riego, del terreno, de la época de recolección de las hojas y de su edad y almacenamiento, y según la forma de obtención del gel y su almacenamiento. **El Aloe Vera posee más de 200 principios activos beneficiosos para la salud, ello se debe a su singular composición química, pues es rico entre otras sustancias en vitaminas A, C y E, aminoácidos, enzimas, minerales (entre los que se encuentra el cobre, el zinc y el selenio), oligoelementos, mono y polisacáridos, antraquinonas, ligninas, saponinas... Es un cóctel nutracéutico que gracias a la acción sinérgica de todos sus componentes posee propiedades antiinflamatorias, antiulcerosas, hipoglucemiantes, antitumorales y especialmente antioxidantes** (López A et al, 2010). Un 99,4% del peso del gel de Aloe Vera es agua. Más del 60% de los sólidos totales son polisacáridos mucilaginosos ligados a azúcares como glucosa, manosa, ramnosa, xilosa, arabinosa, galactosa y ácidos urónicos. El mucílago está compuesto de diferentes polisacáridos neutros, ácidos y acetilados (mananos, glucomananos, galactomananos, etc.), responsables de la gran capacidad que tiene la planta para retener agua y gracias a la cual puede sobrevivir en condiciones de sequía. Los polisacáridos mucilaginosos son los principios activos responsables de la actividad biológica del gel de Aloe Vera, y entre ellos destaca el **acemanano** (aloeverosa), que ha despertado gran interés por sus propiedades farmacológicas y como componente activo importante del gel de Aloe, y el **aloérido**, polisacárido de elevado peso molecular recientemente identificado, constituido por glucosa, galactosa, manosa y arabinosa, y que según parece posee una actividad inmunoestimulante superior a la del acemanano. Los restantes sólidos que componen el gel de Aloe Vera, que también pueden contribuir a su actividad terapéutica, son sales orgánicas y ácidos (glutámico, málico, salicílico, cítrico, lactato magnésico, oxalato cálcico, ...), enzimas (celulasa, carboxipeptidasa, bradikinasa, catalasa, amilasa, oxidasa, tirosinasa), saponogénicas, taninos, esteroides, triglicéridos, aminoácidos (lisina, histidina, glutamina, arginina, ácido aspártico, asparagina, treonina, serina, ácido glutámico, glicina, alanina, valina, metionina, isoleucina, leucina, tirosina, fenilalanina y triptófano), RNA y trazas de alcaloides, de vitaminas (betacaroteno, vitaminas B, C, E, colina, ácido fólico) y de minerales (aluminio, boro, bario, calcio, cromo, cobre, hierro, potasio, magnesio, sodio, fósforo, estroncio, silicio). No debe contener nunca en cantidades apreciables derivados hidroxiantraquinónicos o antraquinonas de acción laxante. Además de los compuestos típicos del Aloe Vera cuyos beneficios están ampliamente reconocidos, los altos contenidos de polifenoles obtenidos tanto en la corteza como en la pulpa de Aloe Vera indican que ambos son idóneos

para su uso en la industria de la alimentación sana, y en la industria de la alimentación en general como un ingrediente de otros productos, así como en las industrias farmacéutica y cosmética. **La actividad antioxidante de los extractos es muy alta, si se compara con las obtenidas para otros materiales procedentes de plantas** (López y col, 2011).

Propiedades: Por vía oral el Aloe Vera es un gran regulador, depurativo y tonificante general de los órganos y sistemas corporales. Recomendado por sus propiedades cicatrizantes en úlceras y problemas gastrointestinales irritativos, inflamatorios, fermentativos o infecciosos, y también por sus propiedades inmunoestimulantes si se requiere un aumento de las defensas naturales en casos de infección respiratoria, urinaria o ginecológica.

Se recomienda para depurar y desintoxicar en afecciones hepáticas y ante una acumulación de toxinas en reumatismo, artritis, procesos alérgicos como rinitis o asma, gota, y afecciones dermatológicas como acné, dermatitis, psoriasis o eccemas. Ayuda a regular y depurar el organismo y a controlar los niveles de colesterol, glucosa y ácido úrico, así como la tensión arterial, la circulación venosa y el metabolismo general, por lo que puede ser útil como complemento en dietas de control de peso. Los compuestos fenólicos exhiben además otras actividades biológicas: inhiben el crecimiento de células cancerosas (Soleas y col, 2002). Ha habido estudios que han señalado que el Aloe-emodin (antraquinona) presente en las hojas del Aloe es activo contra células del carcinoma de colon (Kai-Yuan y Yih-Huei, 2010). Otros estudios han revelado que los extractos etanólicos de gel de hoja de Aloe Vera son activos contra la mayoría de bacterias y hongos patógenos, incluso en dosis muy bajas (Subramaniam et al, 2006). Reducen el estrés oxidativo que es un aspecto fundamental en la enfermedad de Alzheimer y pueden además prevenir la aterosclerosis, que se inicia por procesos de oxidación de lipoproteínas de baja densidad (Noguchi & Niki, 2000). Los compuestos polifenólicos a 200 mg/día (Ray Sahelian, 2009), particularmente los flavonoides han mostrado una importante actividad antioxidante hacia los radicales libres (Vinson, 1998).

Aplicado externamente es antiinfeccioso, antiinflamatorio y suavizante. Alivia el dolor, la irritación, el picor y la inflamación. Aplicado en compresas en los días siguientes a la quemadura, solar o no, calma y acelera la regeneración de la piel dañada. Favorece la cicatrización y regeneración de la piel y alivia y cura heridas, llagas, eccemas, psoriasis, contusiones, dolores musculares o articulares, acné, manchas en la piel, etc. En el campo de la belleza, el Aloe ayuda a evitar la alopecia, la caspa y la seborrea. La aloína revitaliza el cabello tornándolo más flexible, reluciente, dócil y resistente. Las cremas o pomadas son eficaces contra la sequedad de los labios. Evita las estrías en el abdomen y en los senos, después del parto. Regenera las células de la piel después del afeitado y después de la depilación evita erupciones, granos y enrojecimiento de la piel, y cierra rápidamente los poros dilatados. Destacar también que el Aloe Vera tiene una acción energética y nutritiva ya que contiene 19 aminoácidos esenciales, necesarios para la formación y estructuración de las proteínas, que son la base de las células y tejidos, y también minerales, todos elementos indispensables para el metabolismo y actividad celular.

Indicaciones: En uso interno y externo el Aloe Vera está indicado en afecciones dermatológicas e infecciones exantemáticas (sarampión, varicela, rubeola, herpes), afecciones de la mucosa gástrica e intestinal (gastritis, hiperacidez, úlcera gastroduodenal, infecciones gastrointestinales y enfermedades inflamatorias intestinales como Crohn, colitis ulcerosa y síndrome del intestino irritable), de la mucosa bucal (aftas, gingivitis, periodontitis, candidiasis bucal y esofágica), estados de inmunosupresión, procesos inflamatorios y autoinmunes tipo artritis, procesos tumorales, prevención de estados de inmunosupresión y procesos infecciosos, hiperglucemias e hiperlipidemias.

Precauciones: En uso externo no se han descrito reacciones adversas y las reacciones alérgicas son muy raras. En uso interno el gel de Aloe Vera se considera seguro y no se conocen interacciones. Los jugos obtenidos a partir del gel de Aloe Vera deben ser biológicos y no contener sustancias antraquinónicas. Los derivados antraquinónicos pueden originar cuadros diarréicos y cólicos intestinales, y su uso crónico puede producir pérdida de potasio, deshidratación y dependencia de laxantes. **Antes de comenzar un tratamiento con Aloe, tanto interno como externo, hay que tomar las siguientes precauciones: la primera vez que se toma (ya sea en forma de zumo o con la pulpa, entre otras opciones) la dosis ha de ser gradual, ya que hay personas a las que les puede provocar vómitos, diarreas, inflamaciones cutáneas, hinchazón y mareos.** Por ejemplo, si lo consume en forma de bebida la dosis diaria recomendada es de 20-25 mililitros antes de cada comida y nunca debe exceder el litro al día. La toma de sábila en

grandes dosis puede estimular la actividad contráctil del intestino y causar dolores abdominales o diarrea, y aumentar la intensidad de la hemorragia menstrual. **Sólo hay una contraindicación absoluta: no usarlo si se está embarazada o en el periodo de lactancia, porque su efecto depurativo y desintoxicante puede provocar abortos y su efecto laxante producir diarreas en el lactante. Los enfermos cardíacos o renales deben tomarlo con precaución.**

La diapositiva nº 177, extracta la composición e indicaciones del Aloe Vera.

Cardo Mariano

Silybum Marianum, comúnmente llamado **Cardo Mariano**, es una planta herbácea anual o bienal de la familia Asterácea, originaria del Mediterráneo. **La Silimarina** es un extracto de las semillas de la planta del Cardo Mariano. Se han venido usando desde hace siglos con fines medicinales. Los ingredientes activos de Cardo Mariano son químicos llamados flavonoides. Los flavonoides en el Cardo Mariano son silibina, silidianina y silicristina. Juntos estos se llaman Silimarina (L Greenlee H et al, 2007). Un extracto regularizado debe contener 80% de Silimarina (el ingrediente activo). **La dosificación normal del extracto de Cardo Mariano está entre 300 miligramos (mg) y 600 mg diarios.** Su vida media tras su absorción es de 8 horas, eliminándose por vía biliar.

Propiedades e Indicaciones: Ha habido más de 300 estudios científicos de Silimarina que documentan sus efectos antioxidantes para el tratamiento de la hepatitis crónica; de la cirrosis hepática causada por el alcoholismo; del envenenamiento por comer hongos salvajes. Ayuda al hígado a repararse.

El Cardo Mariano tiene grandes beneficios para el hígado. Éste le protege de todas las toxinas, estimulando el crecimiento de nuevos tejidos. Gracias al Cardo Mariano podemos eliminar los venenos biológicos de nuestro organismo. Además es capaz de **estimular la producción de la sustancia desintoxicante “glutación”**, que tiene la tarea de desintoxicar las células en el estómago, intestino e hígado. Es capaz de **fortalecer las membranas exteriores de las células**, ayudando a que las toxinas no sean capaces de penetrar en las células. **Estimula la producción de la sustancia llamada “glutación” que es un desintoxicante de las células.** En estudios realizados en animales se demostró que el Cardo Mariano, promueve el incremento del glutación en un 35% en el estómago, el hígado, y los intestinos. Además fortalece las membranas exteriores de las células ayudando a que las toxinas no penetren en ellas. **El Cardo reduce el exceso de hierro** en el organismo, favoreciendo la eliminación del hierro a través de las heces. **La Silimarina ha demostrado tener una potente actividad antioxidante frente a distintas enfermedades iniciadas o agravadas por la acción de los radicales libres**, poseyendo también propiedades antiapopticas. Ayuda a potenciar la actividad de otros antioxidantes. **Estas sustancias antioxidantes pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades del cerebro, como la isquemia cerebral, la osteoporosis y el daño hepático.** En la actualidad, se está investigando los beneficios antioxidantes del Cardo Mariano en otros trastornos como los de piel o los cardiovasculares. **La Silimarina inhibe la formación de la placa amiloide, uno de los indicadores principales de la enfermedad de Alzheimer.** Estas placas se forman y evitan la señalización química y eléctrica entre las neuronas. **Puede ser beneficioso en cáncer, potenciando a su vez la medicación antioncológica. Contribuye a reducir el colesterol.** En un estudio realizado en 1977 por científicos alemanes, **se encontró que el Cardo Mariano tenía propiedades para inhibir la producción de colesterol, disminuyendo el colesterol total e incrementando el nivel de colesterol HDL.** **El Cardo Mariano protege el cerebro**, algunos de sus componentes son beneficiosos para luchar contra los radicales libres que entre otras cosas contribuyen a la degeneración neuronal. Ayuda con los problemas menstruales: El Cardo Mariano ayuda a favorecer la circulación abdominal y genital, por lo que se le considera una planta beneficiosa para el tratamiento de las molestias que aparecen en la menstruación, aliviando de forma efectiva los síntomas. **Aumenta la producción de leche en mujeres tras el parto (Department of Health & Human Services, US).** Desde hace mucho tiempo el Cardo Mariano se ha utilizado para **proteger a nuestro organismo contra la picadura de la serpiente y/o insectos.** **Es un potente hepatoprotector** (Chevallier Andrew, 2016). La Silimarina también ayuda con la digestión de grasas. Impide la peroxidación lipídica (acción antioxidante en tejidos grasos). **La Silimarina y N-acetilcisteína tienen actividad lipotrópica que en forma sinérgica potencian la regeneración del hígado, desintoxicándolo y protegiéndolo de la cirrosis hepática.** Se ha utilizado en cirrosis, hepatitis, hígado graso, envenenamiento hepático: La silibarina se utiliza en casos de intoxicación por ingestión de amanitas. Protege al hígado al actuar como un

antioxidante y promover el crecimiento de nuevas células hepáticas. Parece inhibir la entrada de sustancias dañinas en las células del hígado: El Cardo Mariano puede ayudar a prevenir o sanar el daño hepático y renal causado por el alcohol, las drogas recreativas, los pesticidas, algunos venenos o hepatitis, anticonceptivos, estrógenos, esteroides, anabolizantes, medicamentos antivirales, analgésicos, antibióticos, antiinflamatorios, drogas químicas y tratamientos con cobalto (quimioterapia) (Lah John J et al, 2007). **La Silimarina se ha usado (sobre todo en Europa) para tratar la hepatitis, el daño al hígado debido al alcoholismo y al envenenamiento por ciertos tipos de hongos.** Algunos medicamentos antirretrovirales (ARVs) pueden dañar el hígado. **Interviene favorablemente en casos de litiasis renal. Normaliza la glucemia: Reduce la insulinoresistencia en pacientes con diabetes de tipo 2 que también padecen cirrosis. Protege también las células de los riñones en caso de insuficiencia renal. Tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.** Debido a la inhibición de la producción de óxido nítrico y del factor nuclear kappaB (Lah John J et al, 2007), **podría tener aplicaciones en la prevención del cáncer** (Hartwell JL, 1982). **Induce la apoptosis en células cancerosas** (Kroll DJ et al, 2007). Rebaja los niveles de colesterol. **Utilidad en la Psoriasis:** Un factor en esta enfermedad es la excesiva producción de leucotrienos. **La mayoría de los efectos se centran en corregir la proporción AMP y GMP cíclico que se observan en la piel de los afectados de psoriasis. En este trastorno, la Silimarina actúa reduciendo GMP y elevando AMP, pero a la vez beneficia la función hepática, respondiendo como reparador, antioxidante y antiinflamatorio, inhibiendo la síntesis de leucotrienos. Con la eliminación del alcohol, una dieta sana y un programa nutricional adecuado, incluyendo con la Silimarina, se pueden obtener buenos resultados.**

Efectos secundarios y posibles contraindicaciones: El Cardo Mariano tiene un efecto hipertensor por su alto contenido en nitratos. La ingestión de la parte superior de la planta puede causar problemas intestinales como: diarrea, vómitos o náuseas. Puede provocar algunas reacciones negativas tipo eczema en aquellas personas hipersensibles o alérgicas a las plantas de la misma familia. Puede tener interacciones cuando se utiliza con otros medicamentos.

El Cardo Mariano no está libre de contraindicaciones: Embarazo, aun cuando antes se utilizaba para aumentar la cantidad de leche durante la lactancia. **El Cardo Mariano está desaconsejado para las personas que padecen de hipertensión, por lo que estas personas deberán eliminar el Cardo Mariano de sus dietas y sustituirlo por otra que tenga unas cualidades similares.** El Cardo Mariano tiene un compuesto altamente alérgico, por lo que este no debe ser consumido por las personas que suelen sufrir alergias, sobre todo a lo vegetal y a las plantas de la familia de las compuestas. **Las reacciones alérgicas que se conocen del Cardo Mariano son básicamente en forma de urticaria y eccemas, las cuales suelen desaparecer después de haber dejado de tomarlo. La silibarina es un inhibidor del citocromo P450 por lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos y aumentar por tanto su actividad terapéutica y sus efectos secundarios. Por ello puede interferir con muchos de ellos como el diazepam, amitriptilina, butiroferona, fenotiacina, fentolamina, zileuton, citocromo, dextrometorfano, fluvastatina, ibuprofeno, losartan, fenitoína, nifedipino, y warfarina, anticoagulantes orales, yohimbina, entre muchos otros más.**

La diapositiva nº 178, extracta las propiedades e indicaciones del Cardo Mariano-Silimarina.

OTRAS SUSTANCIAS NATURALES:

POLISACÁRIDOS-BETAGLUCANOS DE CIERTAS SETAS, ÁCIDO URICO, UREA, ALBÚMINA, BILIRRUBINA, CLOROFILA, TRANSFERRINA, CERULOPLASMINA, MELATONINA, GLUTATIÓN REDUCIDO...

Comentaremos la Clorofila y Melatonina.

Clorofila

La diapositiva nº 179, extracta las fuentes y propiedades de este pigmento. Es un Pigmento verde que se encuentran en diversas células eucariotas que poseen cloroplastos (plantas, algas) y algunos procariotas. La estructura de las moléculas de clorofila tiene dos partes: un anillo de porfirina que contiene magnesio y cuya función es absorber luz, y una cade-

na hidrófoba de fitol cuya función es mantener la clorofila integrada en la membrana fotosintética.

Fuentes: Hortalizas verdes, eneldo, alfalfa, perejil, cebada, algas. El mate (infusión que se consume en Sudamérica) es una de las fuentes conocidas más ricas en clorofila.

Nutrientes: Contiene asimismo muchos nutrientes esenciales: **vitaminas A, C, E y K, ácido fólico (B9), hierro, calcio y magnesio.** Tiene un potente **efecto quelante**, es decir, se une a los metales pesados, como el mercurio, y los evacúa del cuerpo.

Propiedades: La clorofila actúa de modo positivo sobre la salud general, ya que tiene también propiedades anticancerígenas, antioxidantes, antiaterógenas y antiinflamatorias. Combate el mal aliento.

Los polisacáridos-beta-glucanos de ciertas setas, serán estudiadas al comentar las sustancias “antiaging” y la Micología de uso medicinal.

Melatonina

La Melatonina (N-acetil 5 metoxitriptamina) ha sido estudiada en el Capítulo XII. **Es un producto hormonal de la glándula pineal que tiene funciones sobre reproducción, respuesta inmunitaria e inhibición de stress oxidativo por atrapar ROS. Varios estudios muestran disminución de la peroxidación lipídica en ratas diabéticas tratadas con melatonina y mejoría en el tratamiento de la neuropatía diabética.**

▶ **La diapositivas nº 180 y 181,** nos muestran los agentes mutágenos: alimentos carcinógenos, humo del cigarrillo, radiaciones ultravioleta... (ya desde el ambiente de la gestación del individuo) y sus mecanismos de actuación sobre las células normales: factores de crecimiento, síndrome metabólico, inflamación, mecanismos oxidativos por radicales libres..., que dañan al DNA celular favoreciendo el comienzo de la carcinogénesis y su extensión en metástasis. Y como diferentes sustancias, elementos fitoquímicos, vitaminas, minerales, bloquean la promoción y progresión de las células cancerosas.

SOJA

Mientras que en los países de oriente la soja ha sido utilizada por milenios como fuente de nutrientes, la población occidental ha registrado un aumento del consumo de soja y sus derivados recién a partir de los últimos años.

Gracias a los estudios observacionales y a la investigación científica, los alimentos de soja han sido revalorizados. La proteína de soja es de excelente calidad proteica, porque cuando es comparada con el Patrón de Referencia IOM 2002, presenta todos los aminoácidos esenciales en concentraciones superiores. También se ha estudiado su rol potencial en la prevención de enfermedades crónicas.

En 1999, la FDA autorizó el Health Claim: “25 gramos de proteína de soja por día, dentro de un plan de alimentación bajo en grasas saturadas y colesterol, pueden reducir el riesgo de enfermedad coronaria”; en aquellos alimentos que cumplieran con requisitos particulares. Quince gramos de proteína de soja por día serían suficientes para satisfacer las necesidades de un organismo saludable y vital. La soja, **además, aporta aceite de excelente calidad, ya que es rica en ácidos grasos esenciales y tiene un bajo contenido de grasas saturadas.** Es segura tanto en niños como en adultos.

También es fuente de vitaminas del complejo B y minerales (hierro, calcio, fósforo, zinc) e isoflavonas. Si bien su biodisponibilidad podría verse afectada por la presencia de fitatos y de otros antinutrientes, pudiéndose esto ser corregido cuando el alimento de soja es fermentado o fortificado con vitamina C.

El valor nutricional de la soja está dado por la cantidad y calidad de sus nutrientes, organismo. **La soja es una importante fuente de proteínas y aceite y, por lo tanto, un alimento con alto valor nutricional.** La composición del grano es, en promedio, 36,5% de proteínas; 20% de lípidos; 30% de hidratos; 9% de fibra alimentaria; 8,5% de agua; y 5% de cenizas. Posee proteínas de alta calidad, en comparación con otros alimentos de origen vegetal.

La concentración proteica de la soja es la mayor de todas las legumbres, junto con el alamuz. La soja contiene también metionina y cisteína, a diferencia de otras leguminosas que tienen un bajo contenido de estos aminoácidos sulfurados, de tal forma que la soja contiene estos aminoácidos en cantidad suficiente para satisfacer los requerimientos de un sujeto normal (Young, 1991).

La proteína de soja (y la mayoría de sus productos), tiene un perfil de aminoácidos y digestibilidad adecuados. Cuando se consume como única fuente de proteínas, es capaz de satisfacer las necesidades recomendadas para niños mayores de 2 años y adultos, ligeramente menor que la obtenida de productos procesados, como el tofu (Gilani GS et al, 2003). **Una dieta**

que incorpora de la soja un 60% del total de proteínas, permite en adultos la misma regeneración muscular, tras un ejercicio físico intenso, que la que aportaría idéntica cantidad de carne (Haub MD et al, 2002). El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) ha permitido que la proteína de soja pueda reemplazar en un cien por cien a la proteína animal en el Programa de almuerzo escolar (Registro Federal USA, 2000) **(Ver diapositiva nº 182).**

Los hidratos de carbono de la soja se clasifican en solubles e insolubles. Los solubles son mayoritariamente oligosacáridos: rafinosa, estaquiosa y verbascosa; y polisacáridos solubles, que comprenden la fibra soluble, principalmente pectinas. Los carbohidratos insolubles son hemicelulosa, celulosa, lignina, pectinas insolubles y otros polisacáridos no digeribles, por lo que constituyen la fibra dietaria insoluble de la soja.

La soja aporta 9% de fibra alimentaria, que principalmente consiste en lignina, celulosa y hemicelulosa (arabinogalactanos). La cáscara de la soja contiene la mayoría de la fibra del grano (87%). Entre los hidratos de carbono presentes en la soja, cabe destacar a los α galactooligosacáridos (aGOS), con una concentración por grano superior a la de cualquier otra legumbre (Leske KL et al, 1993). Estos carbohidratos solubles, la rafinosa y la estaquiosa (aGOS) son los más importantes, principalmente porque su presencia va unida a la flatulencia y distensión abdominal. La hidrólisis enzimática de los aGOS es débil, ya que en el aparato digestivo de muchos mamíferos, falta la enzima α galactosidasa (aGAL), que es necesaria para las uniones α 1-6. (Slominsky BA, 1994). Por ello, al no poder hidrolizarse en el duodeno y pasar intactos al intestino grueso donde son metabolizados por microorganismos que sí tienen esta enzima, el resultado es la producción de gases como dióxido de carbono, hidrógeno, nitrógeno y metano, que tienen directa relación con la alimentación y la microflora propia de cada individuo, pudiendo producir flatulencia y distensión abdominal (Steggerda FR et al, 1996) **(Ver diapositiva nº 183).** A su vez, los aGOS que no fueron hidrolizados en el intestino delgado, podrán ser degradados por la flora microbiana.

Los lípidos de la soja: El aceite de soja es rico en ácidos grasos poli-insaturados: con un alto nivel de insaturación. **Posee un elevado contenido linoleico (51%), un ácido esencial que no produce el cuerpo humano. Aproximadamente el 1,5 al 2,5% de los lípidos presentes en la soja, se encuentra en forma de lecitina.** Esta tiene una función de emulsionante al incorporarse a formulaciones de alimentos. **Otro compuesto de interés en la fracción lipídica de la soja son los tocoferoles**, los cuales actúan como antioxidantes naturales y tienen funciones de vitamina E. A escala industrial se utilizan para retardar la aparición de rancidez en alimentos ricos en grasas **(Ver diapositiva nº 184).**

Los minerales y las vitaminas son micronutrientes esenciales que cumplen funciones de regulación del metabolismo corporal. **La soja contiene una amplia gama de minerales (Calcio, Hierro, Cobre, Fósforo y Zinc)** que se refleja, a su vez, en un alto valor de cenizas (5 al 6%). Sin embargo, la biodisponibilidad de estos micronutrientes se ve disminuida por la presencia de fitatos (que en este proceso actúan como antinutrientes). **Esta desventaja se ve notablemente eliminada en alimentos de soja fermentados o fortificados con minerales.**

Las vitaminas que componen la soja son, fundamentalmente: Tiamina (B1), Riboflavina (B2), Piridoxina (B6), Niacina, Acido Pantoténico, Biotina, Acido Fólico, β -caroteno (pro-vit-A), Inositol, Colina y Acido ascórbico (Vit-C). La harina integral de soja puede cubrir en humanos desde el 33 al 50% de las vitaminas del complejo B **(Ver diapositiva nº 185).**

Las isoflavonas son elementos fitoquímicos pertenecientes a los flavonoides, abundantes en la soja. En la alimentación occidental promedio contiene aproximadamente 5 mg por día de isoflavonas, mientras que en países orientales pueden ir desde 50 mg a 200 mg diarios (Muries A et al, 1998).

Estas isoflavonas se encuentran en las formas de glicósidos: genistina, daidzina, y gliciteína en sus correspondientes formas agliconas (genisteína, daidzeína y gliciteína). Las isoflavonas ingeridas, glicosiladas, son hidrolizadas a las formas agliconas: genisteína, daidzeína y gliciteína, mediante bacterias del intestino delgado, donde la daidzeína puede ser metabolizada, también por bacterias, a otras dos formas de isoflavonas: equol (que presenta actividad estrogénica débil) y O-desmetilangolensina (sin actividad estrogénica). A su vez, éstas son absorbidas por la mucosa intestinal y transportadas por la vena porta al hígado.

Los beneficios de la soja se encuentran estrechamente relacionados con sus diferentes mecanismos de actuación. Posee una acción sobre el receptor estrogénico. Esta acción común a todos los fitoquímicos, se presenta de una forma débil en las isoflavonas. La estructura difenólica de la genisteína y de la daidzeína, por la presencia de los grupos hidroxilos en sus mo-

lúcidas, como también de los anillos aromáticos, les permite interactuar con el receptor para estradiol, y manifestar respuestas como agonistas o antagonistas estrogénicos (Webb P et al, 1995), aunque su interacción es débil, ya que la afinidad de la genisteína por el receptor estrogénico es 100 a 10.000 veces menor que el estradiol (Kurzer MS et al, 2000).

La distribución de los receptores α y β es diferente en el organismo: El $R\alpha$, predomina en útero y mama, y el $R\beta$, en tejidos como hueso, cerebro, endotelio vascular y plaquetas, lo cual hace que la respuesta, en este caso de la soja sea diferente al actuar en estos receptores (Kuijper GG et al, 1998): la genisteína y la daidzeína son agonistas estrogénicos débiles con respecto al $R\alpha$, con una potencia relativa referente a 17β -estradiol del 8% y 3%, respectivamente; en cambio, con respecto al $R\beta$, la genisteína tiene una potencia relativa del 36% (Barkem T et al, 1998).

Dada la afinidad de las isoflavonas por los $R\alpha$ y $R\beta$, se entiende el uso de las mismas en el Síndrome Climatérico pero, además, se debe tener en cuenta que los niveles de isoflavonas en suero de los que consumen alimentos de soja, está en el rango micromolar mínimo, o sea, 1.000 veces mayor que los niveles endógenos de estrógeno. Las concentraciones plasmáticas, pueden ser del orden de 10.000 a 20.000 veces la concentración del estradiol circulante.

A este respecto, puede tomarse el desarrollo de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs): tamoxifeno y raloxifeno, los cuales pueden actuar como antagonistas del estradiol en la mama y el endometrio y como agonistas del estradiol del cerebro, endotelio vascular y hueso. Serían en consecuencia considerados moduladores selectivos de los (SERMs), con su preferencia para ligarse a los $R\beta$, lo cual aporta efectos beneficiosos (Setchell KDR et al, 2001).

La acción antioxidante de la soja, es debida a que las isoflavonas captan radicales libres potencialmente dañinos, con un efecto protector de la oxidación de LDL-C (Wiseman H et al, 2000).

Un mecanismo menos conocido de las isoflavonas es la inhibición de algunas enzimas que participan en el metabolismo de los esteroides: estrógeno sintetasa (aromatasa), tirosina quinasa, 5 α -reductasa, sulfatasa, sulfotransferasa, 17β -hidroxiesteroide de hidrogenasa, y la 3β -hidroxi-esteroide deshidrogenasa (Kirk CJ et al, 2001).

Otras acciones de las isoflavonas: La genisteína presente en la soja, sería el principal anticancerígeno por sus propiedades antioxidantes e inhibidoras de las proteínas tirosina-quinasa (Ogawara H, 1991).

La ipriflavona es un compuesto no hormonal producido sintéticamente a partir de la daidzeína ejerciendo su acción biológica sin ser una isoflavona propiamente dicha, ya que aproximadamente el 10% de la ipriflavona puede ser convertida en daidzeína. Dado que la ipriflavona no presenta efectos estrogénicos, este compuesto puede representar un menor riesgo para los cánceres dependientes de estrógenos, pero por otro lado, sus efectos a nivel cardiovascular estarían disminuidos (J.Y, 1993).

A través de distintos estudios se avala la utilidad de la proteína de soja, por ejemplo, en la función renal. Esta proteína no aumenta la velocidad de filtrado ni flujo sanguíneo renal (Kontesis P et al, 1990). **Los alimentos a base de soja resultan beneficiosos para diabéticos, ya que en comparación con las proteínas de origen animal, aportan valores mucho más bajos y disminuyen la carga renal** (Anderson J et al, 1998).

Además de minimizar las cardiopatías, las proteínas de la soja funcionan como: antioxidante (sobre el LDL-C), antitrombótica, antiinflamatoria de los vasos sanguíneos, junto con las isoflavonas de la soja, disminuyendo así la formación de la placa de ateroma (Wilcox JN et al, 1995). (Ver diapositiva nº 186).

Efectos prebióticos de la soja en el organismo (Ver diapositiva nº 187):

- Incrementa la población de bifidobacterias en el colon, lo cual contribuye a suprimir el efecto de las bacterias con actividad putrefacta.
- Disminuye los metabolitos tóxicos y enzimas perjudiciales para el organismo.
- Previene la diarrea patogénica y autógena por el mecanismo antagonista de bifidobacterias en el colon.
- Previene la constipación, dada su producción de altos niveles de ácidos grasos de cadena corta.
- Tiene una función de protección hepática al reducir los metabolitos tóxicos.
- Reduce la presión sanguínea.
- Tiene efectos anticancerígenos.
- Produce nutrientes adecuados para el trofismo del colonocito, ya que aumenta la actividad de las bifidobacterias (Cummings JH et al, 2001).

Derivados de la Soja

- **Lecitina de soja**, sustancia que favorece la movilización de grasas del hígado. Forma parte de los fosfolípidos de las membranas celulares y de la esfingomielina de las neuronas, favoreciendo la transmisión sináptica.
- **Aceite de soja**. El valor nutritivo depende en gran medida de la cantidad de ácidos grasos polinsaturados (60% de los ácidos grasos totales) y, entre ellos, de la proporción el ácido linolénico, con una proporción de un 7 a 9%, ácido graso esencial, precursor de los ácidos Omega 3 ($\Omega 3$) cuya función es reducir el colesterol LDL-C (Erickson DR et al, 2001).
- **Alimentos de soja líquido**: Estos alimentos son una opción para ser utilizados en personas con alergia o intolerancia a la proteína de la leche de vaca o en la intolerancia a la lactosa. En diversos estudios, los alimentos de soja líquidos han sido utilizados en pacientes con Dislipemias y Enfermedades Cardiovasculares por sus propiedades antioxidantes (Hermann M et al, 2001).

Beneficios Cardiovasculares

Anderson y sus colaboradores publicaron un metaanálisis de 38 investigaciones en el que se habían estudiado a 743 pacientes. En él verificaron que en el 34 de esos estudios, **la proteína de soja disminuía el colesterol total** en un 9,3%; el LDL-C un 12%; el VLDL-C un 2,6%; los TG un 10,6%; y que aumentaban el HDL-C en un 2,4%, con una ingesta de 47 gramos por día de proteínas de soja (Anderson J W et al, 1995; 1998). Estos resultados, permitieron que, en el año 1999, la FDA aprobara el Health Claim en relación a las propiedades saludables de la proteína de soja (Food and Drug Administration, 1999). Un año después se sumó la AHA (American Heart Association) (Erdman JW et al, 2000). Y en 2002, la Joint Claims Initiative (JHCI) del Reino Unido recomendó la proteína de soja para integrarla a la alimentación de pacientes dislipidémicos.

Otro estudio publicado por Anderson (Anderson J et al, 2000) permitió que la FDA, estableciera en 25 gramos de proteína de soja por día, la cantidad diaria recomendada para reducir el colesterol y las grasas saturadas.

Messina incluso sugirió que 15 g de proteína de soja son suficientes para la prevención cardiovascular.

Apoyándose en un estudio prospectivo que involucró más de 64.000 mujeres orientales, se vio que el consumo de 11 g de proteína de soja por día, consiguió un 86% menos de incidencia de padecer un evento cardíaco (IAM) (Zhang X et al, 2003).

Un meta-análisis de 23 estudios, realizado por (Zhan S et al, 2005), acerca del efecto del consumo de proteínas de soja conteniendo isoflavonas, develó reducciones significativas del colesterol total, el LDL-C y los triglicéridos, junto a un aumento del HDL-C dependiendo del estado lipídico previo. Deducen que la simple incorporación de un modesto consumo de soja en grandes poblaciones podría producir un descenso leve del mismo en personas predispuestas, explicando así los hallazgos epidemiológicos en poblaciones que consumen tradicionalmente soja. Quienes recibieron soja en forma de alimento líquido en vez de caseína, mostraron un mayor descenso del LDL-C y de la homocisteína, un factor de riesgo cardiovascular emergente aunque sin cambios significativos en la LP (a). Según una investigación de (Clarkson T, 2002), el consumo de soja entera (conservando las isoflavonas) mostró un descenso del 13% del LDL-C, del 10% de los TG, y un 2% de aumento del HDL-C, además de menor oxidación del LDL-C, y mayor compliance arterial. Pero no tuvo efectos sobre la vasodilatación mediada por endotelio. Otro extenso estudio publicado por (Hoie et al, 2005) en el que analizó a 117 personas con niveles basales altos de colesterol, administrando 25 gramos de proteína de soja por día durante ocho semanas, comprobaron un descenso de 6% en el LDL-C.

Un ensayo realizado por (Haub MD et al, 2005) en hombres mayores entrenados, demostró que la incorporación de carne a su alimentación, produjo un aumento del LDL-C; pero, la suplementación con proteína de soja, no lo alteró.

La mejora del perfil lipídico es mayor para personas con niveles altos de colesterol previo. En personas con niveles poco elevados de colesterol total (200 a 250 mg/dl) que constituyen una parte elevada de la población, y que habitualmente no reciben fármacos, su LDL-C puede bajar un 15% con la ingesta regular de cantidades moderadas de soja. En personas con más de 250 mg/dl, el descenso de su LDL-C puede alcanzar el 20%, lo cual hace que medidas complementarias como un modesto descenso de peso o incremento de la actividad física, puedan lograr el mismo objetivo.

Además del impacto sobre los lípidos en sangre, otros efectos han sido postulados y estudiados para explicar lo observado sobre la salud cardiovascular en general. Así, (Hasler, 2002) analizando los efectos de la soja adicionales a la mejora de los lípidos plasmáticos señala que disminuye la tasa de oxidación del LDL-C y mejora la reactividad vascular.

Un trabajo de (Jenkins DJ et al, 2002) en el que se analiza el efecto combinado sobre el perfil lipídico y otros marcadores: menor oxidación de LDL-C, menor concentración de homocisteína y descenso de la presión arterial en hombres, comprueban como se reduce en un 10% el riesgo cardiovascular respecto a dietas recomendadas para personas con colesterol elevado (basadas en proteína animal). Este efecto fue independiente del contenido de isoflavonas.

El estudio Rotterdam (Van Popele NM et al, 2001) mostró que el consumo de proteínas de soja aumentó la compliance arterial, efecto deseable como opuesto a la rigidez arterial propia de la enfermedad aterosclerótica.

En personas con hipertensión moderada (tanto hombres como mujeres) el consumo de soja mostró reducciones de la presión. En ese sentido, el trabajo más extenso fue hecho en China con 300 pacientes hipertensos, que con 40 gramos de soja diarios durante 12 semanas bajaron la presión sistólica, en promedio 4 mm, y la diastólica, en promedio 2 mm.

Potter S M, en 1998, buscó establecer los mecanismos por los cuales podrían producirse los efectos sobre el sistema cardiovascular. En su estudio señala que además de las isoflavonas hay efectos directos de algunos péptidos provenientes de la hidrolización parcial de la proteína de soja y tal vez componentes de las fibras. Estudios in vitro realizados por (Tikkanen El et al, 2000) mostraron que partículas de LDL-C, mediante la función antioxidante de las isoflavonas incorporadas son menos oxidadas y muestran actividad antiproliferativa, que sería antiaterogénica. Sin embargo, (Engelman HM et al, 2005) hallaron que la ingesta de soja en mujeres post-menopáusicas bajó el LDL-C en un 10% independientemente del contenido de isoflavonas. **Específicamente para las isoflavonas, los mecanismos de acción posibles para explicar sus efectos, tanto cardiovasculares como sobre otros órganos, incluyen: inhibición de la tirosina quinasa, regulación de la transcripción génica, modulación de factores de transcripción, antioxidantes, y la capacidad de alterar la actividad de ciertas enzimas** (Ren MQ et al, 2001). Anderson JV, 2003, indica que los efectos de la soja sobre el sistema cardiovascular, disminuyendo el LDL-C y TG, así como la menor reactividad vascular, oxidación, agregación plaquetaria e inflamación, estarían mediados por péptidos producidos durante la hidrolización entérica de la proteína. Por lo tanto, todo parece indicar que, además de acciones específicas de las isoflavonas a nivel molecular en diferentes vías regulatorias, ciertos péptidos provenientes de la hidrolización parcial de la proteína de soja y que son absorbidos como tales, actúan en el mismo sentido aunque aún no está establecido.

Para explicar el mecanismo de acción a nivel endotelial (Mahn K et al, 2005), encontraron que en ratas previamente deprivadas de soja, al agregarla revirtió la expresión génica de eNOS (Oxido Nítrico Sintetasa Endotelial) y otras enzimas vinculadas a la función endotelial. Merrit JC, 2004, señala con respecto a la creciente prevalencia del síndrome metabólico, que debe reconocerse **el beneficio de consumir soja en la población general, no solamente por los efectos de las isoflavonas y el tipo de proteína, sino también por la fibra y la ausencia de grasas saturadas.** Harrison RA et al, 2004, sin embargo en un estudio con 213 personas en el que combinaron suplementos de soja y ácidos grasos w-3, no encontraron cambios significativos en el perfil lipídico. Estas discrepancias entre algunos estudios podrían deberse a las diferencias en el resto de los componentes de las dietas, sumándose además a las diferencias entre los grandes estudios epidemiológicos observacionales y las investigaciones experimentales. De éstas resulta que la proteína animal más utilizada es la caseína, mientras que las más consumidas en las poblaciones observadas son mayoritariamente las provenientes de la carne (Vega López S, Lichtenstein AH, 2005). Otro factor de distorsión podría ser el contenido real de isoflavonas en diferentes estudios, aunque específicamente sobre los lípidos séricos su influencia es baja, como encontró Fukui en ratas, donde los efectos sobre el colesterol plasmático fueron similares con o sin extracción por alcohol y, por lo tanto, poco dependientes de la concentración de isoflavonas (Fukui K et al, 2004). Messina M et al, 2002, evaluaron el nivel mínimo necesario de consumo de soja para lograr algún efecto. Mostraron que a partir de 10 a 15 gramos por día de proteína de soja, se alcanzan los efectos buscados. Posteriormente, Rossell et al, 2004, analizando el extenso estudio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, hallaron que el consumo de 6 gramos de proteína de soja por día fue suficiente para bajar el LDL-C en un 12% respecto a quienes no consumieron soja, tanto mujeres pre como post-menopáusicas. **En síntesis, hay un copioso cuerpo de información que muestra que**

en diferentes grupos poblacionales el consumo de cantidades relativamente bajas de proteína de soja modifica favorablemente varios marcadores biológicos involucrados en la enfermedad vascular periférica, tales como los lípidos plasmáticos, la reactividad arterial, el estado inflamatorio, la trombogenicidad y el estrés oxidativo. Esto incluye a personas que pueden pertenecer a grupos de riesgo sin saberlo, tales como hipercolesterolémicos leves, lo que extiende el beneficio a una gran parte de la población que normalmente se considera a sí misma como “sana”.

Las diapositivas nº 188 a 190, sintetizan todo lo dicho, respecto a los beneficios cardiovasculares de la soja.

Beneficios a nivel Oncológico

Las isoflavonas en particular exhiben una muy débil afinidad por el receptor estrogénico alfa y una mayor afinidad por el receptor estrogénico beta. Esto sugiere que más que ser “estrogénicos” se comportan como moduladores selectivos de receptores estrogénicos, aunque esa caracterización sea incompleta, ya que también exhiben algunos efectos no hormonales. La diferente distribución de ambos tipos de receptores en los distintos tejidos junto a los efectos no hormonales, podrían explicar los fenómenos observados sobre este tipo de tumores. **Un importante estudio epidemiológico realizado en 1999 por Pisani sobre los principales tipos de cáncer, encontró menor mortalidad por cáncer de mama en poblaciones que consumen soja** (Pisani P et al, 1999). Posteriormente, un estudio retrospectivo hecho por Wu sobre mujeres americanas adolescentes de origen asiático que habían consumido cantidades relativamente pequeñas de soja, mostró una incidencia inferior en 67% de **cáncer de mama** al llegar a adultas, resultado interesante por su efecto a largo plazo (Wu AH et al, 2002).

Maskarinec G et al, 2004, en un trabajo realizado en 220 mujeres, intentaron vincular la menor incidencia de cáncer de mama con los niveles hormonales. Encontraron que dichos efectos preventivos de la enfermedad no se debieron a diferencias en niveles hormonales.

Por el momento, la evidencia epidemiológica es significativa a favor de una menor incidencia de cáncer de mama y de mortalidad asociada a dicha enfermedad en poblaciones que han consumido soja, especialmente en etapas tempranas de su vida (adolescencia). Resta aún encontrar los mecanismos por los que se produciría dicho efecto y, aunque la presencia de isoflavonas continúa siendo la causa más probable, otros factores podrían intervenir.

También se ha encontrado una menor incidencia y especialmente menor mortalidad por cáncer de próstata en poblaciones con mayor consumo de soja. Adicionalmente numerosos estudios se han realizado específicamente para este tipo de cáncer.

Messina hace una revisión de 14 estudios en animales (ratas) y 12 estudios en hombres sobre cáncer de próstata, algunos de los cuales mostraron una reducción en la aparición y progresión del mismo (Messina MJ, 2003). Según encuentra Griffiths K, 2000, en este cáncer de próstata aparece más claro el rol de las isoflavonas como antiestrogénicas, como una competencia por los receptores estrogénicos, en los mecanismos involucrados para que el cáncer de próstata latente no progrese hacia etapas más avanzadas. Considerando que se trata de una enfermedad que afecta a hombres mayores y que es de lenta evolución, este beneficio podría ser muy importante ya que generaría una sobrevida significativa.

En estudios sobre poblaciones con alto consumo de alimentos de soja líquidos (Jacobsen BK et al, 1998), encontraron que hombres que incorporaban estos alimentos a su dieta tuvieron un 65% menos de incidencia de cáncer de próstata. En otro estudio se muestra que las concentraciones de isoflavona supuestamente protectoras de cáncer de próstata en fluido prostático son importantes (Hedlund TE et al, 2005).

Parece en consecuencia de todo lo dicho, que la prevención del cáncer de próstata y el retraso en su expresión, continúan siendo uno de los efectos que con mayor consistencia se ha vinculado al consumo de soja.

Se han realizado también investigaciones sobre el posible rol del consumo de soja en la protección contra el desarrollo de **otros tipos de neoplasias**. Así, Toyomura et al, 2002, después de revisar varios estudios encontraron evidencia, **aunque todavía no concluyente, de los efectos protectores de la isoflavona en el cáncer de colon, en poblaciones orientales en las que tradicionalmente el consumo ha sido mayor y la prevalencia de este cáncer es menor.** Mac Donald et al, 2005, investigaron el efecto combinado de isoflavonas y saponinas presentes en la soja mostrando que inhiben la proliferación in vitro de células de **cáncer de colon**, mostrando un potencial beneficio en la prevención de este cáncer.

Badger TM et al, en 2005, realizaron un metaanálisis de estudios sobre los mecanismos de acción anticarcinogénicos en ratas. Los efectos hallados por los diversos autores incluyeron un aumento de la diferenciación, menor activación de sustancias consideradas pro carcinógenas y regulación génica de la iniciación, promoción y progresión del tumor. Además de las isoflavonas y las saponinas, dos péptidos contenidos en la soja (lectina y lunasin) mostraron un potencial anticarcinogénico en el estudio publicado por (González de Mejía et al, 2003).

Hasta la fecha los hallazgos permiten mantener la presunción de que sustancias contenidas en la soja tienen un modesto efecto beneficioso en la prevención de otros tipos de cáncer especialmente el de colon. No olvidemos no obstante que además de las isoflavonas, el contenido en fibra de la soja, puede desempeñar una labor eficaz.

La diapositiva nº 191, sintetiza la acción antioncológica de la soja.

La similitud estructural de las isoflavonas con los estrógenos fue sospechada durante mucho tiempo como una explicación al efecto observado de menor incidencia de lesiones óseas atribuibles a la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas en Oriente.

El primer trabajo completo publicado que detalló los efectos de la soja en la reabsorción ósea fue en 1998) (Baum JA et al, 1998). Posteriormente, Alekel et al, 2000, hallaron, tanto en mujeres pre como post-menopáusicas, una disminución en la pérdida de densidad ósea de la columna de las mismas, en coincidencia con los hallazgos, en coincidencia con otro estudio contemporáneo donde también se analizó la densidad ósea de la columna en mujeres post-menopáusicas. (Sambha G et al, 2000).

Más recientemente Lydekin-Olsen et al, 2002, utilizaron alimento de soja líquido y nuevamente confirmaron que la intervención disminuyó la pérdida de densidad ósea de la columna en mujeres post-menopáusicas. Harkness et al, 2004, también encontraron en mujeres de esta misma condición que la suplementación con isoflavonas disminuyó su reabsorción ósea.

En 2005 se conoció un interesante estudio realizado en una comunidad en Japón en el que 500 niños de ambos sexos, desde los 10 a los 15 años, fueron seguidos durante cinco años, registrando su alimentación. Encontraron una asociación significativa entre el consumo conjunto de varios nutrientes (proteína animal y vegetal) y una mayor densidad ósea con preferencia en las niñas (Hirota T et al, 2005). Desiree L, 2005, halló que la soja actuaría tanto en la formación del hueso como en una menor reabsorción disminuyendo riesgo de fracturas en mujeres post-menopáusicas.

Además de estas acciones de la soja en el hueso, se ha encontrado una menor excreción de calcio, ya sea por la menor presencia de aminoácidos azufrados en la proteína de la soja o por efectos aún no determinados de las isoflavonas. Es por ello, que la inclusión de la soja en la alimentación en Occidente, constituye una herramienta valiosa en la prevención de la Osteoporosis (**Ver diapositiva nº 191**).

Las primeras observaciones sobre una **menor incidencia de algunos síntomas propios de la menopausia**, esencialmente sofocos, entre poblaciones que consumen regularmente soja son de principios de los 90. Esto se vio tanto en mujeres asiáticas como en otras de ese mismo origen que vivían en occidente pero conservaban sus hábitos alimentarios.

Independientemente de los efectos sobre los síntomas menopáusicos, ya en 2002 Messina sugería que la evidencia recomienda el consumo de soja en la menopausia por sus efectos sobre la salud cardiovascular coincidentes con la caída de la producción de estrógenos y por su efecto ahorrador de la desmineralización “ósea especialmente en las vértebras” (Messina MJ, 2002). El mismo autor realiza en 2003 un meta-análisis de varios trabajos sobre la incidencia de diversos síntomas de la menopausia vinculados al consumo de soja o a la suplementación con isoflavonas, encontrando que la disminución de los síntomas menopáusicos, se relaciona con la inclusión previa de soja en la dieta (Messina M et al, 2003; Colacurci N et al, 2004).

A efectos de valorar si la administración de isoflavonas no solo por vía oral sino transdérmica podría, comparado con las terapias de reemplazo hormonal, significar riesgos cardiovasculares, Teede HJ et al, 2005, mostraron que una dieta con proteína de soja e isoflavonas no representó riesgos, no se halló una actividad estrogénica sobre la coagulación, fibrinólisis, ni sobre el endotelio que pudiera significar riesgos para la mujer post-menopáusica. Incluso, se encontró que el consumo de alimentos líquidos de soja bajó en un 25% el factor de necrosis tumoral alfa en mujeres post-menopáusicas, sugiriendo este mecanismo como beneficioso inmunomodulador y preventivo de osteoporosis y cáncer (Huang Y et al, 2005). Tampoco la suplementación con soja de forma sostenida modificó las concentraciones de estrógenos y, por el contrario, y por el contrario tuvo una incidencia leve pero fa-

vorable sobre la insulinemia y la leptinemia (Wu AH et al, 2005). La ausencia de impacto sobre el nivel de estrógenos también la observó Pesky en un ensayo quien además no halló efectos sobre el nivel de hormonas tiroideas (Persky VW et al, 2005).

Aunque, ha habido estudios donde no se han encontrado reducciones de los niveles plasmáticos de colesterol con suplementación de soja, ni diferencias en la densidad ósea (eran mujeres de más de 60 años) (Kreijkamp-Kaspers S et al, 2004), si se admite pese a estas discrepancias, que la soja puede coadyuvar en la mejora de los síntomas menopáusicos, especialmente los sofocos, sin alterar además los niveles estrogénicos ni representar tampoco riesgos para la salud.

Otros efectos del consumo sostenido de soja han sido investigados aunque en forma esporádica. Celec expuso a mujeres a un consumo alto de soja por una semana y observó una **mejora en medidas cognitivas espaciales** evaluadas a través del test de rotación mental y visualización espacial (Celec P et al, 2005). En el estudio SOPHIA (Soy and Post-menopausal Health in Aging) se vio que la administración de suplementos de isoflavonas en mujeres post-menopáusicas mostró mejoras en funciones cognitivas, especialmente memoria verbal (Kritz-Silverstein D et al, 2002). Del mismo modo suplementos de isoflavonas mejoraron funciones del lóbulo frontal en 50 mujeres post-menopáusicas (flexibilidad mental y habilidad para planificación) (File SE et al, 2005). Estas evidencias, no obstante, son insuficientes para afirmar que la soja pueda mejorar las funciones cognitivas.

También se ha investigado el efecto de la soja sobre la función renal, considerando que la composición de la proteína de soja es diferente a la proteína animal. **A diferencia de la caseína, en ratas la proteína de soja no contribuye al daño glomerular (Sakemi T et al, 2002). Del mismo modo, diversos componentes de la soja podrían prevenir la evolución de la Insuficiencia Renal Crónica mediante mecanismos aún no confirmados (Ranich T et al, 2001). En el caso de personas con diabetes, se ha visto que la soja mejora varios parámetros beneficiosos para diabéticos, aunque no permite extraer conclusiones para la población general (Teixeira SR et al, 2004).**

En el Osaka Maternal and Child Health Study, publicado en 2005, se observó que un aumento del consumo de soja puede disminuir la incidencia de rinitis alérgica (Niyake Y et al, 2005).

(La diapositiva nº 192, sintetiza las últimas indicaciones descritas).

Para obtener los beneficios de estos alimentos respecto al riesgo de las enfermedades crónicas, se requiere un consumo diario de 15 a 20 gramos aproximadamente de proteína de soja. Este nivel de ingesta, en caso de que sustituya otras fuentes de proteína de la dieta, probablemente representaría no más del 25% de la ingesta diaria (Smith 1999) **(Ver diapositiva nº 192).**

Población infantil en relación con el consumo de la soja

La sociedad moderna se caracteriza por su diversidad tanto étnica como cultural marcando diferencias en los hábitos alimentarios y en otros aspectos relacionados con la salud. **El exceso de consumo de energía, grasas saturadas y azúcares simples, así como el bajo consumo de fibra, minerales y vitaminas es uno de los principales factores que contribuye a generar condiciones de obesidad y enfermedades asociadas.**

La inclusión de la soja en la alimentación en forma regular constituye una fuente de proteína de alto valor biológico especialmente combinada con proteína de cereales, y que ayuda a realizar una alimentación variada. Los beneficios del consumo de soja ya mencionados son también válidos a edades más tempranas, y esto constituye otro elemento para considerar la inclusión de la soja en las dietas a partir de la primera infancia.

Considerando estos beneficios, las autoridades de los Estados Unidos les ha llevado a incluir las legumbres en general y la soja en particular en el grupo de los cárneos como una de las alternativas dietarias en la recientemente reformulada pirámide infantil (USDA, Food and Nutrition Service, 2001).

Los alimentos bebibles fortificados a base de soja pueden ser adicionalmente una excelente fuente de calcio, vitamina D, potasio, fibra y hierro, nutrientes críticos para el crecimiento.

¿Pueden tomar los niños la leche de soja?

La utilización de alimentos de soja líquidos fortificados en la infancia y la adolescencia permite aumentar la ingesta de micronutrientes esenciales escasos en la alimentación moderna, especialmente calcio, fósforo, hierro, magnesio y vitaminas: A y D.

En la etapa de la niñez conocida como “deambulador”, entre los 6 y los 24 meses de edad, la introducción gradual de alimentos —tanto sólidos como líquidos— debe de ser progresiva, y puede incluir soja en cualquiera de sus formas de manera segura y ayudar a balancear la alimentación disminuyendo grasas saturadas y aumentando el consumo de fibras.

Puede dárseles la soja, pero hay que probar la tolerancia a las leguminosas dando antes garbanzos y guisantes. En niños recién nacidos a término, la mejor forma de alimentación es la lactancia materna (Ver diapositiva nº 192).

Fue en 1909 cuando John Ruhrah la empleó para realizar un estudio en lactantes. En 1920 Hill & Stuart la recomendaron en niños con eczemas, y en 1929 apareció la primera fórmula comercial en el mercado.

La alergia y la reacción a los alimentos son comunes en los lactantes y niños, y habitualmente pueden estar asociadas con alimentos o fórmulas que incluyan leche de vaca. Por lo general, los lactantes con alergia a la leche de vaca tienen un retardo en el crecimiento y requieren nutrientes especiales. Fórmulas basadas en la proteína aislada de soja han sido usadas para tratar lactantes con alergia o intolerancia alimentaria. La literatura existente no permite ser conclusivo respecto a la existencia de alergias simultáneas a la leche de vaca y a la de soja.

Un estudio prospectivo conducido por Halpern en 1982, sobre lactantes sanos expuestos a la lactancia materna, fórmulas lácteas o basadas en la soja, encontró una respuesta alérgica a la soja del 0,5%, vs. 1,8% a la leche de vaca. Esta frecuencia fue concordante con los hallazgos de Fommon et al, en 1973 que tras 39 años de investigación con fórmulas con soja, encontraron menos del 1% de reacciones adversas. También un estudio en los Estados Unidos conducido por Johnstone DE et al, en 1966, mostraron diferencias significativas a favor de la soja (1,1% vs 3,4% con la leche de vaca).

Otra investigación de seguimiento hasta los dos años de edad, llevada por (Klemola T et al, 2005), encontraron 170 lactantes con alergia a la leche de vaca y compararon en ellos una fórmula con aislado de proteína de soja con otra que contenía proteínas extensamente hidrolizadas. Los resultados demostraron que la primera fórmula era bien tolerada por la mayoría de los lactantes mayores de seis meses con alergia asociada o no a la IgE (90%).

La Food and Drug Administration (FDA) ha avalado que las fórmulas de aislado de proteína de soja son efectivas y seguras para ser usadas como única fuente alimentaria en los casos específicos que se las requiera (Soy Protein-based Formula 1998).

¿Y después de la lactancia?

Diversos estudios demostraron que no existen diferencias en el crecimiento al primero y cuarto mes en bebés varones o mujeres alimentadas entre fórmulas con aislado de proteínas de soja y fórmulas con leche de vaca. Un análisis a lo largo de un año tampoco observó diferencias en el crecimiento cuando se compararon niños alimentados con fórmulas con aislado de proteína de soja versus leche de vaca. Otra evaluación de seguimiento hasta la edad de 30 años no encontró diferencias en las tallas ni en el peso de hombres y mujeres alimentados con fórmulas con aislado de proteínas de soja o leche de vaca durante varios meses durante el período de lactancia. Asimismo, hay estudios en niños alimentados con fórmulas con aislado de proteína de soja que midieron la calidad de las proteínas y la fortificación con hierro sin observar cambios, y otros que midieron los niveles de albumina y hemoglobina con idénticos resultados. Estudios adicionales sobre la mineralización ósea mostraron resultados equivalentes a los obtenidos con fórmulas a base de leche de vaca.

La bibliografía tampoco menciona diferencias significativas con respecto a los índices de inteligencia (Willatts JS et al, 1998); cuestionario QI (Agostini C et al, 1997); problemas de conducta, de aprendizaje, y emocionales **entre los niños alimentados con fórmulas conteniendo soja versus aquellos que recibieron leche materna** (Auestad N et al, 2003). También File SE et al, en 2001, mostraron que dietas con alto contenido de soja e isoflavonas por diez semanas no afectaban la atención, la memoria ni la función cognitiva en jóvenes estudiantes de ambos sexos.

El consumo de fórmulas con aislado de proteínas de soja desde el nacimiento se ha duplicado en la última década. En los Estados Unidos el incremento ha sido del 36% (aproximadamente 1,4 millones de niños); en Nueva Zelanda las cifras llegan al 13%, en Australia al 10%; en tanto que en Gran Bretaña e Italia el consumo alcanza el 7% y 5% de la población infantil, respectivamente.

Después del destete la mayoría de los norteamericanos no consume una apreciable cantidad de soja excepto en productos alimenticios procesados. Un escenario opuesto ocurre en

Asia, donde se consume relativamente un alto volumen de soja a lo largo de la vida excepto entre el nacimiento y los dos años de edad, donde el niño se alimenta con fórmulas lácteas o leche materna.

La soja genéticamente modificada ha sido aprobada para el consumo humano en más de 30 países. Introducida en los Estados Unidos en 1966, ha demostrado ser tan segura y nutritiva como la soja convencional. Su tolerancia al herbicida glifosato (inhibe la enzima 5-enolpiruvil-shikimato-3-fosfato-sintetasa EPSPS en las plantas) no ha producido cambios en la composición de los nutrientes ni en los antinutrientes naturales de la soja. **No son más alergénicas que las convencionales y la literatura no registra particulares efectos adversos debido a su uso.** En la Argentina los cultivos desarrollados con esta tecnología datan de 1996. **Estudios más específicos han mostrado mejoras en niños con constipación (Allen UD et al, 1994); diarrea (Widhalm K et al, 1993); colesterol (Jacques H et al, 1992), e incluso con riesgo de cáncer de mama durante la edad adulta (Shu XO et al, 2001).** En alergias alimentarias que impiden el uso de determinados alimentos, la soja pasa a ser un sustituto de gran utilidad.

La situación de los **adolescentes** no es muy distinta. Diferentes estudios coinciden en mostrar que en países con hábitos de alimentación occidentales los jóvenes entre 11 y 20 años consumen excesos de grasas saturadas y azúcares y menos vegetales que las recomendaciones oficiales (Xie B et al, 2003).

Estos estudios avalan la tendencia de que incluir regularmente soja en las comidas puede ayudar a bajar el consumo de Calorías totales y grasas saturadas, si además esto se acompaña con un aumento de la ingesta de fibras y se mantiene un adecuado ingreso de vitaminas y minerales. Específicamente la soja puede contribuir en el plan alimentario infantil a través de sus proteínas de alta calidad y ácidos grasos poliinsaturados por su aporte de fibra alimentaria, por la incorporación de alimentos gustosos y nutritivos como bebidas de soja reemplazando alimentos hipercalóricos y pobres en nutrientes como zumos no naturales, por su papel como fuente de micronutrientes esenciales, especialmente minerales y vitaminas en niños que no ingieren suficiente leche.

Seguridad en su consumo

El alimento de soja líquido apareció en China hace unos 500 años y hoy es consumido prácticamente por todos los niños de la región. En Singapur, para el 50% de los infantes de 10 años es su bebida más importante (Quak SH et al, 2002). Un estudio reciente en Taiwán mostró que, a la misma edad, la bebida más consumida es el alimento de soja líquido (una media de 3 vasos por semana) sin que se hayan reportado efectos adversos de ningún tipo ni en la literatura científica ni en forma anecdótica (Hsiao K et al, 2004).

La información más voluminosa sobre la seguridad del consumo de soja proviene de investigaciones realizadas en la primera infancia, ya que a esta edad hay mayor preocupación por estos aspectos, y la presencia de numerosas fórmulas en el mercado ha exigido a los fabricantes y a las autoridades a profundizar este aspecto.

En la infancia, por lo general, la utilización de alimentos de soja en general es segura y constituye una herramienta valiosa en el desarrollo de hábitos alimentarios saludables, mejorando además el perfil lipídico de la dieta. Incluso, podrían brindar beneficios marginales a largo plazo como la prevención de osteoporosis en la menopausia.

La utilización de alimentos de soja líquidos fortificados durante la infancia y la adolescencia permite reequilibrar la ingesta de micronutrientes esenciales escasos en la alimentación moderna, especialmente calcio, fósforo, hierro, magnesio y vitaminas A y D.

Aproximadamente el 25% de los infantes en los Estados Unidos recibe fórmulas con aislado de proteína de soja debido en algunos casos por alergias a las proteínas de la leche de vaca o intolerancia a la lactosa. Tanto la Academia Americana de Pediatría como la U.S. Food and Drug Administration apoyan el uso de fórmulas con aislado de proteínas de soja como seguras y adecuadas para la alimentación normal de niños que no pueden ser alimentados con leche materna o de vaca (Hillman LS et al, 1988).

Desde el punto de vista clínico, ni pediatras ni endocrinólogos pediátricos han hallado efectos adversos en el crecimiento, madurez, función tiroidea o mineralización ósea en niños alimentados a base de fórmulas con aislado de proteína de soja. En el tratamiento de la diarrea, estudios clínicos han mostrado una reducción en la duración de la enfermedad al reemplazar leche de vaca por fórmulas con aislado de proteína de soja. La mineralización ósea

y el metabolismo de la vitamina D, al igual que la función tiroidea, fueron comparables en niños recibiendo fórmulas con aislado de proteína de soja respecto a los que recibían leche de vaca. **Más interesante resulta un estudio retrospectivo en adultos, alimentados durante su etapa de bebés con fórmulas con aislado de proteínas de soja, en el que no se detectaron diferencias al alcanzar la edad adulta en su crecimiento y desarrollo ni en sus funciones reproductivas ni en las endocrinológicas.**

Otros trabajos de cohorte retrospectivo, en poblaciones de adultos que de lactantes recibieron formulas con soja versus, formulas derivadas de leche de vaca, no han demostrado cambios en el peso, o altura de sus hijos, recién nacidos, o efectos en la pubertad o la fertilidad. **Tampoco un regular consumo de soja durante el embarazo produjo efectos adversos en el recién nacido versus una alimentación exenta de soja. Un seguimiento de ocho semanas en niños de 10 años con niveles altos de colesterol mostró que la sustitución de 15 gramos de proteína animal (caseína) por igual cantidad de aislado de proteínas de soja tenía efectos significativos en el descenso del colesterol total y del LDL colesterol (Widhalm K et al, 1991).**

Otra evaluación similar con niños entre 6 y 12 años mostró que una bebida con 20 gramos de aislado de proteínas de soja comparada con leche de vaca con igual cantidad de caseína produjo significativas reducciones de los triglicéridos plasmáticos y una elevación del HDL colesterol (Jacques H et al, 1992).

No obstante a lo dicho, en niños recién nacidos a término, la mejor forma de alimentación es la lactancia materna. En aquellos nacidos a término pero cuyas necesidades nutricionales no puedan ser cubiertas por la leche materna o leche bovina, las fórmulas diseñadas con proteína aislada de soja son una alternativa segura y efectiva porque aportan elementos nutricionales que favorecen el crecimiento y el desarrollo.

En cuanto a un posible riesgo oncológico, dado su contenido en fitoestrógenos, ningún trabajo ha avalado esta hipótesis: En 2003 se publicó una revisión completa sobre muchos ensayos e investigaciones realizadas tanto en animales como en cultivos de células humanas a cargo de Munro et al, sin encontrar ningún vestigio de carcinogénesis, atribuible al consumo de isoflavonas, ni que afecte al desarrollo ni a la reproducción humana (Munro IC et al, 2003). En el mismo sentido, Dillingham et al, en 2005, probaron que la alimentación con soja con diferentes contenidos de isoflavonas no influyó significativamente en la concentración de hormonas sexuales en hombres, no alterando en consecuencia el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. **En el estudio de Shanghai, el consumo de soja en adolescentes tuvo relación inversa con la incidencia de cáncer de mama en la adultez (Shu XO et al, 2001), lo cual tal vez pudiera explicar la menor incidencia de cáncer de mama en mujeres asiáticas (Lu LJ et al, 2001).**

Independientemente de los múltiples estudios e investigaciones realizados comentados, el dato más concluyente sobre la seguridad alimentaria de la soja reside en su utilización milenaria por parte de más de la mitad de la población mundial. **Al contrario y como hemos ya hemos descrito, estudios epidemiológicos han sugerido que durante la vida adulta los fitoquímicos, incluidos los de la soja, protegen contra el cáncer de próstata, de colon y recto, de estómago y pulmones, y del mismo modo ejercen una acción protectora contra condiciones crónicas como la aterosclerosis y la osteoporosis.**

COLINA

Nutriente agrupado a las vitaminas del grupo B. Amina cuaternaria. El catión aparece en la cabeza de los grupos fosfatidilcolina y esfingomielina, dos clases de fosfolípidos que son abundantes en las membranas celulares. Juega un papel esencial en el organismo porque previene los depósitos de grasa en el hígado y facilita la movilización de esta hacia el interior de las células. La colina formando parte de los fosfolípidos de las membranas celulares, participa en las reacciones de esterificación del colesterol evitando su oxidación, y en la biosíntesis de la acetil colina, un neurotransmisor esencial para el correcto funcionamiento del sistema nervioso. Por otra parte, la colina participa en la eliminación de homocisteína, que es un aminoácido responsable de la acumulación del colesterol en las arterias. Propiedades antiinflamatorias.

Fuentes: Lecitina de soja, yemas de huevo, vísceras, pescado, marisco, legumbres, cereales integrales, levadura de cerveza, semillas de sésamo y girasol, verduras crucíferas, ajo, cebolla, berenjena, frutas: naranjas y uvas, frutos secos: cacahuètes, almendras.

Muy importante que las mujeres embarazadas tomen suficiente cantidad de colina, ya que el bajo consumo de esta puede provocar defectos en el tubo neural del bebé, y puede afec-

tar a la memoria de sus hijos. Si el consumo bajo en colina causa un nivel de homocisteína elevado, esta eleva el riesgo de preeclampsia, nacimiento prematuro y bajo peso al nacer. Las mujeres con dietas ricas en colina tienen menor riesgo de sufrir cáncer de mama.

La colina se ha utilizado farmacológicamente para tratar enfermedades del hígado como el hígado graso, el Alzheimer y enfermedades bipolares. Algunos estudios demuestran que la colina también puede ser efectiva para tratar la hepatitis, el glaucoma, la aterosclerosis, contrarrestando la oxidación del colesterol LDL. Posiblemente efectiva en desórdenes neurológicos (Ver diapositiva nº 193).

BETAÍNA

La betaína también llamada trimetil-glicina (TMG) es una sustancia relacionada con la función hepática, la división celular y actúa en la síntesis de la carnitina. La betaína procede del metabolismo de la colina y puede dar lugar al aminoácido glicina, cuando cede sus metilos. **Dentro de las funciones de la betaína está la de actuar como osmorregulador protegiendo las células, moléculas como proteínas y enzimas, y tejidos como la mucosa gástrica. La principal reacción metabólica de la betaína es la transferencia de un grupo metilo a la molécula de homocisteína formando así una molécula de metionina.** La ingesta inadecuada de betaína puede producir trastornos en el metabolismo hepático y concentraciones elevadas de homocisteína (factor de riesgo cardiovascular). La Betaína HCL es un nutriente no esencial y una fuente de ácido clorhídrico, un químico que se origina naturalmente en el estómago que descompone las grasas y las proteínas. Alivia la hipoclorhidria. **Es necesario para el metabolismo (absorción) de proteínas, calcio, vitamina B12 y hierro.** El bajo pH del ácido clorhídrico del estómago le permite digerir las bacterias y microorganismos que podrían haber sido ingeridos. No hay fuentes de alimentos de Betaína HCL, pero se produce naturalmente en las células parietales del estómago.

Fuentes: La betaína puede encontrarse de forma natural en productos vegetales como la remolacha, brócoli, espinacas, cereales, germen y salvado de cereales, y en productos de origen animal como el marisco. Los complementos dietéticos suelen incorporar la betaína procedente de la remolacha utilizada para la producción de azúcar.

Beneficios de su aporte: La betaína mejora el rendimiento deportivo, aumenta la fuerza, la potencia, la resistencia muscular y el volumen de trabajo que se puede realizar durante el entrenamiento, debido al efecto químico que tiene para ayudar a descomponer las grasas y las proteínas (Trepanowski JF et al, 2011). La betaína también ayuda al metabolismo para ayudar a perder peso manteniendo la masa muscular. Estudios recientes muestran que la suplementación con betaína mejora el clima hormonal favoreciendo la síntesis proteica y el desarrollo muscular. Existen estudios que relacionan la suplementación con betaína con una mayor capacidad de trabajo muscular y mejora de la composición corporal (menor tejido graso y mayor masa muscular) (Lee EC et al, 2010). **Diversos estudios sostienen que el aporte de betaína junto con vitamina B6, B12 y ácido fólico, ayuda a reducir los niveles de homocisteína.** Especialmente es útil en pacientes como homocistinuria genética (Cholewa JM et al, 2013). **Asimismo, la betaína protege los órganos y reduce el riesgo cardiovascular o de padecer enfermedades asociadas a la inflamación crónica. La betaína previene infecciones renales y participa en la síntesis de carnitina. Los resultados de algunos estudios indican que su suplementación puede ejercer un efecto protector hepático y de reducción de los depósitos grasos (Craig SA, 2004). Es una acción lipotrópica, que ayuda a catabolizar la descomposición de la grasa, ya que para este proceso se necesitan metilos que la betaína cede generosamente.** La Betaína ayuda a proteger el cuerpo contra la deshidratación y la pérdida de agua. También ayuda a hidratar las células del interior y a mantener su volumen, ya que ayuda en la restauración del equilibrio de los fluidos del organismo.

Dosis: Las dosis óptimas no están determinadas. Las recomendaciones oscilan entre 375 y 3.000 mg diarios. La forma clorhidrato de betaína (betaína HCL) también se obtiene de la remolacha y es una fuente natural de ácido clorhídrico utilizada para suplir carencias de ácido clorhídrico en el estómago y facilitar la digestión en casos carenciales. En este caso suelen emplearse entre 5 y 10 gramos de betaína HCL.

Precauciones: A pesar de sus múltiples beneficios la betaína puede presentar algunos efectos secundarios leves que pueden incluir diarreas, náuseas o malestar estomacal. **La betaína no debe ser utilizada por niños.** Cuando es utilizado como fármaco debe ser un profesional quien prescriba la dosis adecuada.

La diapositiva nº 194, sintetiza lo dicho, respecto a la betaína.

CAPÍTULO XIX

Fisiopatología del envejecimiento Retardarlo con Sustancias “Antiaging”-I

(Diapositivas nº 195 a 207)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) a finales del Siglo XX introdujo el término **envejecimiento activo**, el cual se definió como “un proceso de optimización de las oportunidades de salud, con el fin de mejorar la calidad de vida a medida que las personas envejecen”. El término salud se refiere al bienestar físico, mental y social de las personas (World Health Organization, 2002). Desde entonces los investigadores se han preocupado por analizar y obtener los diferentes factores que influyen en este proceso. Entre estos factores, encontramos que **tener un buen nivel de condición física (CF)** se puede traducir en una mayor autonomía e independencia por parte de las personas mayores. En España el 18% de la población es mayor de 65 años, además se prevé que en el año 2050 este porcentaje aumente hasta el 33% de la población (Instituto Nacional de Estadística, 2013; Goldacre MJ et al, 2002). Por otra parte, los octogenarios representan cerca de un 1% de la población mundial y un 3% de la población en las regiones desarrolladas, en España este dato asciende hasta el 5% de la población, siendo este grupo de edad uno de los que más rápido está aumentando (Muñoz-Arribas A et al, 2014).

Según la OMS algunas de las consecuencias de los hábitos sedentarios son las enfermedades cardiovasculares, diabetes, algunos tipos de cáncer, hipertensión y sobrepeso u obesidad, entre otros (World Health Organization, 2010). La participación en programas de actividad física regular podría reducir el riesgo de padecer estas enfermedades (Manson JE et al, 2002; Castaneda C LJ et al, 2002; Nelson ME et al, 1994; 2004; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2008). Estudios transversales y longitudinales (Morales S et al, 2013) han demostrado que la CF disminuye a lo largo del proceso de envejecimiento: Se produce un deterioro de la agilidad, velocidad de la marcha y resistencia a lo largo de dos años de seguimiento. **Se vio que permanecer sentado menos de 4 horas al día ayuda a mantener la fuerza de brazos y a ralentizar el deterioro de la agilidad que se produce durante el proceso de envejecimiento.**

FISIOPATOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento puede definirse como el conjunto de cambios estructurales y funcionales que se producen a lo largo de la vida, desde el desarrollo embriogénico hasta la senescencia. Se podría decir que existe un proceso evolutivo que culmina con la madurez y un proceso involutivo que se identifica con el envejecimiento. Es un proceso multisistémico que origina un ambiente proinflamatorio, proagregante y oxidativo. Cuando el cuerpo llega a la madurez fisiológica, el índice catabólico y los cambios degenerativos, vinculados también a daños que ocurren a nivel celular y molecular, son mayores que el índice anabólico de la regeneración celular. La pérdida resultante de células origina una disminución de la eficacia y el deterioro de la fun-

ción de los órganos y sistemas. **Así pues, entre los aspectos fisiológicos que se ven modificados como consecuencia del envejecimiento, pueden destacarse: modificaciones de la composición corporal (aumento y redistribución de la grasa, disminución del contenido en agua, disminución del contenido de mineral óseo...); pérdidas sensoriales (presbicia, hipogeusia, hiposmia...); alteraciones de la función renal, sistema cardiovascular, musculoesquelético, sistema nervioso; cambios metabólicos; inmunosenescencia.**

La osteopenia se incrementa con la edad. Está presente en el 15% de la población española mayor de 65 años, alcanzando valores de hasta el 23,4 y 20,1% en hombres y mujeres de 75 años respectivamente (Gómez-Cabello A et al, 2011). Permanecer sentado más de 4 horas al día, lleva consigo menores niveles de condición física en mujeres mayores de 65 años (Morales S et al, 2013), y mayores niveles de adiposidad en hombres y mujeres también mayores de 65 años con un exceso de horas de sedestación (Gómez-Cabello A et al, 2012). Sin embargo, la velocidad de la marcha y resistencia parecen ser los componentes de la condición física más afectados por el proceso de envejecimiento en este grupo poblacional y su pérdida no viene determinada por las horas diarias de sedestación (Muñoz-Arribas A et al, 2014).

Con el envejecimiento las arterias se van volviendo rígidas, afectándose el endotelio que se vuelve disfuncional en sujeto normal (aunque no se sea hipertenso) en relación a edades jóvenes, cambios que traducen una inflexibilidad vascular. Simultáneamente ocurren cambios metabólicos que interactúan con los vasculares: Lo metabólico afecta a lo vascular y lo vascular a lo metabólico. **Existe un “diálogo” entre la grasa y la arteria, intercambiándose citocinas: La inflamación del vaso condiciona la inflamación de la grasa y viceversa (Saban Díaz J, 2012). La senescencia endotelial provoca cambios ateroscleróticos. La disfunción endotelial lleva consigo un proceso inflamatorio, proagregante y un estrés oxidativo por radicales libres. El ejercicio repara la capacidad del endotelio (Ver diapositiva nº 195).**

El colesterol HDL defiende el endotelio del llamado “estrés de retículo”, dependiente también de la mitocondria. **La inflexibilidad metabólica explica el por qué los mismos alimentos que no engordaban de jóvenes engordan de viejos. No es solo por el menor ejercicio que se realiza en la vejez, sino por la falta de flexibilidad que impide acomodarse el organismo al exceso de calorías, como ocurre en los jóvenes y que les impide por lo general el tener sobrepeso.** Esta inflexibilidad depende de la resistencia insulínica y del estrés del retículo: (las proteínas envejecidas tienen que ser destruidas mediante un proceso llamado autofagia. Y de ello se encarga el retículo endoplásmico y la mitocondria es importante en este proceso). La Coenzima Q uniéndose a las proteínas de los alimentos los convierte en energía en la mitocondria. Genera energía en forma de ATP. Actúa como chispa de inicio de las funciones mitocondriales. Si la mitocondria es incapaz por un aumento del estrés oxidativo, el estrés en el retículo endoplásmico acelera el envejecimiento endotelial y el del individuo, porque **el hombre tiene la edad de sus arterias (Thomas Sidenham). La coenzima Q desempeña un papel importante para la desactivación de las proteínas de vida corta. La diabetes tipo 2, consecuencia de esta inflexibilidad metabólica, está condicionada no solo por la resistencia insulínica que se acrecienta con la edad, y por la obesidad, sino también por factores genéticos. Todo ello hace disminuir las células beta pancreática, que también experimentan el estrés del retículo.**

No todos los órganos envejecen de la misma forma. Dependiendo del órgano, los tejidos envejecen de una manera u otra. En los pulmones afecta el tabaco, en el hígado el alcohol, en el riñón la tensión arterial.

En el proceso de envejecimiento del organismo hay tres fenómenos que no faltan:

- **Oxidación del DNA por la vía de las Sirtuinas.**
- **Activación de la vía m-TOR/S6.**
- **Envejecimiento vascular.**

a) **Las Sirtuinas** protegen la célula, pero sobre todo preservan el DNA de la oxidación. El resveratrol y los estilbenos actúan por esta vía. No solo están en el músculo sino también en la mitocondria. Si no existe el Coenzima Q10 o no funciona, la mitocondria no funciona y todo el metabolismo y fisiología fallan, originándose un estrés del retículo.

b) **La vía m-TOR** (T significa target, la R rapamicina, y la m significa mamífero). La vía m-TOR es una vía perjudicial que uniéndose con el inositol fosfato, interviene en la proliferación celular. Está descrito su papel en el cáncer y en el envejecimiento, investigándose actualmente en esta vía (Márquez A; Pascual J, 2014). La inhibición de la diana de la rapamicina, mTOR, retrasa el envejecimiento en la restricción calórica. La promoción de la autofagia parece jugar un

papel importante en este retraso. De hecho mTOR es un nodo de señalización intracelular que aparte de modular la autofagia, regula el metabolismo celular en general y funciona como un sensor del balance energético, de nutrientes y del balance redox de la célula. Concretamente la autofagia es un proceso catabólico que sirve para reciclar componentes celulares (degradados o no) para usarlos en la producción de energía y otras reacciones biosintéticas (**Ver diapositiva nº 196**). Se ha descrito también el papel de mTOR en el desarrollo de distintas enfermedades neurodegenerativas, así como su participación en procesos como la plasticidad sináptica que repercuten en déficits de memoria cuando esta vía de señalización se ve alterada. Además, se ha descrito el papel de mTOR en la modulación de las respuestas inflamatorias que también se han visto que son decisivas en el desarrollo del envejecimiento cerebral.

La reducción de los efectos biológicos de envejecimiento significaría la posibilidad de aumentar esperanza de vida, aplazando las enfermedades relacionadas con el envejecimiento como el Parkinson y el Alzheimer y tal vez permitiendo a los seres humanos vivir hasta los 110 o 120 años. Hay otra vía de menor importancia, como es la señalización de las ceramidas. Influida por la concentración del TNF-alfa, influencia positivamente al organismo, ayudada también por la Coenzima Q10.

c) **Envejecimiento vascular**, que origina afección macro y microvascular. Entonces, los vasos no funcionan bien y se tienen más posibilidades de padecer Alzheimer, sarcopenia muscular, osteopenia y pseudocapilarización hepática relacionada también con la dislipemia en el sujeto de edad.

La Inmunosenescencia es el envejecimiento del sistema inmunitario. La disfunción inmunitaria ligada a la inmunosenescencia es, muchas veces, la responsable de la aparición de enfermedades relacionadas a la vejez, como la artrosis, la degeneración macular, las infecciones de repetición, el cáncer o incluso algunas enfermedades autoinmunes.

Existen múltiples factores asociados al envejecimiento que pueden causar una alteración del sistema inmunitario. Entre ellos influyen aspectos de nutrición, estrés, estrés oxidativo, el desarrollo de un estado de inflamación crónica e incluso en ocasiones también puede influir el aislamiento social. De estos factores, cabe destacar el estrés, particularmente el estrés crónico, que además de provocar una alteración a nivel del sistema inmunológico y un estado proinflamatorio crónico, puede afectar también al sistema hormonal. Hay que destacar que el propio proceso de inmunosenescencia nos hace más susceptibles a infecciones, y éstas pueden también acelerar el proceso de envejecimiento. Además de favorecer el desgaste y agotamiento inmunitario por la constante exposición al antígeno infeccioso, son otra de las causas más frecuentes de la inflamación crónica. Las enfermedades infecciosas contribuyen de una forma directa en mantener un estado de activación del sistema inmunitario, que acaba produciendo elementos inflamatorios de forma prolongada que luego alteran el epitelio vascular, haciendo así que los tejidos se inflamen y degeneren. Con el tiempo, este estado lleva a una inmunodeficiencia.

Las modificaciones inmunológicas que se producen en edades avanzadas resultan complejas: Los fagocitos, aumentan su adherencia, disminuyendo su migración y su función fagocitaria, disminuyendo la producción de radicales libres (poder oxidante de las bacterias). Los linfocitos aumentan su adherencia, disminuyendo la migración, proliferación y producción de Interleucina-2. Disminuye la citotoxicidad de las células NK. En los leucocitos, aumenta el Anión Superóxido E, los aumentos de Prostaglandina E2, liberación de Factor de Necrosis Tumoral Alfa, Glutatión disulfuro. Disminución de los antioxidantes: Glutatión, enzima Superóxido Dismutasa, Catalasa enzima, Glutatión Peroxidasa, Glutatión Reductasa. Aumento del marcador de daño del ADN: 8-Daño ADN: oxodG/dG. Si aportamos antioxidantes en la vejez todo lo descrito revierte, aumentando en consecuencia la función inmunitaria, y disminuyendo el daño del ADN (**Ver diapositiva nº 197**).

En la Inmunidad Celular: Encontramos en la Inmunosenescencia, una disminución de los linfocitos T inmaduros, aumento de los linfocitos T de memoria, disminución de la reacción de hipersensibilidad dérmica retardada, disminución de la respuesta in vitro a mitógenos como la fitohemaglutinina o concanavalina, disminución de la Interleucina 2 y la sensibilidad de los receptores IL2, disminución de la proporción CD4/CD8, disminución de la actividad y reconocimiento del antígeno por parte de los macrófagos. Se reduce la función del Timo.

En la Inmunidad Humoral: Se observa un aumento de la polirreactividad de los linfocitos B, pudiendo conducir a enfermedades autoinmunes; una disminución de la respuesta y/o afinidad a antígenos específicos, con aumento de los autoanticuerpos.

En los Ganglios linfáticos: Se observa una disminución de la estructura celular y funcional de los ganglios linfáticos (**Ver diapositiva nº 198**).

Se ha intentado mejorar el sistema inmune del individuo mediante vacunas para intentar revertir la inmunosenescencia. Se está investigando el empleo de la interleucina 2, de los liposomas, así como el uso de nuevos sistemas de nucleótidos inmunoestimuladores. Mediante el empleo de estas citocinas se pretende revertir la involución tímica, órgano que se va atrofiando con la edad. También se está investigando el papel de los antioxidantes en la dieta como frenadores de los mecanismos oxidativos que favorecen el envejecimiento tisular. La mejora en el sistema inmunológico del anciano puede conseguir un menor riesgo de infecciones y de complicaciones en los ancianos. El tiempo de envejecer sin afecciones afirma Martínez Lage neurólogo de la Universidad de Navarra podría cifrarse en 85 años. "El conocimiento creciente de la biología molecular de la senescencia anima a pensar que el envejecimiento podrá a ser pospuesto y que la máxima duración de la vida podrá alcanzarse a los 120 o 125 años".

El envejecimiento determina un aumento de los procesos metabólicos oxidativos con el acúmulo consiguiente de radicales libres en los tejidos, lo cual produce cambios en numerosos órganos y sistemas, comprometiendo, entre otros, órganos relacionados con el sistema endocrino. Las hormonas tienen importantes efectos sobre los radicales libres, por lo que su disminución como ocurre en el envejecimiento, se acompaña de un aumento de parámetros indicadores de inflamación, estrés oxidativo y apoptosis. En este contexto, la hormona del crecimiento, melatonina y hormonas sexuales (estrógenos) son las que más disminuyen con la edad. Estas hormonas regulan el balance entre proteínas inductoras de apoptosis (Bax) y proteínas (Bcl2) represoras de apoptosis de forma muy evidente, por lo que su administración exógena es capaz de mejorar muchas de las funciones que se alteran con el envejecimiento, siendo incluso capaces de hacer parcialmente reversibles algunas de ellas. También son capaces de estimular los antioxidantes endógenos y las sustancias antiinflamatorias, disminuyendo el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis, elementos que juegan un papel muy importante en el envejecimiento. Su administración, como se ha puesto de manifiesto en animales de experimentación, tiene un papel beneficioso en la prevención o la ralentización del envejecimiento.

A este respecto, Tresguerres JA et al, 2005, afirman que: "el tratamiento con hormona del crecimiento permite observar un incremento significativo de las neuronas totales a los 24 meses, pero no aumenta el número de células BrDU positivas, por lo que el efecto parece ser antiapoptótico como ya habían sugerido otros autores". Por el contrario, melatonina, estradiol y fytosoya (isoflavona de soja): "no incrementan el número de neuronas totales en las ratas castradas, pero sí lo hacen en su neurogénesis". **Por otra parte, la piel muestra alteraciones histológicas con la edad que revierten con hormona del crecimiento, melatonina y estrógenos.** La función inmunitaria es mejor en términos generales en las hembras que en los machos, perdiéndose estas diferencias con la castración. **"La actividad de las células NK disminuye progresivamente con la edad. También disminuyen la actividad quimiotáctica y la linfoproliferativa de los leucocitos en ambos sexos. En las ratas hembra se observa una disminución adicional de los tres parámetros inmunológicos con la castración".** El tratamiento con hormona del crecimiento incrementa las tres funciones de manera significativa tanto en animales íntegros como en castrados: "En estos últimos el estradiol y la fytosoya ejercen también un efecto muy evidente sobre las funciones inmunitarias. A nivel hepático disminuyen muchos parámetros de actividad metabólica y de función normal con la edad (ATP) y aumentan otros relacionados con el estrés oxidativo (NO, CO, LPO). La administración de hormona del crecimiento, melatonina, estrógenos y fytosoya restablece el ATP y la Bcl2, disminuyendo los indicadores de oxidación". Asimismo, los vasos sanguíneos experimentan alteraciones estructurales y funcionales con la edad que son más evidentes en machos y hembras castradas. Sin embargo, "el tratamiento con hormona del crecimiento en machos y estrógenos en hembras castradas mejora en todas ellas". **Considerando toda estas investigaciones en animales, se llega a la conclusión de que "aunque no existen aún suficientes estudios en humanos, los datos experimentales son bastante prometedores, lo cual nos aporta esperanza para controlar la vejez".**

¿Qué tipo de enfermedades o consecuencias propias de la edad se podrían evitar?

El proceso de envejecimiento es, hoy por hoy, inevitable, pero se puede retrasar con una vida saludable, que implica actividad física y alimentación adecuada. En consecuencia, es importante abordar la mejora funcional de este grupo poblacional, fomentando la actividad física de las personas mayores (Brandes M, 2012), como así lo comprobó Santos et al, 2012. En

la diapositiva nº 199, se muestra como el ejercicio estimula la secreción de la Irisina, hormona que genera calor y convierte el tejido adiposo blanco en pardo; de esta forma se hace una labor preventiva de obesidad y diabetes. Esta hormona también se segrega mientras se tira de frío. Dormir en una habitación a 19°C aumenta entre un 30 y un 40% la cantidad de grasa parda, mientras que por el contrario dormir a 27°C la reduce (Lee P et al, 2014). Atraviesa la barrera hematoencefálica aumentando la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro, activándose genes implicados en la cognición de una forma positiva.

En la actualidad, los niveles de actividad física están disminuyendo a la vez que aumentan los hábitos sedentarios, los cuales tienen grandes componentes negativos para la salud. Las alteraciones fisiológicas de los mayores son múltiples y afectan a diferentes sistemas como ya antes hemos apuntado, pero las de mayor prevalencia afectan al sistema cognitivo, al sistema locomotor y al sistema nervioso central.

El deterioro cognitivo, la reducción sistemática de la capacidad intelectual, es significativa. Los factores que generan este deterioro son varios y, salvo afecciones concretas, están vinculados a carencias de nutrientes específicos. Pueden faltar componentes estructurales como el DHA, un ácido graso del grupo de los omega 3 que forma parte de la estructura de la pared celular de las neuronas. El DHA no se produce en el organismo, sólo existe en el pescado azul y en la leche materna. Si no tomamos cantidades suficientes de pescado azul rico en omega 3 nuestro cuerpo no puede reponer ni reconstruir las paredes celulares de las neuronas y el proceso de deterioro cognitivo es más rápido. Si no se toma suficiente pescado, es conveniente incorporar el DHA en forma de complementos. Los Fosfolípidos como la Fosfatidilserina afectan al transporte de los neurotransmisores a nivel sináptico, favoreciendo la velocidad de la transmisión de los impulsos eléctricos entre las células neuronales. La ausencia de ellos en la dieta reduce la actividad neuronal y las funciones intelectuales. Diversos estudios sugieren la utilidad de la fosfatidilserina en la potenciación de la memoria en el deterioro de la misma asociada al envejecimiento (Crook TH, PhD et al, 1991; Vakhapova V et al, 2010; Akito Kato-Kataoka et al, 2010) y al estrés (Schubert M et al, 2011). Se ha demostrado además, que la fosfatidilserina acelera la recuperación, previene el dolor muscular, mejora el bienestar y puede poseer propiedades ergogénicas en ciclistas, levantadores de pesas y corredores de fondo. La fosfatidilserina se puede encontrar en la carne, pero es más abundante en el cerebro y en las entrañas, como el hígado y el riñón. Podemos encontrar también fosfatidilserina en productos lácteos o en vegetales pero sólo en pequeñas cantidades. Se ha informado de que la fosfatidilserina de la soja, en forma de dosis dependientes (400 mg), es un complemento eficaz para combatir el estrés inducido por el ejercicio, al disminuir los altos niveles de cortisol (Jäger R et al, 2007). El suplemento de fosfatidilserina promueve un equilibrio hormonal deseable para atletas y podría disminuir el deterioro fisiológico que acompaña el sobreentrenamiento y/o el sobreestiramiento (Starks MA et al, 2008). Los suplementos de fosfatidilserina podrían ser beneficiosos para los niños que padecen del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Hirayama S et al, 2006; Vaisman N et al, 2008). La fosfatidilserina derivada de la soja es un suplemento nutricional para las personas mayores. Es aconsejable una dosis de 200 mg tres veces al día (Jorissen BL et al, 2002).

Existe una ansiedad debida a la preocupación por su salud que puede estresar a la población mayor ya jubilada. Este colectivo suele aquejar dolores óseos, insomnio, parestias y cefaleas, según un estudio del Clínico San Carlos, de Madrid, sobre el envejecimiento de la población española. Un 14% del colectivo estudiado (trescientas personas) fumaba y el 21% bebía más de 80 gramos al día. Recomiendan estar preparado psicológicamente para cuando llegue este momento, y practicar ejercicio físico, así como fomentar las relaciones sociales con amigos y familiares. Refieren que hoy por hoy el ejercicio y la dieta son los principales factores que frenan el envejecimiento. Ya alrededor de los cincuenta años, si antes no se ha hecho, hay que atender a estos aspectos para evitar el deterioro de la edad geriátrica. En otro estudio realizado en la Universidad de Leyden, en Holanda, se ha comprobado como las mujeres ancianas, tienen mejores habilidades mentales que los hombres de su edad, incluso después de tomar en consideración la educación y otros factores que afectan a la mente. A los 85 años las mujeres realizan mejor las pruebas de agilidad mental, y las probabilidades de tener buena memoria eran un 80% más elevadas que en los hombres.

La depresión puede ralentizar la curación de las heridas, según un estudio realizado por investigadores de la universidad de Gales. Los retrasos en la curación de las heridas, eran cuatro veces más frecuentes entre los pacientes que obtuvieron las puntuaciones más elevadas

en una escala de depresión y ansiedad. Varios estudios han demostrado que la depresión y otros problemas psicológicos afectan al sistema inmune, impidiendo que éste cure la herida. Así mismo el estrés altera el sistema inmune y favorece la reagudización de enfermedades crónicas, especialmente las de carácter autoinmunitario.

En el sistema locomotor ocurre lo mismo. La actividad de las articulaciones genera un desgaste de los cartílagos, que evolucionan con inflamación, dolor localizado y reducen la movilidad de los mayores. **Una ingesta adecuada de componentes esenciales del cartílago, como la glucosamina y condroitina sulfato, implica que éste se regenere con más facilidad. Así, se mejora la movilidad, se reduce el deterioro de la misma y se facilita una actividad normal.**

¿Cómo retrasar el proceso de la senescencia?

¿Cómo conseguir una mejora de nuestro sistema inmunitario?

¿Cómo optimizar la llamada “Unidad Cardiometabólica”?

Los procesos fisiológicos, metabólicos, en general, degenerativos, implican una pérdida funcional que supera la respuesta orgánica de adaptación. En la mayoría de los casos, hablamos de pérdidas funcionales lógicas por el deterioro fisiológico de sistemas funcionales, pero estos deterioros fisiológicos normales en las personas por el avance de la edad se pueden ralentizar, pueden retrasarse y aumentar la calidad de la vida. En resumen, podemos decir que a la inmunosenescencia se asocian toda una serie de alteraciones que pueden conducir, entre otros, a una disfunción inmunitaria. Este déficit y la disfunción cardiometabólica son la base de las alteraciones fisiopatológicas del envejecimiento. **Medidas como una suplementación nutricional adecuada y un programa de ejercicio pueden ayudar a mantener un envejecimiento activo y más saludable, y una mayor plasticidad celular, como vía para profundizar en el conocimiento del cáncer, la regeneración de tejidos y el envejecimiento.** La plasticidad celular aparece cuando se produce daño en un tejido, de forma que las células pueden variar su especialización.

La diapositiva nº 200, nos muestra la importancia de normalizar el peso, la tensión arterial, la glucemia, las dislipemias, y otros factores de riesgo como la Lipoproteína a, homocisteína entre otros. La dieta, la actividad física que combate el sedentarismo, la supresión del tabaco, regular la vida para contrarrestar el estrés, son medidas básicas para optimizar la Salud Cardiometabólica. Y como luego señalaremos, **el consumo de complementos nutricionales, en determinados casos, con propiedades antioxidantes, desintoxicantes y antiinflamatorias entre otras, es también de gran interés para nuestra salud.**

El Patrón de oro de la longevidad es según muchos investigadores: Mantener un peso saludable y una alimentación correcta, donde las frutas y las verduras ricas en antioxidantes desempeñen un principal papel, acompañadas de legumbres, frutos secos y pescados más que de carnes blancas, aceite de oliva, parece ser el secreto para vivir más y mejor. Así, algunos de los patrones que recomienda consisten en consumir 5 raciones al día de fruta y verdura, entre 2 y 3 platos semanales de legumbres, 3 raciones semanales de pescado, otras 3 de frutos secos, beber al menos 1 litro de agua al día y sustituir los lácteos enteros por desnatados o semidesnatados, o para algunos autores, mejor consumir leches vegetales. Los mayores han seguido una dieta mediterránea durante su vida, algo de lo que se alejan cada vez más los jóvenes. Así mismo evitar el sedentarismo, dejar de fumar y dedicar al menos 30 minutos diarios a la actividad física.

El sedentarismo se ha instalado en el ocio y en la vida diaria, contribuyendo decisivamente al aumento de peso en la población. En España más del 55% de los mayores de 18 años tienen exceso de peso, y en niños entre 6 y 9 años se llega al 45,2%. El perfil calórico se encuentra por encima las recomendaciones saludables, habiendo aumentado la ingesta diaria en más de 700 Kilocalorías en los últimos cuarenta años [Robledo T, 2013, de la Agencia de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) y Quiles J de Fesnad (Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética). **Comentaron estos investigadores como la relación entre comer bien y longevidad es conocida. Los resultados de la encuesta “Estilos de vida y longevidad” en la que participaron 242 personas de entre 80 y 104 años, a los que se preguntó por sus hábitos cuando eran jóvenes y si creían que esos hábitos han influido posteriormente en su salud, muestran, que aquellos que califican su salud como buena o muy buena son los que controlaron su peso e ingirieron frutas de forma habitual cuando eran jóvenes. Un tercio de la muestra tomaba 3 o más frutas diarias, el 21% dos o más verduras, el**

18% entre 3 o más raciones de pescado a la semana, y el 41% comían tres platos de legumbres semanales. El aceite de oliva era la grasa culinaria habitual del 83%, el 37,8 excluía los embutidos de la dieta habitual, el 63,4% comía una cantidad normal, y el 31,5% había pasado hambre durante más de dos años, ya que se trata de personas que fueron niños durante la Guerra Civil y la posguerra. Incrementar su ingesta comiendo mayor cantidad de frutas y verduras puede además en los varones hacer disminuir el riesgo de padecer cáncer. Además, estas personas son aquellas que vivieron la mayor parte de su vida en una población rural y siguieron una dieta mediterránea. Respecto a los factores que más influyeron en su salud fueron: el 30% aseguró que era la alimentación, el 27% el trabajo, el 24% la actividad física, el 23% la genética, el 20% no haber fumado y el 18% la felicidad.

En la actualidad nadie puede poner en duda los **beneficios de la actividad física** a cualquier edad: mejora el estado de ánimo, favorece y estimula las vías de detoxificación emuntorial, proporciona un aspecto más vital y una piel de mejor calidad, optimiza la oxigenación celular, mejora la salud cardiovascular, el sistema inmunológico... Siempre hay que recordar, no obstante, que es necesario establecer un programa de actividad adaptado al paciente, recomendándole un tipo de ejercicio, intensidad y duración concretos en función de la edad.

Hay que aportar también un correcto aporte de nutrientes en la alimentación habitual, y en ocasiones en forma de suplementos, ya que sobre todo en los ancianos pueden existir múltiples carencias de vitaminas, minerales y oligoelementos.

Los últimos estudios realizados en Europa y EE.UU. muestran que una gran parte de la población anciana presenta malnutrición. Existe una relación entre la malnutrición proteico-calórica (DPC) y la depresión del sistema inmunitario. Incluso en el caso de malnutriciones leves o déficit de ciertos micronutrientes parece ser que se afectan los mecanismos de defensa del paciente. **Con la aportación de nutrientes específicos, que no son habituales en la dieta, podemos retrasar esta pérdida funcional de nuestros sistemas fisiológicos.** No hablamos de curar o de tratar enfermedades, sino de retrasar de forma significativa trastornos o pérdidas de habilidades, de mejorar la calidad de vida de los mayores y generar un envejecimiento activo y saludable. Mediante la incorporación de nutrientes selectivos e innovadores, algunos no habituales en la dieta alimentaria de los mayores, pueden retrasarse los síntomas generales de la edad. **Así pues, resulta necesario aportar una suplementación nutricional, que permita al paciente mantener unos niveles normalizados de, entre otros, de vitamina B-12, ácido fólico, vitamina C, vitamina D, zinc...así como es importante insistir sobre la ingesta de agua.**

En los ancianos también son muy convenientes las vitaminas A, C y E por su efecto antioxidante y antienvjecimiento. También en este grupo disminuye la absorción de calcio, hierro y vitamina B12. Si a ello se añade que muchos ancianos se toman a diario una aspirina o más, pueden tener una anemia crónica al perderse el hierro por hemorragias ocultas en heces, provocadas por la acción de la aspirina en la mucosa gastroduodenal.

¿Cuáles son las razones de la frecuente malnutrición del anciano?

¿Por qué la alimentación es tan importante cuando se llega a mayor?

Estas pueden ser debidas a la propia fisiología del anciano y por otra parte de tipo social. **La reducción calórica en la alimentación del anciano, debida a una notable disminución de su metabolismo basal y la actividad física conlleva déficits frecuentes de los principales nutrientes como: tiamina, niacina, riboflavina, calcio, hierro, vitamina A, vitamina C, magnesio, potasio, vitamina D, E y B12, que sin lugar a dudas origina unas consecuencias negativas sobre el metabolismo del anciano, con pérdida además de capacidad antioxidante.** Además, el ácido fólico suele escasear además de los ancianos y alcohólicos, siendo importante para prevenir anemias, donde se necesita este elemento además del hierro y de la vitamina B12. **Además el ácido fólico favorece la transmisión neuronal y es importante para mejorar la función cognitiva, especialmente la memoria.** En términos de prevalencia, el deterioro cognitivo, la movilidad y la fragilidad, la pérdida de masa muscular o sarcopenia, y los problemas del sueño, representan la mayoría de los deterioros fisiológicos normales con el avance de la edad. La desnutrición repercute en los sistemas fisiológico y bioquímico y ha estado asociada al deterioro cognitivo, a la pérdida de la respuesta inmunitaria y de las funciones muscular y respiratoria, al retraso en la cicatrización de las heridas, al incremento global de las complicaciones hospitalarias, a la prolongación de la rehabilitación y de la estancia hospitalaria, y al incremento de la mortalidad. **El aporte nutricional es uno de los factores de riesgo de discapacidad y en-**

vejecimiento más importante. Además, es potencialmente modificable con aportes nutricionales específicos. Una nutrición adecuada es esencial para un envejecimiento saludable y, por el contrario, un estado nutricional inadecuado predispone a la fragilidad y a la pérdida de capacidades. Por ello, es necesario abordar desde una perspectiva preventiva el tema de la nutrición, ya que prevenir no sólo mejora la calidad de vida de las personas, sino que es más eficiente desde el punto de vista del coste. Para cada una de las alteraciones citadas, existen nutrientes que en dosis adecuadas y en tratamientos continuados, retrasan el avance del deterioro de cada individuo. **Una encuesta de estilos de vida y longevidad muestra que los mayores que cuidan su alimentación viven mejor.**

SUSTANCIAS “ANTIAGING”

La diapositiva nº 201, nos muestra una serie de micronutrientes y otras sustancias vegetales bioactivas, con capacidad antioxidante. Estas sustancias, muchas de ellas polifenoles ya han sido descritas en capítulos precedentes, y en este mismo capítulo, volveremos a retomar algunas, **destacando su capacidad antioxidante “antiaging”**. Proceden de la alimentación habitual y también de suplementos.

Ante la imposibilidad física de poder comentar cada alimento, nutriente o sustancia vegetal bioactiva, hemos seleccionado las que creemos más significativas. Algunas de ellas, las expresamos también en diapositivas:

Aceite de Oliva: Ha demostrado que ayuda a reducir la muerte por enfermedades cardíacas y cáncer, entre otras indicaciones. Recientes investigaciones han mostrado que los sobrevivientes a los ataques del corazón con una dieta mediterránea tienen la mitad de la tasa de mortalidad que aquéllos que llevan una dieta ordinaria baja en grasas. **El aceite de Oliva también es alto en actividad antioxidante.**

Uvas Rojas, incluyendo el jugo de uva roja: Las uvas rojas tienen un poder antioxidante moderado, mientras que el jugo de uvas moradas tiene cuatro veces más actividad antioxidante que los jugos de naranja o de tomate. **El vino tinto (no el blanco) tiene cerca de la misma capacidad antioxidante que el jugo de uva morada o del té. Investigaciones francesas han mostrado que beber vino tinto con moderación incrementa la longevidad, pero un exceso en el beberlo tiene el efecto opuesto, así que límitese a dos vasos por día.**

Ajo (negro): Se ha encontrado que el ajo tiene en su composición antioxidantes que ayudan a prevenir el cáncer, enfermedades cardíacas, envejecimiento y a prolongar el tiempo de supervivencia al cáncer. Es conveniente dejar un ajo machacado descansar por cerca de 10 minutos antes de cocinarlo para preservar sus agentes benéficos (**Ver diapositiva nº 202:** Rico en aminoácidos esenciales, quercetina, selenio, magnesio, calcio, fósforo, vitaminas C, del grupo B, azufre y alicina. Hipotensor. Vasodilatador. Antiateromatoso. Hipoglucemiante. Diurético. Uricosurico. Vermífugo. Expectorante. Antiséptico. Antioxidante. Antitumoral. Antiarrítmico. Antiagregante plaquetario. Antibiótico. “Antiaging”).

Cebolla: Rica en potasio, magnesio, calcio, azufre, vitaminas del grupo B, flavonoides quercetina, antioxidante de la familia de los polifenoles, selenio. Alcalinizante. Útil en hiperuricemias, protección del sistema cardiovascular, afecciones prostáticas, edemas, osteoporosis. Antiaging).

Espinaca: Comparado al ajo en su actividad antioxidante y también **es rica en ácido fólico**, el cual ayuda a luchar contra el cáncer, las enfermedades cardíacas y desórdenes mentales. Investigaciones de La Nueva Universidad de Kentucky han demostrado que el ácido fólico puede prevenir la enfermedad de Alzheimer (Snowdon D, 2005): En autopsias se encontró como las lesiones neurológicas eran más severas cuando se tenían valores más bajos de ácido fólico. Pueden comerse tanto crudas como al vapor, para mejor beneficio.

Granos Enteros: Los granos enteros son las semillas de diferentes granos (como el trigo, el maíz, el centeno, la avena, el arroz o la cebada) que conservan las tres partes que los componen: salvado, endospermo y germen. Si la semilla ha sido procesada (molida, picada, tritura y/o cocida), el producto final deberá contener aproximadamente la misma composición de nutrientes que se encuentran en la semilla del grano original. Los productos derivados de los cereales como el pan, hay que procurar sea integral, conservando el salvado. **Aportan carbohidratos, fibra dietética, grasas monoinsaturadas, vitaminas del complejo B, E, antioxidantes, fitonutrientes (esteroles y estanoles) y minerales como hierro, magnesio, zinc y cobre.** Estudios de la Universidad de Minnesota sugieren que **su consumo moderado reduce el ries-**

go de mortalidad en un 15%. Los granos enteros contienen agentes anticancerígenos y ayudan a estabilizar el azúcar en la sangre y la insulina, lo cual promueve la longevidad.

Los frutos secos tienen ácido fólico, fósforo, potasio, magnesio, zinc, cobre, iodo, selenio, pobre en sodio y rico en calcio. La Universidad de Harvard ha realizado un estudio, sobre el consumo de frutos secos a lo largo de 30 años con 118.962 hombres y mujeres analizados. Consta que la tasa de mortalidad de las personas que consumen siete raciones o más de frutos secos a la semana **tienen de un 11% a un 29% menos por cáncer y afecciones respiratorias** (Ying Bao et al, 2013). **Además de beneficiarse de este efecto, las personas con este hábito se mantienen más delgadas.** Otras investigaciones anteriores ya habían demostrado que un aumento en la ingesta de frutos secos está relacionado con un menor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, cáncer de colon, cálculos biliares y diverticulitis.

Destacamos seguidamente algunos frutos secos:

Nueces, con propiedades antiaging. Son antiinflamatorias, antitumorales, ricas en antioxidantes, proteínas, ácidos grasos insaturados Omega 3, mono insaturados Omega 9, lecitina, selenio, cromo, zinc, cobre, calcio, magnesio, fósforo, boro, arginina, serotonina, coenzima Q, vitaminas E, B, polifenoles. Protegen cardiovascularmente. Útiles en eczemas, piel seca, calvicie, dolores artríticos. Comiendo más de 5 onzas (28 gramos, 185 calorías) a la semana, 5 nueces diarias, pueden evitarse muertes por ataque al corazón en un 40% y ayudan a prevenir arritmias cardíacas graves; y mortalidad por todas las causas en hombres (Sabaté J, 1999). **Almendras y nueces bajan el colesterol de la sangre** (Anderson KJ et al, 2001). La mayoría de la grasa en las nueces como la del resto de frutos secos habituales son grasas buenas monoinsaturadas (75%) y omega-3. **Son mejores las nueces no saladas.** Una vez cocinadas pierden la mayoría de sus beneficios (Ver diapositiva nº 203).

Aceite de oliva (ya citado y será analizado ampliamente en el Capítulo XXII, al comentar los Omega 3, 6 y 9). **Resumimos ahora en la diapositiva nº 203, sus componentes y propiedades para la salud:** Rico en antioxidantes. Componentes: Ácido Oleico, compuestos fenólicos diversos (ácidos fenólicos y flavonoides) betacarotenos, escualeno, hidroxitirosol, tirosol, terpenoides, oleocantal, α -tocoferol (vitamina E), fitosteroles (que como el sitosterol reduce la absorción del colesterol de la dieta). Prevención de la enfermedad coronaria. Disminución del riesgo de sufrir artritis reumatoide. Ayuda contra la Hipertensión. Mejora de la función endotelial. Antiateromatoso. Antirradicales libres. **Antiinflamatorio (50 g aceite, similar a 9 mg de ibuprofeno). Reducción del riesgo (Quimiopreventivo) en cánceres de cáncer de mama, colon, esófago, ovarios, endometrio, pulmón, cavidad oral, estómago, páncreas y de faringe.** Efectos beneficiosos sobre la piel: heridas, quemaduras, úlceras, eczemas, psoriasis... (Tópico y oral). Mejoría en el control de la diabetes. Disminución de triglicéridos y aumento de colesterol HDL o "bueno". Menor obesidad a igual ingesta calórica. Menor incidencia de Síndrome Metabólico). Aparato digestivo: (menor incidencia de cálculos biliares, menor secreción de jugo gástrico, efecto laxante). Mejor absorción de grasas en niños prematuros. Disminución del deterioro cognitivo por la edad.

Nueces del Brasil (28 g: 6 a 8 unidades son 186 calorías): **Inmejorables por su contenido en selenio y magnesio.** Buenas por sus: **proteínas, fibra, calcio, potasio, zinc, vitamina E.** Con gran valor calórico, son una buena fuente de energía inmediata para atletas. La mayoría ya no proceden de Brasil, sino de Bolivia. **Una sola unidad contiene toda la cantidad recomendable de selenio, un mineral que también ayuda a potenciar la fertilidad masculina y a prevenir el cáncer de próstata, mama y huesos; y ayudan también a equilibrar el tiroides.** No tomar más de tres o cuatro al día sería suficiente. Aunque la selenosis es rara por la ingesta, un alto consumo podría causar pérdida de cabello y uñas.

Nueces de Macadamia (28 g: 10 a 12 unidades son 204 calorías): **Inmejorables por su contenido en: tiamina, fibra, hierro, niacina, omega 3, calcio y potasio.** Las nueces de Macadamia son uno de los frutos secos más grasos, pero la mayor parte de esas calorías están en forma de grasas mono saturadas, que pueden ayudar a reducir los niveles del colesterol LDL y reducir el riesgo de cardiopatías e infartos, siempre que se coman con moderación. Originalmente de Australia, ahora se producen en todo el mundo y **son una fuerte magnífica de ácidos grasos omega 3, protector cardiovascular.**

Cacahuetes (28 g: 28 unidades son 166 calorías): **Inmejorables por su contenido en proteínas, niacina, folato, fibra, hierro, potasio, zinc, riboflavina, vitamina E.** Por su contenido

en cromo, regula la secreción insulínica. Gozan de un gran nivel de antioxidantes anticancerígenos; contienen un elevado nivel de grasas monoinsaturadas y son una excelente fuente de proteína. Sin embargo, muchos de sus beneficios cardiovasculares se limitan si se comen salados. Hay personas que tienen alergia al cacahuete.

Almendras (28 g: 20 a 25 unidades son 163 calorías): **Inmejorables por su contenido en: proteínas, fibra, calcio, riboflavina (B2) y vitamina E, hierro, magnesio, potasio, zinc, niacina y cobre. Beneficiosas para tener dientes y huesos fuertes y sanos. Son la mejor fuente de proteínas de todos los frutos secos, las que tienen más fibra y más elevada presencia de vitamina E, un nutriente bueno para la piel, ojos y sistema inmunológico. Se recomiendan para mantener el peso adecuadamente, quienes comen almendras con regularidad pierden más peso que quienes las evitan.**

Anacardos (28 g: 16 a 18 unidades son 163 calorías): **Inmejorables por su contenido en proteínas, hierro y zinc, magnesio, potasio, vitamina B6, folato (especialmente importante para mujeres en edad reproductiva), vitamina E, omega 3. Especialmente ricos en hierro y zinc (beneficia al sistema inmunológico). Cuentan con un nivel calórico menor que la mayoría de frutos secos. Su grasa es ácido oleico, igual que la del aceite de oliva. Un puñado de anacardos contiene cerca del 25% de la cantidad diaria recomendada de magnesio, un mineral bueno para los huesos y sedante neurovegetativo, además de otras propiedades. También colabora en la formación del colágeno de la piel.**

Avellanas (28 g: 20 unidades son 178 calorías): **Inmejorables por su sabor y contenido en proteínas, fibra, calcio, hierro, magnesio, potasio, zinc, tiamina, vitamina B6, folato y vitamina E. Es uno de los frutos secos más saludables. Las avellanas tienen una elevada presencia de grasas no saturadas, y ácido oleico, el ácido graso que ayuda a reducir la presión sanguínea con beneficio cardiovascular. También son ricas en vitamina E, que potencia la salud de la piel. Una ingesta de 28 gramos contiene cerca de una décima parte de la cantidad recomendada de fibra, una buena dosis de proteínas y el 17% de la cantidad diaria recomendada de folato, convirtiéndose en una opción única para las embarazadas.**

Altramuces: Es una leguminosa como el cacahuete. Su consumo es muy recomendable para aquellas personas que no consuman carne en su dieta, ya que al igual que la soja tiene un **gran contenido en proteína vegetal (cerca de un 40%). Es de destacar también su gran valor gran contenido en fibra, además de ser un potente antioxidante. Sus proteínas son de gran calidad y ayudan a equilibrar los aminoácidos. Destaca su aporte en hierro y calcio, zinc, potasio, fósforo, magnesio y vitaminas del grupo B y vitamina E. Los beneficios que se asocian a su consumo es que ayuda a regular el colesterol, por lo que favorece la salud cardiovascular. Al tener tiene un gran aporte de fibra, le convierte en un alimento muy eficaz contra el estreñimiento. Reduce también el ácido úrico, estimula la renovación celular y reduce los niveles de azúcar en sangre.**

Pistachos (28 g: 50 unidades son 160 calorías): **Inmejorables por su contenido en proteínas, potasio, vitamina B6, E, tiamina, fibra, calcio, hierro. Son los frutos secos con menor presencia de grasas (sólo cuatro calorías por unidad). Contienen tres veces más vitamina B6 que cualquier otro fruto seco. Una porción tiene tres gramos de fibra, más que muchas frutas. Su elevado contenido en vitamina B6 ayuda a las mujeres a mantener sus hormonas equilibradas y beneficia a los hombres que padecen disfunción eréctil. Son ricos en antioxidantes como el gama-tocoferol, que contribuye a protegernos del cáncer y cardiopatías.**

En la diapositiva nº 204, mostramos cinco frutas que detallaremos seguidamente por su riqueza en antioxidantes y propiedades antiaging. Son el tomate, los cítricos: Naranja y limón, la piña y el plátano. Otras frutas también son ricas en antioxidantes, pero hemos elegido a estas, ya que creemos son más representativas del resto.

Tomates: Valiéndonos de los estudios científicos llevados a cabo hasta la fecha, podemos afirmar que **el tomate no es una verdura sino una fruta** (Las frutas tienen semillas, mientras que las verduras no).

La fuente más grande del antioxidante licopeno, también presente en la sandía, el cual reduce el riesgo de cáncer notablemente en los cánceres de la próstata, los pulmones y el estómago, e incrementa la supervivencia al cáncer. Las salsas concentradas de tomate tienen 5 veces más licopeno que los tomates frescos y los tomates enlatados tienen tres veces más que los frescos.

Cítricos (naranja, limón...):

- La **naranja** es una fruta muy famosa por su elevado contenido en **Vitamina C**, una vitamina que tiene magníficas propiedades para el cuerpo humano. Además es una fuente muy rica de vitaminas A, B y minerales como calcio, fósforo, magnesio y potasio. **La mitad de una naranja contiene más de 60 flavonoides y 170 fitonutrientes diferentes** (Rebecca Wood, 2010, autora de “The New Whole Foods Encyclopedia”). **La mayor parte de estos componentes benéficos provienen del albedo, que es la sustancia blanca que recubre la naranja, por lo que es conveniente incorporarla.** El consumo de naranjas es ideal para fortalecer el sistema inmunológico, prevenir muchas enfermedades y gozar de un estado de salud óptimo. El ácido cítrico que contiene convierte a la naranja en un poderoso antiséptico y depurativo. **Es una fruta que ejerce una acción diurética ayudando a limpiar, por ejemplo, el hígado y los riñones y a eliminar líquidos.** Además, su contenido en fibra regula el tránsito intestinal y reduce la absorción de grasa. Asimismo, otra de las propiedades de la naranja destacadas es que protege el organismo ante las enfermedades cardiovasculares. **Se destaca su capacidad para disminuir el colesterol y reducir la presión arterial alta (por su contenido en potasio y Vitamina C).** La piel de la naranja contiene dos flavonoides importantes: la hesperidina y el polimetoxilato. Estos compuestos ayudan a disminuir las lipoproteínas de baja densidad o LDL, según un estudio conjunto llevado a cabo por el U.S. Department of Agriculture y la empresa nutracéutica KGK Synergize (Science Daily, 2004). El extracto de cáscara de naranja es un ingrediente que se usa en una variedad de productos de salud y belleza. (Medical News Today, 2005). Se ha probado que la naranja, igual que el limón, son efectivas para proteger las células del organismo e impedir el crecimiento de determinados tipos de células cancerosas. Esto es gracias a su contenido en compuestos anticancerosos como son el limoneno o los aminoácidos como la serina o la alanina. En un estudio del año 2000 llevado a cabo en el Arizona Cancer Center, **los investigadores descubrieron que el d-limoneno, un componente primordial de la piel de la naranja, reduce la ocurrencia del carcinoma celular escamoso, una forma grave de cáncer de piel.** Los participantes que consumieron la cáscara de una naranja de manera regular tuvieron una significativa reducción en la tasa de incidencia de cáncer de piel sobre aquellos que consumieron sólo la naranja con regularidad (Hakim IA et al, 2000). Un estudio del 2009 llevado a cabo en el Department of Food Science at the University of Massachusetts descubrió que las polimetoxiflavonas que contiene la cáscara de las naranjas dulces inhibe el crecimiento de las células cancerosas en el pulmón. **Otros compuestos, llamados limonoides, también pueden prevenir tanto el cáncer de pulmón como los cánceres de estómago, colon y mama** (Xiao H et al, 2009). Por todo ello, tomar esta fruta diariamente significa incorporar a nuestra dieta un gran **alimento antioxidante** que ayuda a prevenir diversas enfermedades y, entre ellas, el cáncer. Por esta misma propiedad y su elevado contenido en Vitamina C, la naranja es también considerada como una fruta idónea para cuidar la piel. En este sentido, destaca entre las propiedades de la naranja, su capacidad para **retrasar el envejecimiento** de los tejidos de la dermis y combatir impurezas e imperfecciones.
- **Limón:** Es una de las frutas más utilizadas en todo el mundo para combatir enfermedades, curar heridas y como aliado de belleza, posee propiedades que van más allá de ayudar a sanar un resfriado o una gripe. Su poder curativo se debe a su bajo contenido energético, a su nivel equilibrado en sodio y potasio y a su alto valor en vitamina C. Además, el limón contiene vitaminas B y vitamina E y varios minerales: potasio, magnesio, calcio y fósforo, cobre, zinc, hierro y manganeso. El limón no tiene efectos secundarios. Para obtener más jugo, es mejor que esté a temperatura ambiente y no en el refrigerador. **Como en el caso de la naranja, los flavonoides y sustancias fitoquímicas, se encuentran en el albedo de la fruta. Es un gran antioxidante, es decir, una sustancia protectora.** Es importante para la piel, los huesos y el tejido conectivo. Promueve la curación y **ayuda a absorber el hierro**, según la Biblioteca Nacional de Medicina. La vitamina C se encuentra en verduras y frutas, sobre todo en los cítricos. **Al contener un alto nivel de potasio y muy bajo contenido de sodio, el limón ayuda a combatir la presión arterial alta.** Indicado en casos de arteriosclerosis e hipertensión arterial. **La Asociación Americana del Corazón aconseja aderezar las comidas con limón para bajar el consumo de sal.** Además de darle buen sabor, agrega su riqueza vitamínica. Es un gran estimulante del flujo de saliva y de los jugos gástricos, cualidades que hacen más fácil

la digestión. Ayuda a combatir la dispepsia y el estreñimiento. Se cree que es un buen antiparasitario natural, y además de combatir la inflamación intestinal, **funciona como antiespasmódico intestinal**. Por su bajo contenido en hidratos de carbono y azúcar, es adoptado en muchas dietas para adelgazar y por quienes padecen de diabetes. **Estimula la secreción biliar ayudando a metabolizar las grasas**. El limón neutraliza las toxinas, también ayuda a eliminarlas, reforzando la función antitóxica y protectora del hígado. **Cuando se consumen alimentos en mal estado y como consecuencia de ello se sufren diarreas, pasar un día a base de zumo de limón rebajado con agua es reparador. Ayuda a la eliminación del ácido úrico al formarse citratos en el organismo. Su poder alcalino lo convierte en un aliado al contrarrestar la acidificación tisular. Refuerza el sistema inmunológico**, ya que estimula la actividad de los glóbulos blancos. Junto a la miel es un remedio casero para aliviar un resfriado o una gripe, pero también para otras afecciones como bronquitis, amigdalitis, afonía o dolor intenso de garganta. Además de poder ser agregarlo al clásico té, pueden hacerse con él, gárgaras o buches con su jugo, produciendo un alivio rápido, además de aportar la vitamina C. **Tiene potencial antibacteriano, antiséptico y cicatrizante. Se puede utilizar para desinfectar cortes, heridas y picaduras de insectos; aliviar erupciones y combatir el acné. Remedio casero para curar llagas en la boca y neutralizar las molestias de los herpes orales.**

Manzana: “Comer una manzana al día es bueno para nuestro organismo y nos previene de muchas enfermedades”. Para llegar a esta conclusión se realizó un experimento financiado por los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., observando los datos de casi 8.400 personas que participaron en encuestas federales sobre la salud entre 2007 y 2010. De esos participantes, 753 (el 9%) comían manzanas (al menos una manzana pequeña al día) y el resto no comían manzanas. Los que comían manzanas tenían ligeramente menos probabilidades de tomar medicamentos recetados en el lapso de un año, informó el equipo dirigido por Matthew Davis, de la Facultad de Enfermería de la Universidad de Michigan, en Ann Arbor (Matthew A Davis et al, 2015). **Otras de las conclusiones sobre el consumo de esta fruta es que aquellos que ingerían una pieza de manzana al día eran menos propensos a fumar y tenían niveles más altos de educación e inteligencia. Consumir esta fruta puede ser una señal de un modo de vida más saludable. Esto se debe a que la manzana es una buena fuente de vitamina C, fibra soluble y flavonoides.** Las manzanas son una buena fuente de fibra soluble, vitamina C y ciertos flavonoides, al igual que muchas frutas y verduras. **Contribuyen a reducir el colesterol LDL [malo], a mejorar nuestro sistema inmunitario y a proporcionarnos unos componentes contra el cáncer.** El secreto de la manzana y sus bondades está en sus sustancias fitoquímicas que, además de prevenir el cáncer, ayudan a reducir los niveles de azúcar y grasas en sangre. Entre sus vitaminas, cuenta con las del grupo E, conocidas por ser fuertes antioxidantes. **Al contar con fibras solubles e insolubles, puede ser empleada tanto en personas con estreñimiento como con diarrea.** En el primer caso es preciso consumirla cruda y con la piel y en el segundo, asada o en forma de compota. **La piel de la manzana tiene pectina. Esta fibra protege la mucosa intestinal. Es conveniente comerla después de bien lavada. Además, varios estudios revelan que la pectina tiene un papel decisivo para evitar ciertos tipos de cáncer como, por ejemplo, el de colon. Es recomendable para los diabéticos y personas con colesterol deben consumir, al menos, dos manzanas al día.** Esta fruta permite desintoxicarnos. **Uno de los fitoquímicos esenciales de la manzana es la quercetina, que permite prevenir los problemas cardiovasculares, las enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, el asma y hasta las contracturas musculares.** La manzana, a su vez, tiene ácidos como el tartárico y el málico, que ayudan a digerir mejor las grasas que consumimos. Por ello se aconseja comer esta fruta como postre luego de una ingesta copiosa, ya sea al mediodía o por la noche. Además, no permite que la glucosa aumente rápidamente después de las comidas. Hidrata nuestro cuerpo por su alto contenido de agua (alrededor del 80% de su composición). Es diurética, reduce la acumulación de líquidos, los calambres en los miembros inferiores, y **reduce la presión arterial elevada, debido a su gran cantidad de potasio.** No aporta cantidades significativas de calorías o azúcares y se puede consumir a cualquier edad. Es perfecta para las personas que están haciendo dieta. Se puede ingerir sin restricción, ya que **ayuda a bajar de peso.** Esto es así porque la manzana sacia nuestro apetito y evita que comamos de más. **Aumenta las capacidades cognitivas debido a su aporte de azúcares beneficiosos para nuestro cerebro. Recomendable ingerirla antes de ir a clase, estudio, exámenes..., al aumentar la capacidad mental, y poder así incorporar más cantidad de información y recordar más datos. De fácil transporte para poder consumirla también fuera de casa. Puede tomarse como pos-**

tre, en el desayuno, como snack a media mañana o cuando sentimos ansiedad o hambre, para antes de dormir o previo a hacer deporte.

Piña: La piña fresca es una real fuente de la salud por contener muchos compuestos que promueven el bienestar, por ser fuentes de minerales y vitaminas y por ser además bajas en calorías, no contener grasas saturadas ni colesterol y ser ricas en fibra dietética. **Posee bromelina, una proteína con propiedades antiinflamatorias, anticoagulantes y buenas contra el cáncer. Los estudios han demostrado que el consumo regular de piña ayuda además a luchar contra la artritis y la dispepsia. Es una excelente fuente de antioxidantes y de vitamina C, necesaria para la síntesis de colágeno en el cuerpo.** El colágeno es la principal proteína estructural de nuestro organismo y se requiere para mantener la integridad de los vasos sanguíneos, de la piel, los órganos y huesos. Asimismo, el consumo regular de alimentos ricos en vitamina C ayuda a desarrollar resistencia frente a agentes infecciosos al aumentar la inmunidad. Contiene vitamina A y abundante betacaroteno, ambos con propiedades antioxidantes. La vitamina A además es necesaria para el mantenimiento de las membranas mucosas, de la piel y esencial para la visión. Es también rica en complejo B: folatos, tiamina, piridoxina, riboflavina, y en minerales como el cobre (contribuye a la formación de hematíes), manganeso y potasio. El potasio es un componente importante de los fluidos celulares del cuerpo y ayuda a controlar la frecuencia cardíaca y presión arterial. El manganeso ayuda a prevenir fracturas y osteoporosis.

Plátano: El plátano es un alimento altamente nutritivo, dado que es una de las frutas más calóricas que existen (después del aguacate), ya que 100 gramos de plátano aportan unas 90 calorías. Contiene escasas grasas y proteínas. **Muy rico en azúcares y en diferentes minerales, tales como el potasio, magnesio, algo de hierro y betacaroteno, y ciertamente pobre en sodio. Posee vitaminas del grupo B, especialmente la vitamina B6, ácido fólico, vitamina C, algo de vitamina E y fibra, por lo que se trata de una fruta sumamente beneficiosa, ya que aporta un total de tres vitaminas antioxidantes (como son la A, E y C), siendo además suavemente laxante, energética, remineralizante y diurética. Por su riqueza en potasio, ayuda a equilibrar el agua del cuerpo, ayudándolo a su vez a favorecer la eliminación de líquidos, siendo importante su consumo en hipertensos por su riqueza en potasio (un plátano diario). De interés también casos de gota.** Dadas sus propiedades y beneficios está indicado en las dietas de los niños.

Esta deliciosa fruta ofrece alivio para 6 dolencias (**Ver diapositiva nº 204**). Los deportistas de alto rendimiento lo utilizan para ganar rápidamente energía.

Según un estudio de la revista American Journal of Clinical Nutrition, las mujeres que siguen una dieta rica en vitaminas B, apenas desarrollan el síndrome premenstrual. Estos estudios también reportan que el consumo de la vitamina B6 puede ayudar significativamente a bajar la intensidad de los cólicos menstruales y los cambios de humor, al igual que la retención de líquidos en el cuerpo.

Al poseer el plátano tiene altas concentraciones de triptófano, el cual estimula la secreción de serotonina, una de las hormonas responsable de la sensación de tranquilidad. **Consumir un plátano es suficiente para que los niveles de serotonina aumenten y pueda tenerse mayor sensación de tranquilidad.**

Arándanos azules: Altos en antioxidantes, contiene también ácido gálico como las manzanas, semillas de lino. Los investigadores de la Universidad de Tufts dicen que media taza de arándanos azules al día puede retardar el envejecimiento y pueden mejorar las funciones psicocognitivas (Van Leeuwen R et al, 1992).

Té: El té verde o negro posee iguales beneficios antioxidantes. **Los investigadores de Harvard, encontraron que una taza al día puede reducir el riesgo cardiovascular,** mientras que la Universidad de Tufts (Estados Unidos) demostró que hacerlo con té de bolsita, instantáneo o embotellado, tiene muy poco efecto. **Propiedades antibacterianas y antivíricas. Regula el peso. Anticanceroso, hipocolesteremiante. Mejora de Fibromas Uterinos. Antiaging (Ver diapositiva nº 157).**

Espárragos: Los espárragos tienen forma de lanza, que bien podría simbolizar sus cualidades para **combatir el envejecimiento (antiaging)** y luchar contra las enfermedades. **El espárrago está repleto de nutrientes esenciales: es una fuente de vitaminas A, C, E y K, y de cromo, un mineral que aumenta la capacidad de la insulina para llevar glucosa a las células, y reducir la glucemia.** Además, el espárrago multiplica las funciones antioxidantes naturales. **Al aportar derivados de**

la cisteína, incrementa la producción natural de glutatión, un potente compuesto desintoxicante y antioxidante que ayuda a destruir las moléculas cancerígenas, como los radicales libres, o los medicamentos tóxicos, como el paracetamol. Por eso los espárragos podrían reducir el riesgo de algunos cánceres, como los de huesos, mama, colon, laringe y pulmón. También es un alimento para consumir como acompañante al tratamiento del cáncer, concretamente para proteger el hígado (Hewawasam RP et al, 2008). Es rico en potasio, beneficioso para las personas que padecen hipertensión; en hierro y en rutina —o rutósido— (450 mg/kg del peso en crudo de unos espárragos blancos), un flavonoide con propiedades antiinflamatorias y anticancerosas (Deschner EE et al, 1993; Guardia T et al, 2001; Jing-Pin Lina et al, 2008). La mitad de las calorías que aporta son proteínas, lo que contribuye a saciar el apetito y a aumentar la masa muscular magra, si se practica deporte.

El espárrago también puede ayudar al cerebro a combatir la pérdida de facultades mentales asociadas a la edad. Al igual que las verduras de hojas verdes, contiene muchos folatos, que actúan junto con la vitamina B12 (que se encuentra en el pescado, las aves, la carne roja y los productos lácteos) para prevenir la pérdida de memoria y de concentración. En un estudio realizado por la Universidad Tufts de Estados Unidos, se demostró que las personas mayores que presentan una alta concentración de folatos y de vitamina B12 obtienen mejores resultados en exámenes de velocidad y flexibilidad mental.

Por último, el espárrago tiene un alto contenido de asparagina, un aminoácido con efecto diurético. Ayuda al cuerpo a deshacerse del exceso de sal, lo cual es muy beneficioso para las personas que padecen edema (acumulación de líquidos en los tejidos) y las que sufren hipertensión. Pese a su aspecto similar, no hay que confundir los espárragos silvestres (también llamados trigueros) con los verdes cultivados, pues son de distintas variedades. Los silvestres brotan espontáneamente en el campo en primavera, pudiéndose encontrar al pie de los troncos de árboles como las encinas, los alcornoques o los olivos.

La mayoría de sus nutrientes se destruyen al hervir los espárragos 20 minutos, que es la forma de cocción que suelen recomendar los libros de cocina. Para evitarlo, es mejor cocinarlos al vapor a baja temperatura, a la plancha con un poco de aceite o a la parrilla, no durante mucho tiempo (**Ver diapositiva nº 205**).

Azafrán: El Azafrán se utiliza en cocina como especie aromática. Se utilizan sus hebras, denominadas “oro rojo”. Aportan un sabor característico a los platos, poco dulce, ligeramente amargo. Color amarillo, rojo intenso o marronáceo (McGee, H, 2004).

Antioxidante antiaging, rica en betacarotenos, carotenoides y flavonoides: crocina, crocetina, picrocrocina, y safranal. Proteínas: 11, 4 g por cada 100 g. Grasas: 5,85 g. Carbohidratos: 65 g. Rica en potasio y fósforo; también posee calcio, sodio y algo de hierro (Composition of Foods, Herbes and Spices).

Propiedades: Colérico. Astringente y Carminativa. Protege la microcirculación. Es sedante, diaforético, hipocolesteremiante. **Retrasa el crecimiento tumoral.** Protege al hígado de las lesiones producidas por aflotoxinas de alimentos en mal estado (frutos secos caducados). **Antiespasmódico, útil para tratar los síntomas premenstruales y la dismenorrea** (Puede aumentar el sangrado menstrual). **Emenagogo. La crocina es potente antioxidante natural, que captando los radicales libres, retrasa el envejecimiento** (Katzner, G, 2004). También ambos pigmentos: crocina y crocetina, mejoran la memoria y las habilidades cognitivas de aprendizaje. También se apunta que el azafrán es un buen suplemento para combatir el estrés. **El safranal, componente aromático del azafrán, ralentiza la degeneración de las células fotorreceptoras de los ojos, mejorando la función de la retina. Preventiva de enfermedades cardiovasculares.** El carotenoide crocetina ayuda a reducir el colesterol, mejorando también los capilares sanguíneos mejorando la aterosclerosis.

Indicaciones: Antiaging. Aterosclerosis. Enfermedades neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer). En artritis se ha llegado a utilizar dosis diaria de 30 mg de azafrán. **Anticancerígeno, debido a sus componentes en betacarotenos y flavonoides. Antidepresivo, en casos de depresiones leves y moderadas (30 mg diarios, durante dos meses, han resultado tan efectivos como la fluoxetina).** Se ha utilizado como sedante, ayudando a combatir la ansiedad. Remedio para el insomnio. Diaforético. Usado externamente se ha utilizado en los problemas de dentición de los niños, llagas en la boca y dolor de muelas.

Posología: Se recomienda disolver 0,5 g de azafrán en 200 ml de agua fría. Cocer hasta ebullición, retirar del fuego, y dejar reposar 5 minutos, colar y servir. Tomar una o dos tazas al día,

sin superar los 1,5 g diarios, ya que más de esta dosis diaria, pueden resultar abortivos. Dosis superiores a 10 g pueden ser mortales (**Ver diapositiva nº 205**).

Precauciones: No pasar de 1,5 g al día, puede resultar abortivo, ni prolongar administración más de 6 semanas.

Canela: Se cultiva en la actualidad en Sri Lanka, China, India y algunos países de América del Sur, de esta manera su uso se ha extendido por todo el mundo. En China ya se usaba en el año 2500 a. C. y los árabes la emplean desde hace siglos para aromatizar las carnes debido a su alto contenido en fenol, un aceite esencial que retrasa el proceso de putrefacción. La canela ha tenido usos medicinales desde épocas remotas, en donde se utilizaba en tratamientos para problemas respiratorios y para la gripe. Aunque el uso más conocido de esta especia es en la cocina, no hay que olvidar sus numerosas **aplicaciones en el plano medicinal**. Su empleo en este sentido se debe, entre otras razones, a su alto contenido en **aceites esenciales**. Dentro de su composición podemos encontrar, sobre todo, aldehído cinámico, linalol, felandreno, eugenol y pineno. Su corteza también cuenta con elementos esenciales tales como minerales, vitamina C y B, calcio, hierro, magnesio, sodio, zinc, yodo, potasio o fósforo, entre otros muchos componentes. En la cocina, está indicada tanto para platos dulces como para los salados. Asimismo, es un fuerte potenciador de sabor.

La canela es antiagregante plaquetario, mejorando la circulación sanguínea (López JJ et al, 2008). Algunos lo consumen en infusión para reforzar tratamientos para bajar de peso. Util para prevenir varices. Debido a su componente: Cinnamtannin B1 (Anderson et al, 2004), un tanino condensado, un tipo A de Proantocianidinas, **la canela presenta beneficios a los pacientes con diabetes tipo 2, actuando sobre la glucemia y resistencia insulínica**, y protegiéndoles de la neuropatía y retinopatía (microangiopatías) debido a sus propiedades protectoras de la microcirculación (Khan A et al, 2003; Verspohl et al, 2005; Taher et al, 2008). Las mujeres postmenopáusicas diabéticas son una excepción a ello (Vanschoonbeek et al, 2008). La dosis de canela en polvo que se recomienda para el tratamiento es de 1 a 6 gramos diarios. Se consume en ayunas y después de las comidas. **Para llevar un tratamiento para la diabetes se debe consumir media cucharadita dos veces al día, en polvo, en infusión o también se pueden tomar cápsulas de aceite de canela** (**Ver diapositiva nº 206**).

Granada: Es una fruta rica en minerales, destacando el potasio, aunque también aporta fósforo, manganeso, calcio, hierro y magnesio. Entre las vitaminas, contiene principalmente vitaminas C, A, B1, B2, B3, B6 aunque en pequeñas cantidades.

Propiedades: Antioxidante. Antiaging. Viagra natural (puede aumentar los niveles de testosterona hasta en un 30%). **Alivia la tos persistente**. Fruta con ambas propiedades: laxante o astringente, según necesidades. Es eficaz en caso de fiebre, diarreas y cólicos. Tiene ligeras propiedades diuréticas y antihipertensivas. **Es anticancerígeno. Disminuye el riesgo cardiovascular**. Ayuda a regular los problemas de tránsito intestinal (Síndrome del Intestino Irritable, etc) y elimina los parásitos intestinales. Combate el estreñimiento por su gran poder laxante. Evita la retención de líquidos. Está indicada en casos de anemia ferropénica y aterosclerosis. Refuerza el sistema inmunológico, aumentando las defensas contra los resfriados, gripe, faringitis, otitis y sinusitis.

Café: Sera abordado en el Capítulo XXX de esta obra. Son varios los estudios epidemiológicos que asocian el consumo del café a una mayor longevidad y protección frente a la mayor parte de enfermedades cardiovasculares, respiratorias e infecciosas. Las personas que beben de cuatro a cinco tazas de café al día reducen en un 14% su riesgo de muerte (Neal D, Freedman PhD et al, 2012). (**Ver diapositiva nº 207**).

CAPÍTULO XX

Fisiopatología del envejecimiento Retardarlo con Sustancias “Antiaging”-II

(Diapositivas nº 208 a 218)

Seguimos estudiando en este capítulo sustancias que retardan el envejecimiento de origen natural pero que pueden ofrecerse también en forma de complementos nutricionales, dado que así se aportan una cantidad de sustancia que de otra forma haría falta ingerir cantidades ingentes de comida. En Enfermedades Crónicas la administración de suplementos es necesaria.

▶ Glutatión (Ver diapositiva nº 208)

El Glutatión es producido por tres aminoácidos: Cisteína, ácido glutámico y glicina. Los niveles más altos de glutatión se encuentran en el hígado y los pulmones donde las toxinas producidas por los alimentos no saludables que comemos todos los días y el aire contaminado que respiramos, son removidas del organismo (aflatoxinas, humos de diesel, benzopireno...). De manera similar, relativamente altos niveles de glutatión son encontrados en los riñones. El glutatión (también llamado GSH) es el antioxidante más importante producido por nuestro cuerpo y es utilizado por todas y cada una de nuestras células para deshacerse de sustancias tóxicas, regular las funciones del sistema inmunológico, proteger el ADN de mutaciones, ayudar a inhibir la replicación de virus, entre cientos de funciones más en el organismo. El glutatión también beneficia al cuerpo para reparar el daño celular causado por la contaminación, el estrés y la fatiga. No cabe duda que el sistema enzimático de Glutatión protege el organismo contra el cáncer. Actúa por sus enzimas: glutatión-S-transferasa-mu-I (conocida como GSTM 1 y glutatión-S-transferasa-pi-I (conocida como GSTO1). La enzima GSTM 1 es un importante antioxidante, desintoxica al organismo de carcinógenos comunes del cáncer de vejiga tales como el humo del tabaco. Aproximadamente una de cada dos personas hereda dos copias defectuosas de la enzima GSTM 1, lo cual disminuye la eficacia de la función del sistema enzimático en el organismo. En un estudio científico se encontró que el 25% de todos los casos de cáncer de vejiga se debían a la ausencia de esta enzima. También se encontró que los fumadores quienes no contaban con esta enzima en su organismo son seis veces más propensos a desarrollar cáncer de vejiga. Existe un nexo entre la reducción de actividad de Glutatión y el desarrollo del cáncer de próstata.

Otra enzima de Glutatión, la glutatión-S-transferasa-pi-I (conocida como GSTO1) casi siempre se encuentra ausente en casos de lesiones cancerosas y pre-cancerosas de la próstata. Parece ser que el cáncer de la próstata comienza con la inactividad de esta enzima de glutatión, así mismo en los cánceres de mama y pulmón se han visto genes defectuosos. Niveles bajos de glutatión en el cerebro se asocian con desórdenes cerebrales como: Parkinson, Alzheimer y Demencia... El glutatión es utilizado en el tratamiento de enfermedades tales como: Enfisema pulmonar, Fibrosis pulmonar, Diabetes, Alzheimer, Parkinson, SIDA, Cáncer, entre muchos otros problemas de salud.

Fuentes de glutatión recomendadas son espárragos, espinacas, brócoli, ajo, col, cebollas, berros y coles de Bruselas. Otros alimentos que contienen glutatión en menos cantidad son melón, aguacate, pomelo, duraznos, naranjas, nueces, granola, pavo y pollo. Algunas especias como el comino y la canela también elevan modestamente los niveles de glutatión, así como nueces del Brasil ricas en selenio. Así mismo el ácido alfa lipoico, melatonina, silimarina, S Adenil Metionina, sulforafano del brócoli, cisteína, acetilcisteína, actúan como precursores del glutatión, siendo antitumorales y antiaging. El ácido glutámico y la glicina (precursores) se encuentran en casi todos los alimentos que comemos, pero la cisteína, también precursor, es mucho más escasa, encontrándose en huevos, ajo, leche. La cisteína es sumamente sensible al calor, de manera que si se calientan estos alimentos pierden por completo este aminoácido, al inactivarla. **Una buena forma de ingerir la cisteína es a través de un huevo pasado por agua, tras tres minutos retirado del fuego, donde se encuentra en la clara “semilíquida”.**

Consideraciones generales acerca del Glutatión como elemento de salud general del sujeto y “antiaging”

Se ha encontrado que, conforme avanza la edad, hay una disminución del nivel de Glutatión en todos los tejidos e incluso en órganos vitales como el hígado, riñón, pulmón, corazón, brazo y cerebro. Conforme avanza la edad las personas son más susceptibles a las enfermedades y el deterioro del organismo. **La concentración de glutatión en la sangre de personas más jóvenes, entre 20 y 40 años de edad, es de 20 a un 40% mayor que en personas entre 60 y 80 años de edad.**

Los italianos (Barbagallo M et al, 1999; Paolisso G et al, 2000) fueron un paso más allá, compararon a un grupo de adultos de menos de 50 años de edad con uno de más de 50 años de edad. Encontraron que tanto el Glutatión como la función antioxidante del organismo habían disminuido en el grupo de mayor edad. **Sin embargo, un grupo de 100 años de edad mostró niveles más altos de Glutatión que el grupo de más de 50 años de edad. Ello puede explicar también su longevidad.**

Nutall SL et al, en 1998, publicaron un estudio que comparó los niveles de Glutatión en individuos de diferentes edades y estados de salud. Los jóvenes saludables mostraron niveles más altos de Glutatión que los ancianos saludables. Los niveles más bajos de Glutatión se encontraron en pacientes enfermos y de mayor edad. Los resultados mostraron claramente que el nivel de Glutatión disminuye mientras las personas envejecen y enferman. **Mientras más severa es la enfermedad, resulta más evidente la disminución en el nivel intracelular de Glutatión.**

Estudios conducidos por expertos en anti-envejecimiento (Lang CA et al, 1992; Julius M Lang Ca et al, 1994) demuestran que el elevar los niveles de Glutatión otorgan a personas de edad madura una ventaja física, psicológica y sociológica sobre los individuos con niveles más bajos.

Es necesario en consecuencia consumir alimentos ricos en nutrientes que ayuden a nuestro cuerpo a producir glutatión suficiente. **El ejercicio ayuda a las células a mantenerse sanas e incrementar la eficiencia en el uso del glutatión y viceversa. Para aumentar los niveles de glutatión es mejor administrar sus precursores, alimentos que los contienen o suplementos específicos. Un precursor es un elemento que requiere el cuerpo para producir el glutatión, en este caso son cisteína, ácido glutámico y glicina.** El ácido glutámico y la glicina se encuentran en casi todos los alimentos que comemos, pero la cisteína es mucho más escasa encontrándose en huevos, ajo, leche. Sin embargo la cisteína es sumamente sensible al calor, de manera que si se calientan estos alimentos pierden por completo su cisteína, inactivándola. La leche pasteurizada se le llama desnaturalizada por este hecho, porque al calentarla pierde muchas de sus propiedades útiles. **También se recomienda el consumo de alimentos ricos en selenio, conocido por ayudar a elevar los niveles de glutatión, alimentos como las nueces de Brasil, nueces, alimentos del mar que contienen selenio. La administración de NAC (N-Acetilcisteína) en suplementos promueve la formación de cisteína, la cual promueve la formación intracelular de glutatión, potente agente antioxidante, mejorando así la función inmunitaria disminuida en la edad avanzada (Torres Morera LM, 2001). También se encuentra en forma de suplementos el aminoácido cisteína.**

Con el envejecimiento se produce una disminución en los valores de glutatión. El tratamiento con NAC es capaz de aumentarlo en los leucocitos, efecto que no se ve reflejado en el plasma. El aumento en las células inmunitarias se aprecia ya a los 2 meses de tratamiento de

haber administrado 600 mg de NAC diario; es más relevante a los 4 meses y se mantiene a los 3 meses tras su finalización. Cuando envejecemos, los niveles de Glutación en las células disminuyen y nuestra susceptibilidad a las amenazas tóxicas de muchas drogas y contaminantes aumenta. Mientras más bajo sea el nivel celular de Glutación en hígados de personas de edad avanzada disminuyen su habilidad de desintoxicar al organismo de toxinas, incluyendo dosis del tóxico acetaminofeno (Chen TS, Richie JP, CA Lang CA, 1990). Estos investigadores expertos en envejecimiento e inmunología llegaron a la conclusión de que el aumento del estrés oxidante y/o el bajo consumo de antioxidantes contribuyen al declive de la función de los glóbulos blancos y a la debilitación de la respuesta inmune en personas de edad avanzada.

El consumir suplementos alimenticios que nos provean de los precursores para elevar nuestros niveles de Glutación, puede mejorar nuestras defensas inmunes y nuestra calidad de vida en un tiempo durante el cual la mayoría de las personas experimentan un problema de salud después de otro. **NAC también aumenta en población de riesgo la formación del glutatión intrahepatocitario** (Giraldo Estrada H, 2008). El Glutación ayuda al hígado a desintoxicar los tóxicos de muchos medicamentos utilizados por los ancianos, mejora la calidad del ejercicio, que también influye, como ya hemos dicho, en el sistema de Glutación y contribuye a la salud en general del organismo, mejora la respuesta inmune en la edad que normalmente comienza a declinar, protege contra enfermedades relacionadas con el envejecimiento, y especialmente, mejora el funcionamiento de los linfocitos T los cuales forman parte crítica del sistema inmunológico.

Los procesos inflamatorios crónicos suelen reflejar una acidosis en el cuerpo, tisular. Este estado acidótico produce un gasto de glutamina y de glutamato, conllevando un ascenso de radicales libres y un descenso del óxido nítrico. Una de las estrategias para combatir los trastornos bioquímicos de la acidosis es administrar cisteína con el fin de ascender el glutamato y descender los radicales libres, ascendiendo el óxido nítrico.

Cáncer y Glutación

Se ha aceptado como una realidad de la vida que el índice de mortalidad causado por el cáncer aumenta con la edad. **Un importante número de los tipos de cáncer conocidos en la actualidad se consideran enfermedades que viven con el envejecimiento, tal como el cáncer de próstata.** Los cambios específicos causados por el envejecimiento hacen a los pacientes más susceptibles al cáncer, al daño oxidativo, y a una disminución en la respuesta inmune al organismo. El efecto protector del Glutación disminuye con la edad. **Llegamos a perder de un 20 a 40% de Glutación en nuestras células después de la edad de 65 años. No es que se sintetice menos glutatión, sino que se consume en exceso debido a que conforme se envejece el metabolismo se acidifica y esta acidosis consume la glutamina y el glutamato, haciendo descender el glutatión, además el ciclo tricarboxílico funciona hiperactivado, produciéndose una gran cantidad de radicales libres, lo cual también hace descender el glutatión.**

Recordemos, para una mejor comprensión, algunos conceptos acerca del metabolismo de las células cancerosas. Son anaerobias, es decir realizan su metabolismo sin necesidad de oxígeno. En sus mitocondrias no se realiza el ciclo tricarboxílico de Krebs y metabolizan la glucosa mediante otra vía bioquímica, produciéndose ácido láctico. Este proceso llamado glucólisis ocurre fuera de la mitocondria. Este ácido poco a poco va transformando el medio interno y conduciéndolo a un PH ácido, lo cual consume la glutamina y hace descender el glutatión en células normales. A la vez se consumen las proteínas, a efectos de ser transformadas en glucosa por la vía de la gluconeogénesis, la cual sirve para alimento del tumor, el cual crece y se hace mayor y conduce a la caquexia, consumiendo el tumor la propia masa muscular, **porque un tumor necesita 16 veces más glucosa que un tejido normal, para alimentarse. Al no funcionar bien la mitocondria, los procesos de muerte celular o apoptosis tampoco lo hacen, pudiéndose formar nuevas células cancerosas activadas que no mueren, se hacen “inmortales”.** No se producen radicales libres, los niveles de glutatión y óxido nítrico en las mismas son muy altos, por lo que poseen una gran capacidad de penetrabilidad en los terrenos adyacentes o sea de infiltración y de producción de metástasis, debido a que por el ascenso de óxido nítrico inhiben el ataque leucocitario de la defensa o inmunidad. Además, por lo mismo, los vasos sanguíneos de los tumores están vasodilatados, con predisposición al sangrado ya que la migración de las plaquetas también está inhibida. Este ascenso del óxido nítrico además, inhibe la migración de los leucocitos hacia las células tumorales, lo cual favorece su expansión y formación de metástasis. **El óxido nítrico controla la inmunidad, y este está controlado por**

los radicales libres y el glutatión, los tres procesos deben trabajar en perfecta sinergia o cadencia. Debido a su alto nivel de Glutatión, las células del tumor canceroso frecuentemente muestran una firme resistencia a la quimio y radioterapia, mientras que las células normales están pobres de él.

Hay que considerar también que las diferencias en la composición genética de nuestro sistema inmune es diferente de unas personas a otras. También se sabe que la susceptibilidad a algunos tipos de cáncer se hereda en algunas ocasiones de la familia o de la composición genética racial. El cáncer comienza con una mutación en el código genético de la célula (una reprogramación de patrones de desarrollo que resulta en el crecimiento no controlado de la célula). **Una combinación de factores genéticos y ambientales incluyendo la alimentación puede contribuir a esta duplicación aberrante de las células.** Una teoría sugiere que cuando los radicales libres se producen en exceso o no son neutralizados adecuadamente por un déficit de glutatión, el código de ADN en el núcleo de la célula se daña. Por lo tanto **destruir esos radicales libres producidos de forma incontrolada es una de las labores primordiales de un organismo sano y fuerte. Por ello, mantener un nivel óptimo de Glutatión a nivel celular es muy recomendable.**

Su labor puede resumirse en una acción preventiva que incluye la detoxificación de carcinógenos, la antioxidación de radicales libres y el fortalecimiento de la respuesta inmune, siendo el hígado el órgano que mayores concentraciones dispone. Además, el de tener una acción especial en la quimioterapia y radioterapia por medio del cual mejora la eficacia de estos tratamientos mientras minimiza sus efectos secundarios. Adicionalmente el Glutatión mejora el efecto de otros antioxidantes tales como las vitaminas C y E y el selenio. Esto fortalece la capacidad del organismo para destruir radicales libres. **Por si fuera poco, el Glutatión también desempeña un papel importante en la síntesis y reparación del ADN.**

Balansky RB et al, 2010; Conaway CC; Witschi et al, 1992; 1995 y otros investigadores estadounidenses y Europeos han demostrado exitosamente que la **N-Acetil Cisteína puede disminuir el crecimiento de tumores cancerosos** inducidos por toxinas incluyendo el uretano, nitrosaminas, doxorubicinas, etilnitrosourea y otros agentes causantes de cáncer. La N Acetil Cisteína aparentemente protege contra las propiedades carcinógenas del humo de cigarro. En otros estudios (De Flora S et al, 1997; 2001), se hizo un resumen de un extenso estudio de quimo prevención, patrocinado por el Proyecto Enroscan y describió los muchos efectos positivos de la N Acetil Cisteína como agente preventivo contra el cáncer de pulmón, mama, intestino, y piel, y también los mecanismos reales por medio de los cuales la N Acetil Cisteína y el glutatión ejerce estos efectos protectores. La acción de la N Acetil Cisteína consiste sobre todo en liberar cisteína, la cual es uno de los aminoácidos precursores del glutatión y precisamente el que controla su formación.

Suplementar con N-Acetil-Cisteína o cisteína puede tener un efecto antienvjecimiento (anti-aging) incrementando los niveles de glutatión, particularmente en hígado, pulmones, riñones, huesos largos, órganos que usan ambos componentes para su protección y **sistema inmunitario.**

Recordemos que uno de los efectos que ejerce el glutatión sobre el sistema inmune es controlar y equilibrar el crecimiento de los linfocitos T y de esta manera fortalecer la respuesta inmune del organismo. Los individuos que sufren de inmuno-depresión son frecuentemente más propensos a contraer cáncer, un buen ejemplo de estos es el sarcoma de Kaposi, un cáncer encontrado mayormente en pacientes de SIDA. **Los Oncoinmunólogos han desarrollado estrategias, llamadas inmunoterapia, a efectos de ayudar a nuestro sistema inmune en su lucha contra el cáncer.**

Un equipo de científicos Japoneses de la Universidad de Tokio, demostró que la N Acetil Cisteína sumada a diversas citocinas, estimulan las células inmunes y sus productos bioquímicos. Estos científicos sugieren que estos puede ser un complemento efectivo para el tratamiento de cáncer de hígado.

Otras sustancias anti-cáncer producidas naturalmente en el sistema inmune incluyen el FNT (factor de necrosis tumoral), y el IL-2 (interleuquina 2). La N-Acetil Cisteína actúa contra tumores cancerosos elevando los niveles de FNT en el organismo. Yim CY et al, 1995, de la Universidad de UTA, tuvieron un éxito similar en la supresión del crecimiento tumoral utilizando la N Acetil Cisteína para estimular al IL-2 en células linfoides asesinas (NK). **Experimentos recientes han demostrado que el nivel de Glutatión tanto en células saludables como**

en cancerosas, determina su susceptibilidad a la quimioterapia y a la radioterapia. En consecuencia, no solo es destacable una labor preventiva del glutatión estimulando las defensas sino que su administración en los cánceres tratados de forma convencional con quimio o radioterapia, hace que disminuyan también los efectos adversos.

Un nivel alto de Glutatión en las células les protege contra este tipo de terapia, un nivel bajo les hace vulnerables. Sería ideal si los niveles de glutatión permanecieran altos en las células saludables y bajo en las cancerosas, pero muchas de las células cancerosas mantienen un nivel alto de glutatión. Ello para algunos es posible no administrando al enfermo glutatión puro sino **dando sus precursores como la cisteína, a través de los alimentos o en forma de suplementos, que provoca una reacción opuesta en las células cancerosas: De tal manera que cuando la producción de Glutatión es sobre estimulada dentro de las células cancerosas, estas detienen su producción de Glutatión en un proceso llamado inhibición negativa de retroalimentación, mientras que en las células normales se eleva, mejorando la acción anti-cáncer de la quimioterapia y la radioterapia.**

Cuando los pacientes se alimentan adecuadamente especialmente cuando incluyen vitaminas y suplementos en su alimentación su tolerancia a estas terapias desagradables mejora al hacerlo su inmunidad.

El doctor Gustavo Bounous, un experto líder en el estudio de Glutatión comenta: “El factor limitante en la actividad adecuada de nuestros linfocitos es la disponibilidad de Glutatión” (Bounous G, 2000).

Este concepto se hace evidentemente claro en el Virus de Inmunodeficiencia Humano o VIH —la causa del SIDA—, donde se aprecian niveles bajos de glutatión con una disfunción de los linfocitos T. Otras enfermedades inflamatorias crónicas como el Lupus y la propia artritis reumatoide se han asociado a niveles bajos; o en infecciones crónicas como en la hepatitis C, o sistémicas o como en la neumonía bacteriana.

Aunque sólo las personas que se encuentran severamente enfermas muestran una deficiencia en el nivel de Glutatión, a nivel preventivo es deseable disponer de niveles de reserva óptimos, y la mejor manera de optimizar este sistema es incrementándolo por medio de proporcionar al organismo los precursores para su síntesis, tales como la cisteína y NAC.

Aceite de Hígado de Tiburón (Salmón y otros peces azules). Contienen altas cantidades de aceite Omega-3 que se utiliza en el tratamiento de enfermedades crónicas, especialmente de carácter inflamatorio, neurodegenerativo, cardiovascular, dislipémico, oncológico, **antiaging...** Sin estos aceites polinsaturados Omega 3, **el cerebro no puede pensar, el corazón palpar, las arterias se ocuyen y las articulaciones se inflaman...** Se necesita comer dos-tres porciones de salmón, sardinas, caballa, arenque o atún por semana. **Comentaremos ampliamente los Omega 3 en los capítulos dedicados en esta obra a los Ácidos Grasos Poliinsaturados. Como el aceite de Hígado de Tiburón y otros aceites de pescados y de krill ricos en Omega 3 (ver diapositiva nº 209)** estos aceites se encuentran en forma de suplementos, con lo que pueden ingerirse en las grandes cantidades necesarias para estas enfermedades crónicas sin el peligro de ingerir contaminantes de metales pesados. Para ello es necesario disponer de una calidad extrema (niveles de parafarmacia), así mismo es conveniente se ofrezcan productos libres también de ácido fitánico.

Destacamos como sustancias antiaging los betaglucanos procedentes de cuatro hongos: Reshi (Genoderma Lucidum); Champiñón del Sol (Agaricus Blazei); Shiitake (Lenticula Eodes); Cordiceps Sinensis (“Tochukaso”, en japonés o “Dong Chong Xia Cao, en chino que significa “insecto de invierno y hierba de verano”) (Ver diapositivas nº 210-213). Están indicados también en Enfermedades infecciosas, alérgicas, inflamatorias-autoinmunes, cardiovasculares, dislipémicas, metabólicas, respiratorias, dermatológicas... Ofreceremos un detallado estudio de los hongos medicinales, incluidos los citados, en el capítulo de esta obra dedicado a la Micología de uso medicinal.

Brócoli

Es un miembro de la familia de los vegetales crucíferos cuya palabra significa “rama” o “brazo” por sus tallos en forma de cruz que parecen pequeños árboles con floretes. **Es una fuente excelente de vitamina C, ácido fólico y niacina, y una buena fuente de provitamina A (beta-caroteno), vitamina B1 y E.** Las abundantes cantidades de vitaminas del grupo B que posee,

como la piridoxina, ayuda a disgregar los alimentos favoreciendo la digestión. Comer brócoli ayuda a resolver problemas de indigestión y a mantener una flora intestinal saludable. La vitamina A contribuye al mantenimiento de los tejidos corporales, favorece la resistencia a las infecciones, es necesaria para el correcto desarrollo del sistema nervioso y para la visión e interviene en el crecimiento. La vitamina C forma el colágeno, huesos y dientes, glóbulos rojos y favorece la resistencia a las infecciones y la absorción de ciertos nutrientes de los alimentos. **Posee una gran cantidad de potasio:** Interviene en la transmisión y generación del impulso nervioso, en el funcionamiento de la actividad muscular, así como del equilibrio hídrico. **Rico en magnesio,** de efecto inmunomodulador, suave efecto laxante, equilibrador del sistema neurovegetativo. Forma parte de huesos y dientes. **Antiespasmódico intestinal y muscular. Contiene yodo.** Es un mineral indispensable para el buen funcionamiento de la glándula tiroides, que produce las hormonas tiroideas. Estas intervienen en numerosas funciones metabólicas, como el mantenimiento de la temperatura y del metabolismo corporal. También el yodo es esencial en el crecimiento del feto y en el desarrollo de su cerebro. Ciertos alimentos que normalmente son saludables como el brócoli y restantes crucíferas contienen lo que se llaman "bociógenos", sustancias que pueden interferir con la absorción del yodo o con la secreción hormonal del tiroides. **El brócoli, bimi, como las coles en general aumenta la necesidad del yodo, especialmente si se consumen en forma cruda.** La soja, la linaza cruda, la mandioca (usada en la tapioca), los boniatos, las habas de Lima, el maíz y el mijo también aumentan la necesidad del yodo. **La ingestión baja de zinc exacerba el efecto de la ingestión baja de yodo. Todos estos alimentos son preocupantes sólo si la ingestión de yodo es baja.**

El Brócoli posee: 44-171 mg por cada 100 g de peso en seco, mientras que las semillas de Brócoli disponen de mucho más: 1153 mg por cada 100 g de peso en seco.

Es importante señalar que el brócoli es mejor comerlo crudo, ya que la cocción destruye algunos de sus antioxidantes. En caso de cocinarlo debemos de tener en cuenta que no hay que dejarlo en remojo. Lo correcto es lavar los brotes bajo un chorro de agua y cocerlos con poca cantidad de agua hirviendo. No debe de hervirse durante mucho tiempo ya que pueden perderse sus vitaminas. Se debe de refrigerar ya que si no se pondrá fibroso y leñoso.

Nutrientes derivados del brócoli, se han descrito 132 tipos distintos de glucosinolatos y otras moléculas azufradas en la familia de las crucíferas. La glucorafanina solo se encuentra en cantidades significativas en las coles incluidas las coles de Bruselas y las lombardas y muy especialmente en el brócoli. **Destacaremos dos glucosinolatos en esta obra, disponibles en suplementos, que han sido más estudiados: La glucorafanina que se descompone enzimáticamente por la mirosinasa en sulforafano, y así mismo, la glucobrasicina que se descompone en Indol-3-carbinol (I3C).** No se conoce el consumo diario adecuado de sulforafano (si hay alguno). **Recomendaciones típicas varían de 200 a 400 mcg diariamente.**

Aunque también es cierto que la aplicación de calor puede aumentar la absorción de sulforafano, una aplicación excesiva puede ser perjudicial, evitándose así que la mayoría del sulforafano sea absorbido. Por ello, es de importancia el cocinado a la hora de considerar la cantidad de sulforafano disponible. **El brócoli cocinado durante más de tres minutos a alta temperatura lleva consigo una desactivación de la enzima mirosinasa necesaria para la transformación de la glucorafanina en sulforafano (se pierde entre el 30 y el 60% de la glucorafanina).** Parece ser que **cocinarlo al vapor durante no más de dos minutos, es el mejor método de conservación,** con el microondas, quedando relegado al segundo puesto y, por último, la opción de hervirlo relegada al último puesto, siendo la más ineficaz a la hora de preservar el contenido de sulforafano. Como detalle curioso, se vio que **el brócoli fresco contiene una mayor biodisponibilidad de sulforafano que el congelado, siendo esta casi 10 veces mayor,** probablemente debido a que los procesos de pre-congelado tienen efectos negativos sobre la mirosinasa. Debido al uso de pesticidas y a los tiempos de almacenaje de los cultivos, se reducen las garantías de que el brócoli que llega a nuestra despensa tenga suficiente cantidad de SGS. Puede darse la paradoja también de que un brócoli maduro, almacenado durante largo tiempo, no conserve apenas SGS cuando lo consumamos, quedando solo su contenido en fibra, clorofila y algunas vitaminas. Aunque la concentración de glucorafanina del brócoli preparado puede variar mucho dependiendo del modo de cultivo, las circunstancias ambientales u otros factores, vale la pena mencionar que **el tipo de preparación de éste es de suma importancia.**

Posee propiedades anticancerígenas. Ello es debido a uno de los componentes más abundantes en este alimento que es el sulforafano, una aglicona (IUPAC, 1997) que se produce tras la descomposición del glucósido glucorafanina, también conocido como sulforafano glucosi-

molato (SGS). En el el contenido más alto en SGS (forma estable) se encuentra en los brotes tiernos de 3 días. Los brotes necesitan ser bien masticados para liberar la enzima mirosinasa que activa el sulforafano. **Por las bacterias intestinales, también puede activarse una pequeña cantidad de sulforafano: los glucosinolatos de las crucíferas son parcialmente transformados en isotiocyanatos —incluido el sulforafano— porque varias especies de bacterias del colon generan también mirosinasa.**

Capacidad antioncológica

SGS se considera un potente inductor de la detoxificación de sustancias potencialmente carcinogénicas debido, entre otros mecanismos, a que aumenta su solubilidad, lo cual facilita su excreción. Además, posee una muy significativa acción. **Varios estudios han demostrado que el sulforafano glicosilado produce un estímulo de las enzimas de Fase II de detoxificación: Glutación S-transferasa (GSTMI) y NADH quinona oxidoreductasa (NQO1), tras una fase I que inhibe enzimas como la P450, ayudando así a evitar que las células pulmonares cargadas de toxinas se transformen en cancerosas, activándose la vía de señalización del Nrf2 que potencia la actividad antioxidante protegiendo a las células pulmonares del estrés oxidativo causado por diversas sustancias carcinogénicas.** Ayuda también a producir péptidos que permiten reparar las proteínas celulares dañadas de vital importancia. (James D et al, 2012).

Las acciones demostradas han sido: apoyo de los procesos enzimáticos a los que se ven sometidos los xenobióticos en el organismo tendentes a su eliminación y neutralización (enzimas de fase I y Fase II); inducción de apoptosis de células precancerosas; bloqueo de la angiogénesis; acción antioxidante e inhibición de la producción de citoquinas de efecto inflamatorio (Ritz SA et al, 2007). **Siendo antiangiogénico dificulta el desarrollo de los tumores.**

Las llamadas HDACi —inhibidoras de las HDACs— puestas en evidencia en 2009 por Frew AJ et al, del Peter MacCallum Cancer Centre de Melbourne (Australia) parecen ayudar a modular el sistema inmunitario, siendo el sulforafano un inhibidor de ellas. **Es gracias al conjunto de estos mecanismos por lo que el sulforafano (SFR) puede ejercer un efecto quimiopreventivo.**

A estos efectos, Las investigaciones de las propiedades quimiopreventivas del sulforafano se han enfocado principalmente en su capacidad para inhibir la histona deacetilasa (HDAC) que se asocia con la alteración de niveles de la transcripción en muchos genes, en su activación y desactivación. **El sulforafano corrige las vías genómicas de acetilación aberrantes** (Dashwood RH, Ho E, 2007; 2009). Aseveran que la simple ingesta de 68 gramos de germinados de brócoli inhibieron la actividad del HDAC en células mononucleares de la sangre en apenas 5 horas. **Lo que según esos investigadores inciden es que uno de los mecanismos protectores del sulforafano es resultado de los cambios epigenéticos asociados a la inhibición de la actividad de estas Histonas Deacetilasas que activan genes que a su vez activan células como las de cáncer de próstata y colorrectal.**

Hoy se sabe que además del sulforafano hay otras sustancias que actúan como inhibidores de las (HDACs): el ácido lipoico, la biotina, los butiratos y los compuestos órgano sulfurados del ajo. Solo que el sulforafano además de silenciar ciertos genes de las células cancerosas activa los mismos genes en células sanas.

Previene entre otros, contra el cáncer de estómago, colorrectal, próstata, mama, hígado e incluso disminuyen los cánceres producidos por el humo del tabaco como el cáncer de boca o el de pulmón (Shapiro TA et al, 1998; Kirsh VA et al, 2007; Clarke JD et al, 2008; Wong CP et al, 2008; Abdulah R et al, 2009; Li YY et al, 2010). Respecto a la prevención del cáncer de pulmón, citemos los estudios que apuntan sólidamente al potencial quimiopreventivo del sulforafano. Este cáncer de gran incidencia, tienen como causa principal el tabaquismo, aunque no la única, ya que la propia OMS concluyó en un informe de 2012 que el humo de los motores diésel causa también este cáncer y posiblemente el de vejiga, elevando su peligrosidad al primer nivel. Un estudio específico sobre el cáncer de pulmón, se realizó para evaluar el potencial citoprotector de la administración de sulforafano frente al estrés oxidativo, que influye en el inicio y posterior desarrollo de carcinogénesis causada por el benzopireno. En el estudio se administró Sulforafano (SFR) en las fases de pre y post iniciación de la carcinogénesis a ratones albinos. **El resultado obtenido fue que el SGS disminuye de forma muy significativa los efectos dañinos del benzopireno, previene la formación de membranas permeables y reduce la acción de los carcinógenos asociados a cambios morfológicos en el tejido pulmonar** (Priya

DK et al, 2011). El epitelio pulmonar responde al estrés oxidativo mediado por el humo de cigarrillo a través de la activación de vías dependientes de la NRF2, dando lugar a un incremento en la expresión de enzimas antioxidantes y citoprotectoras, proporcionando así una respuesta protectora contra la lesión pulmonar. Los resultados de un estudio realizado en línea celular BEAS-2B de epitelio bronquial humano, indican que la activación de las vías de NRF2 con SFRN inhiben la producción de quimiocinas inducida por el humo del tabaco en las células epiteliales humanas (Starrett W et al, 2011). Asimismo, se ha demostrado que la administración de sulforafano inhibió la tumorigénesis en ratones A/J (de cepas blancas), a los que se provocó adenomas de pulmón mediante tratamiento con carcinógenos del tabaco (Conaway CC et al, 2005). También se demostró, en un estudio aparte, la actividad para reducir el crecimiento celular e inducir la apoptosis de células de división rápida en líneas celulares de pulmón humano A549 transfectadas con c-Jun, lo que apoya el potencial quimiopreventivo y terapéutico de estos agentes en el tratamiento del cáncer pulmonar humano.

El sulforafano no solo posee esta acción anticancerígena sino que además mejora sensiblemente el tejido pulmonar dañado, dato este de gran interés porque resulta útil también en las enfermedades pulmonares, como la bronquitis crónica, EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), enfisemas,... En todas ellas hay daño celular que podría llegar a malignizarse. **Se destaca en consecuencia que el sulforafano auna sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, no solo quimiopreventivas sino reparadoras y protectoras en estos estados previos.**

En otros cánceres, Fowke, JH et al, 2000 evidenciaron como el consumo de crucíferas provee al organismo de sulforafano y otros derivados de glucosinolatos, que protegen del cáncer mamario. También, en experimentación en ratones, Kanematsu S et al, en 2011, publicaron sobre cáncer de mama en *Oncology Reports*, como al darles una dosis de sulforafano equivalentes a 50 mg por kilo de peso, no solo inducía la apoptosis de las células tumorales mamarias (con reducciones de hasta el 75% de la masa tumoral) sino que además inhibía las metástasis en los nódulos linfáticos.

En adenocarcinoma colónico (Mastrangelo L et al, en 2008), evidenciaron cómo el sulforafano actúa bloqueando la progresión del carcinoma, al actuar como antagonista de los receptores celulares 5HT de serotonina, provocando una disminución de los receptores de neurotransmisores serotoninérgicos de una manera dependiente de la dosis.

El sulforafano induce también el bloqueo del metabolismo celular y la apoptosis selectiva de células leucémicas. Koramit Suppipat et al, en 2012, compararon células sanas con células leucémicas y linfoblastos procedentes de pacientes pediátricos de leucemia linfoblástica aguda en un medio de cultivo rico en extracto de sulforafano y observaron que las células tumorales morían mientras las sanas no resultaban afectadas.

En 2012 apareció en “Molecular Carcinogenesis” un trabajo publicado por investigadores del National Institute of Cancer Research de Taiwán donde se demuestra **la capacidad del sulforafano para inactivar el virus de Epstein-Barr (EBV) en la región nasofaríngea; probablemente por su efecto inhibidor sobre la HDAC, impidiendo el ciclo de reactivación del virus.** Algo importante porque la mayoría de los expertos relacionan la mayor parte de los carcinomas nasofaríngeos con ese virus. También otros virus han sido inactivados por el sulforafano, demostrando su poder antivirial. Así, Haristoy X et al, en 2003, publicaron como esta sustancia era **capaz de eliminar el Helicobacter pylori.** Para ello injertaron tejido gástrico infectado en ratones a los que posteriormente administraron durante 5 días una dosis diaria de 1,3 mg de sulforafano observando al cabo de ese tiempo la total eliminación de la bacteria en 8 de los 11 injertos.

Otras propiedades del Brócoli

Consumir brócoli estimula la actividad del hígado purificando la sangre de toxina que repercute en la salud total del organismo. Esta mejora se manifiesta exteriormente en la piel, comportándose como anticelulítico. **Este alimento tiene un gran grado de alcalinidad. Los alimentos alcalinos equilibran el PH de la sangre, estimulando la producción de glutatión, elevando la inmunidad y mejorando la defensa frente a las enfermedades. Es antiinflamatorio. La luteína que contiene protege al ojo de las enfermedades degenerativas como las cataratas y otras dolencias de la visión relacionadas con la edad. Es cardiosaludable gracias a su alto contenido en potasio y su bajo contenido en grasa. Además es bueno para incluir en las dietas, por la fibra que contiene y su efecto saciante. Al ser rico en ácido fólico es bueno para**

prevenir malformaciones en el feto, ayudando a la correcta absorción del hierro. Mantiene un buen estado mental y emocional. Además de todo lo citado anteriormente, la suplementación con SFN (sulforafano) reduce drásticamente la expresión de miostatina, un factor de crecimiento encargada de limitar la ganancia muscular. También parece tener un efecto protector sobre la musculatura, atenuando el daño muscular inducido por el ejercicio. La miostatina es un miembro de la superfamilia de proteínas TGF-beta.

Las sustancias presentes en el brócoli al inhibir las HDACs pueden también actuar favorablemente ante otras enfermedades degenerativas como las cardiovasculares y neurodegenerativas:

Sulforafano en la Neuropatía Diabética

En diabetes (Guerini de Souza C et al, 2012), en experimentación animal en ratas, evidenciaron que el sulforafano es eficaz en diabetes. En 2011, Negi G et al, demostraron en ratones como las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes del sulforafano contrarrestan los daños neuronales provocados por el exceso de glucosa en sangre que genera moléculas de oxígeno reactivo y daños inflamatorios. Mejoró la conducción nerviosa y el flujo de sangre a los nervios, disminuyendo el dolor. Así mismo demostraron como el sulforafano aumenta la expresión del Nrf2 en su función antioxidante a la vez que parece deducirse una inhibición de la expresión del factor Nf-kB, de la COX-2, del TNF-alfa y de la IL-6 como explicación de este efecto antiinflamatorio, **reduciéndose el daño de la neuropatía diabética.**

El Sulforafano y los Accidentes Cardiovasculares

En ensayos “in vitro” e “in vivo” Jayakumar T et al, en 2013, constataron que el sulforafano inhibe la agregación plaquetaria mediante el bloqueo de varias señales intracelulares. También en este mismo año, Chuang Wen-Ying et al, confirmaron que el sulforafano inhibe la agregación plaquetaria por su acción agonista sobre varios receptores celulares que **bloquean la señal proagregante de las plaquetas evitándose así la formación de trombos.**

El Sulforafano y el Sistema Nervioso

En algunos estudios, como los de Shirai et al, 2012, de la Universidad de Chiba, evidenciaron en trabajos con modelos murinos, que el sulforafano tiene actividad antipsicótica, por lo que deduce que cabe suponer una acción similar en los casos de esquizofrenia humana. Y es igualmente útil en el caso de Parkinson. Tarozzi A et al, en 2008, comprobaron in vitro con células de neuroblastoma, que el sulforafano incrementó en ellas los niveles de glutatión. Concluyen que esta sustancia ayuda a prevenir la enfermedad. **Se ha demostrado que el sulforafano tiene un efecto neuroprotector cuando la medula espinal ha resultado dañada.** Benedict AL et al, 2012, constataron que al administrar sulforafano a ratones con lesiones traumáticas de la medula espinal, mejoraron sensiblemente varios parámetros relacionados con la inflamación y la liberación de citoquinas neurotóxicas y oxidantes que afectan al tejido neuronal post-trauma. Efectos similares habían sido ya apuntados en otro estudio al investigar los efectos del sulforafano en el trauma cerebral provocado en ratones. **Se constató que al ingerirlo, antes de que transcurra una hora desde el trauma, logra disminuir el edema cerebral y mejoran varios parámetros cognitivos** (Dash PK et al, 2009).

Sulforafano y Artritis

La artritis es una enfermedad inflamatoria considerada autoinmune que se caracteriza por la rápida proliferación de sinoviocitos en la membrana sinovial que se inflama y termina destruyendo el cartílago articular debido al estrés oxidativo. **El sulforafano produce un aumento en la actividad de las enzimas antioxidantes que combaten la inflamación y por lo tanto promueve una respuesta inflamatoria saludable. El sulforafano induce la vía NRF-2 y provoca la liberación de antioxidantes y desintoxicantes llamados enzimas de fase 2.** Estas enzimas mantienen un equilibrio celular redox mediante la inactivación y excreción de sustancias potencialmente peligrosas (Wu Y et al, 2013). El sulforafano protege la vía del Nrf2 en los sinoviocitos normales a la vez que induce la apoptosis de los inflamados (células sinoviales “in vitro”, Fragoulis A et al, 2012).

Aunque algunos estudios muestran un beneficio antiinflamatorio adicional de sulforafano independiente de la vía de NRF-2, el principal mecanismo responsable de amortiguación de

la vía inflamatoria se produce a través de la inhibición del factor kappa potenciador nuclear de las células B activadas (NF- κ B) (Davidson et al, 2013). **En otro estudio, los investigadores encontraron que el sulforafano inhibe la hiperplasia sinovial, la proliferación de células T y la producción de las citoquinas inflamatorias IL-17 y TNF-alfa. Encontraron que el sulforafano bloquea la inflamación en el nivel de NF- κ B en un modelo de cartílago bovino, en un modelo murino de la osteoartritis, así como en otros modelos animales.** La inhibición de la vía de NF- κ B por sulforafano se ha demostrado que impide la síntesis de la prostaglandina E2 (PGE2), regulándose así a la baja la cascada de citoquinas inflamatorias, incluyendo la interleucina-1B (IL-1B), la interleucina-17 (IL-17) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (Zhou J et al, 2012). Utilizando microesferas PLGA (esferas biodegradables de liberación controlada elaboradas con un polímero que contenían sulforafano) fueron inyectadas en las articulaciones de ratones artríticos. Los investigadores lograron la inhibición de la expresión de diversas proteínas proinflamatorias como la COX-2, con sensible disminución de la inflamación articular (Janssen M et al, 2014).

El objetivo de las estrategias terapéuticas actuales, tanto para la artritis reumatoide y la osteoartritis es bloquear la liberación desencadenada-NF- κ B de prostaglandinas inflamatorias (PGE2) y citoquinas (IL-1B) El sulforafano ofrece una alternativa a los AINE para suprimir la inflamación y evita el riesgo de los posibles efectos secundarios que amenazan la vida por el uso crónico de AINE como sangrado gastrointestinal y daño renal.

Sulforafano y Protección renal

En experimentación animal, Cui W et al, en 2012, publica un trabajo en el que en ratones con nefropatía diabética, a los que se les dio durante 3 meses una dosis diaria de 0,5 mg de sulforafano por kilo de peso **lograron una sensible mejoría renal con optimización del ratio albumina/creatinina y disminución de la fibrosis.** Los autores explicaron que la mejoría se debió a una disminución de la inflamación y del estrés oxidativo por la vía de la activación del Nrf2. En otra publicación en PLOS ONE, Chung SD et al, 2012, dan a conocer que el sulforafano protege del daño renal provocado por las obstrucciones de la uretra. Guerrero-Beltrán CE et al, en 2010, publicaron que el sulforafano disminuye el daño renal al que da lugar el tratamiento quimioterapéutico con el tóxico cisplatino. El sulforafano protege del estrés oxidativo (Guerrero-Beltrán CE et al, 2012).

Sulforafano y Asma

El sulforafano del brécol también podría proteger a los asmáticos. Riedl MA et al, administraron a 65 voluntarios brotes de brécol —en distinta cantidad— observándose un notable incremento de enzimas antioxidantes en la mucosa nasal de aquellos que ingirieron más de 100 gramos. **Concluyen que la acción antioxidante y antiinflamatoria del sulforafano por la vía de la expresión de las enzimas de la Fase II se refleja sobre la mucosa nasal y podría ser de gran alivio para las personas que sufren de asma, rinitis crónica u otras afecciones relacionadas con la inflamación de las mucosas respiratorias** (Riedl MA et al, 2009).

Sulforafano y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

El sulforafano ayuda asimismo a restablecer el desequilibrio antioxidante en el tejido pulmonar. En un estudio dirigido por Shyam Biswal en la Johns Hopkins School of Public Health de Baltimore (EE.UU.), los investigadores analizaron muestras de tejido pulmonar de fumadores y ex fumadores con y sin EPOC y luego las compararon con tejido sano comprobando que las procedentes de quienes tenían EPOC estaban significativamente deterioradas, porque la concentración de antioxidantes antiinflamatorios generados por la proteína NRF2 para proteger el pulmón era deficiente. El sulforafano activando esta proteína genera gran cantidad de antioxidantes (Deepti Malhotra et al, 2008).

Variables a considerar que influyen en los niveles del sulforafano. ¿Cómo tomarlo?

Una alimentación variada rica en verduras y hortalizas como la dieta mediterránea es un hábito saludable con efecto quimiopreventivo. Sin embargo, resulta difícil aportar con la dieta la cantidad de sulforafano glucosinolato que se ha demostrado eficaz en los estudios. Esto es debido principalmente a la variabilidad de contenido en los brócolis que llegan al mercado por la variación del contenido entre diferentes variedades y a la mayor o menor degradación que su-

fren por el tiempo transcurrido desde la recogida y los golpes del transporte; asimismo los métodos de cocción suponen también una pérdida de contenido de SGS. **Se calcula que sería preciso comer una media de medio kilo diario de brócoli para obtener la cantidad requerida de sulforafano glucosinolato. Mejor comerlo crudo, masticándolo bien, o al vapor mejor que de otras formas. En el brócoli el contenido más alto en SGS (forma estable) se encuentra en los brotes tiernos de 3 días.** Esta sustancia se considera un potente inductor de la detoxificación de sustancias potencialmente carcinogénicas debido, entre otros mecanismos, a que aumenta su solubilidad, lo cual facilita su excreción. Además, posee una muy significativa acción barredora de las especies reactivas de oxígeno. **Una cantidad adecuada se puede conseguir mediante la suplementación con complementos alimenticios concentrados en sulforafano glucosinolato.** Sin embargo, estos complementos deben asegurar la estabilidad y biodisponibilidad del producto, para que este pueda convertirse en el organismo en la aglicona activa (sulforafano). **Al realizarse la hidrólisis en medio alcalina, no deben de tomarse los complementos con zumos u otros alimentos ácidos. Se aconseja tomar con agua o con alimentos alcalinos.** Hay que recordar que un complemento alimenticio debe suplementar pero no sustituir nunca una dieta equilibrada. Existen diferencias individuales en el metabolismo que hace que algunas personas eliminen muy rápidamente el sulforafano acortando el tiempo mínimo necesario para que expresen su actividad antioxidante y antiinflamatoria. A ello habría que añadir que no todas las flores de brécol contienen cantidades significativas de sulforafano pues la riqueza de los mismos depende de las condiciones fisicoclimáticas de su cultivo, **habiéndose observado variaciones de hasta un 200% entre las plantas disponibles en el mercado.** Y también varía mucho según el tiempo transcurrido desde su recolección. **Transcurridos tres días, el contenido de sulforafano puede reducirse hasta un 80%. Pero tal vez quizás el principal motivo sea el que los estudios epidemiológicos se basan en el consumo de crucíferas en general sin distinguir si son brócolis u otros tipos de crucíferas.** Y esto es de vital importancia ya que el contenido de sulforafano es muy bajo en las coles en comparación con el brócoli. De ahí, por ejemplo, que no tengan sentido los estudios que comparan los efectos del consumo de berros entre fumadores y la incidencia de cáncer de pulmón dado que el contenido de sulforafano en los berros es casi nulo.

▶ **Las diapositivas nº 214 y 215,** sintetizan básicamente lo dicho, respecto a los cuidados en la obtención de los suplementos de Brócoli, (SGS), sus propiedades e indicaciones.

Indol-3-carbinol (I-3-C)

Es un producto derivado de la glucobrasicina glucosinolato también conocido como indol-3 glucosinolato. Los glucosinolatos se encuentran principalmente en los vegetales crucíferos (brócoli, col, col de Bruselas, coliflor, col rizada, nabos, etc.).

Al haber descrito ya los aspectos generales del Brócoli y del glucosinolato glucorafanina que se descompone en el sulforafano, nos limitaremos únicamente a describir algunos aspectos en los que no hayamos incidido, aunque las propiedades e indicaciones para la salud son muy similares. El propio I-3-C no es activo. Cuando el I-3-C entra en contacto con el ácido gástrico se convierte en sus metabolitos activos, el diindolimetano y el indolilcarbazol. Por eso, el I-3-C administrado parenteralmente no produce metabolitos activos.

En la actualidad, sabemos que el I-3-C puede modular el metabolismo de los estrógenos. También puede tener efectos antiaterogénicos, antioxidantes y anticancerígenos. El I-3-C puede estimular a las enzimas naturales desintoxicantes de nuestro cuerpo. Se ha demostrado que los metabolitos estrogénicos 16 alfa-hidroxiestrone y 4-hidroxiestrone son cancerígenos y se cree que son responsables de los posibles efectos cancerígenos del estrógeno. Por otro lado, se ha descubierto que el metabolito estrogénico 2-hidroxiestrone es protectora contra varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama. **Se ha demostrado que el I-3-C aumenta la relación de 2-hidroxiestrone a 16 alfa-hidroxiestrones y también inhibe la 4-hidroxilación del estradiol. Ello tiene acción protectora contra varios tipos de cáncer.** Tiene una citotoxicidad selectiva contra una línea celular de tumores de mama.

Las últimas tendencias en la investigación nutricional y oncológica están examinando cómo ciertos compuestos fitoterapéuticos afectan a los genes, utilizando microarreglos de ADN. Los microarreglos para el I-3-C muestran que esta sustancia natural ejerce un potente efecto en los genes relacionados con el cáncer. **Entre otras cosas, estas sustancias activan los genes tumorales supresores a otros genes, que destruyen a las células cancerosas y a los genes que nos desintoxican de agentes químicos.** También el I-3-C suprime genes que capacitan a las células

cancerosas a comunicarse con otras células. Esta capacidad para entrar en las células cancerosas y activar o desactivar genes es una poderosa arma contra el crecimiento del cáncer. **Otra propiedad sobresaliente, común para el Indol-3-Carbinol y el sulforafano es la de neutralizar las sustancias cancerígenas protegiendo el ADN de daños químicos y reduciendo así el riesgo de desarrollar un cáncer relacionado con estas fuentes de contaminación. Favorece la apoptosis de las células cancerígenas y la angiogénesis. Esta habilidad para ejercer estos efectos sin alguna toxicidad los convierte en unos agentes quimiopreventivos extremadamente deseables.**

Entre sus indicaciones, el I-3-C se usa para la **prevención y tratamiento del cáncer de mama, cáncer de colon, próstata y otros tipos de cáncer. También se usa oralmente para fibromialgia, papilomatosis laríngea, displasia cervical-neoplasia intraepitelial.** El indol-3-carbinol durante 12 semanas, causa una regresión completa de la neoplasia intraepitelial cervical en el 55% de las pacientes con estado II y III de la NIC. **Y es útil en varias enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, enfermedad renal autoinmune, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética.** Equilibrador de los niveles hormonales facilitando la conversión de los estrógenos en conjugados estrogénicos que se eliminan del organismo. Actúa como fitoestrógenos con una acción protectora contra el desarrollo de cánceres hormono-dependientes. Desintoxicante intestinal y hepático.

Ambos: el Indol-3-Carbinol y el sulforafano se hallan especialmente indicados en los tipos siguientes de cáncer: Cáncer de pulmón, neutralizando parcialmente las nitrosaminas (compuestos cancerígenos) presentes en el humo de cigarrillo. **Cánceres “hormonales”** como el cáncer de mama y de endometrio, oponiéndose a los estrógenos y bloqueando así su avance. **Cáncer de estómago,** activando enzimas antioxidantes a nivel de la mucosa gástrica, protegiéndola así de los daños que podría causar la bacteria *H. Pylori* en su ADN. **Apoyo en el sistema inmunológico para ciertos cánceres como el melanoma, ovarios, páncreas.** El Indol-3-Carbinol se distingue también por su acción contra la quimioresistencia del organismo, reduciendo así las sesiones de quimioterapia. Inhibe enzimas como CDK6, que tienen efectos mutagénicos. Dichas enzimas aparecen elevadas en los tumores mamarios y en los gliomas (tumores cerebrales). **Previene y trata las metástasis óseas del cáncer de mama. Infecciones bacterianas por gérmenes gram positivos y resistentes a los antibióticos. Efectos antiaterogénicos. Es eficaz contra el *Candida albicans*.**

Resveratrol y Sirtuinas

El consumo de polifenoles provenientes de varias plantas y frutas se ha relacionado con actividades quimiopreventivas, tal como ocurre con el **resveratrol (RSV)**, el cual es un compuesto presente en el vino, relacionado con la paradoja francesa, que consiste en la disminución de enfermedades cardiovasculares asociado al consumo de vino tinto en esta población (Vidavalur R et al, 2006). **Así mismo, asociado a ésta actividad quimiopreventiva se ha reportado su potencial uso en diversos tipos de cánceres y también como molécula anti envejecimiento que estimula la vía de las Sirtuinas** (Haigis MC et al, 2006). **Así mismo, esta vía es estimulada también por la restricción calórica y el ejercicio** (Sinclair DA et al, 2005). **Otro uso es el de disminuir los efectos secundarios producidos por la inclusión de tejidos sanos en los volúmenes de tratamiento radioterapéutico (radioprotección). Uno de los compuestos más biactivos en este aspecto es el resveratrol (RSV).** Estos compuestos se administran previamente o al mismo tiempo que ocurre la radioterapia, previo al daño del ADN por los radicales hidroxilo que se generan (Citrin D et al, 2010). **Además de capturar radicales libres reduciendo el daño oxidativo para reparar el ADN, ejercen una actividad inmunomoduladora** (Upadhyay SN et al, 2005). Los radiosensibilizadores, así definidos son sustancias que incrementan la sensibilidad a la radiación de las células en la ausencia de citotoxicidad significativa (McGinn CJ et al, 1996). Existen formas especiales de radiosensibilizadores que actúan como fotosensibilizadores, compuestos químicos excitados por luz visible o la frecuencia del infrarrojo cercano, generando así un singlete de oxígeno que provoca la destrucción de las células tumorales (Efferth T et al, 2011). La explotación exitosa de radioprotectores y radiosensibilizadores depende del efecto selectivo en células sanas y células tumorales respectivamente (Advisory Group Meeting 1997).

Los fitoquímicos presentes en frutas, vegetales y granos, entre otros, con actividad biológica, han sido relacionados con la reducción del riesgo de padecer enfermedades crónicas (Liu RH et al, 2004). **Además, en la última década, el uso de fitoquímicos en la radioprotección ha recibido gran atención en la última década (Paul P et al, 2011), debido a que una amplia variedad de fitoquímicos, incluyendo flavonoides, carotenoides y compuestos**

organosulfurados, así como polifenoles, además de ser antioxidantes, previenen el daño causado por radicales libres provenientes de la radiación. Dichas sustancias son capaces de inducir la apoptosis en células cancerosas, por lo que pueden tener un uso potencial como adyuvantes potenciales en la terapia contra el cáncer, protegiendo a las células normales de los efectos agudos y tardíos de los radicales producidos durante el tratamiento (Borek C 2004). En particular, aquellas plantas cuyo efecto radioprotector ha sido demostrado, contienen una gama de compuestos incluyendo antioxidantes, inmunoestimulantes, estimuladores de la proliferación celular, agentes antiinflamatorios y antimicrobianos. **Asimismo, los polifenoles, dentro de los cuales se encuentra el resveratrol, pueden regular el mRNA de enzimas antioxidantes como la catalasa, glutatión transferasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa, contrarrestando el estrés oxidativo inducido por la radiación ionizante** (Arora R et al, 2005; Paul P et al, 2011). Esta acción, puede explicarnos también el efecto radiosensibilizador exhibido por algunos antioxidantes como agentes antitumorales que generan Ros (Hazra B et al, 2012).

Uno de los compuestos bioactivos derivados de plantas más investigado es el **resveratrol, un polifenol estilbeno**. El resveratrol es también una fitoalexina de la vid (moléculas implicadas en una reacción de defensa de la planta) ante la luz Ultravioleta y los hongos (Jeandet et al, 1991). Fue aislado por Takaoka en 1940 (Li F et al, 2012). **Se encuentra de manera natural en frutos secos (cacahuates, nueces), frutas (uvas, fresas, moras, arándanos) y leguminosas** (McMurtrey KD, 2001; Burns J et al, 2002; Dulak J, 2005; Li F et al, 2012). **Se sintetiza en la piel de la uva, y de ella pasa a los vinos tintos** (Jeandet et al, 1991). **Este polifenol suprime la activación de diversos factores que regulan la expresión de varios genes involucrados en la inflamación, citoprotección y carcinogénesis** (Manna SK et al, 2000; Aggarwal BB et al, 2004). Además, suprime diversas proteínas, algunas de las cuales participan en las distintas fases del ciclo celular (Yu L et al, 2003). **Después que un estudio epidemiológico pusiera en evidencia una reducción del 21% en la mortalidad por cáncer entre una población de bebedores moderados de vino** (Renaud et al, 1998), numerosos trabajos experimentales han concluido en favor de un papel quimiopreventivo frente al cáncer de sus polifenoles, en particular del resveratrol (Surh et al, 1999; Tomera et al, 1999; Fremont et al, 2000). **Se ha descrito también que el resveratrol ejerce un efecto antiproliferativo sobre células de cáncer de colon** (Schneider et al, 2000). **Por consiguiente, el resveratrol es un antagonista de las dioxinas, moléculas bastante conocidas, responsables de efectos deletéreos sobre la salud, principalmente del cáncer** (Cesper et al, 1999). **Se ha descrito que ciertos derivados del resveratrol, como la viniferina (dímero de resveratrol) poseen igualmente propiedades antitumorales sobre numerosos modelos celulares** (Ohyama et al, 1999). Se ha demostrado que el trans-resveratrol inhibe la proliferación de los miofibroblastos hepáticos humanos en cultivo (Godichaud et al, 2000), implicados en la progresión del cáncer al nivel de este órgano. Tales resultados convergentes sobre dos tipos de células hepáticas (epiteliales y fibroblásticas) refuerzan la hipótesis de un **efecto preventivo del resveratrol frente al cáncer hepático** (Delmas et al, 2000). El resveratrol también se comporta como inhibidor de la NO sintasa inducible, un enzima implicado en un proceso de iniciación tumoral (Chang et al, 2000). **Hay investigaciones que señalan que el RSV puede actuar como anti-iniciador, antipromotor y antiprogresor del cáncer. Al mismo tiempo, puede actuar como radiosensibilizador bloqueando vías que provoquen la resistencia a la radiación** (Baxter RA, 2008). Estudios recientes sugieren que el uso de RSV en combinación con fármacos, radiación ionizante o citocinas, puede resultar especialmente adecuado para la sensibilización e inducción de la apoptosis. Al mismo tiempo, un pretratamiento con RSV previo a la radiación ionizante radiosensibiliza líneas celulares tumorales, dependiendo de la dosis, alterando tanto la progresión del ciclo celular de la fase S, como al bloquear la división celular y la respuesta citotóxica a la radiación ionizante, lo que explicaría la habilidad recientemente atribuida de mejorar la apoptosis inducida por radiación a altas concentraciones de RSV (Delmas D et al, 2006). **Varias investigaciones han sugerido que RSV puede suprimir la proliferación de distintos cánceres, como el cáncer de tiroides, por el incremento celular de p53 con la fosforilación del residuo de serina de dicha proteína y del mRNA de c-fos, c-Jun, y p21** (Schubert R et al, 1997). **Otra investigación reportó que RSV inhibió el crecimiento celular y la síntesis de ADN del carcinoma escamoso oral humano SCC-25** (Elattar et al, 1999; 1999). Además, combinando RSV con quercetina, da lugar a un incremento gradual y significativo de los efectos inhibitorios de ambos compuestos. Induce la apoptosis celular y la reparación del material genético. También se ha demostrado que el RSV impide de manera irreversible el crecimiento celular del epitelio gingival por inhibición de la

síntesis del ADN (Aggarwal BB et al, 2004). **El Resveratrol además tiene otras propiedades: es antiagregante, antiinflamatorio, disminuye la resistencia insulínica, con efectos vasodilatadores. Util en enfermedades renales, cardiovasculares** (a través de la producción de óxido nítrico, de la baja regulación de péptidos vasoactivos, de descensos de la lipoproteína de baja densidad oxidada e inhibición de la ciclooxigenasa). **Util en hipercolesterolemia** (Aumenta el colesterol HDL, reduciendo la oxidación del LDL), **ateroesclerosis** (disminuye la adhesión de moléculas monocitarias y endoteliales como del propio colesterol LDL al endotelio evitando el progreso de la placa de ateroma); del sistema nervioso (**posibles beneficios en la enfermedad de Alzheimer mediante la ruptura de beta-amiloide y efectos directos en los tejidos neuronales**); **efectos antimicrobianos y antivirales: herpes tipos 1 y 2 (herpes genital) deteniendo la infección en la mayoría de los casos** (Baxter RA, 2008); **hígado graso** (actuando sobre moléculas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral), **antienvejecimiento (por activación de las sirtuínas, implicadas también en la restricción calórica)**... La habilidad antioxidante del resveratrol es conocida por su potencia y eficacia. Y es mucho mayor que la de las vitaminas C o E. Un estudio demostró que el resveratrol es un 95% eficiente en la prevención de la peroxidación lipídica frente al 65% de la vitamina E o el 37% de la vitamina C. **La aplicación tópica del resveratrol protege contra los rayos UVB e inhibe el estrés oxidativo que producen**, según diversos estudios publicados (Moammir Aziz et al, 2005; Afaq F et al, 2006); **efectos antimicrobianos. Por la activación de las sirtuínas, está implicado en el efecto de la restricción calórica-longevidad.**

Siempre se ha investigado para encontrar la fuente de la juventud. De hecho, en los últimos años, el principal compuesto sobre el que se ha centrado el estudio para demostrar su papel en el retraso del envejecimiento ha sido el Resveratrol.

Estudios epidemiológicos y experimentales han mostrado una correlación entre el consumo moderado de vino y la prevención de los accidentes cardiovasculares (St Leger AS et al, 1979). **En este proceso, el resveratrol tendría, por sus propiedades antitrombóticas, un papel inhibitorio de la agregación plaquetaria** (Chung et al, 1992) o de antioxidante de lipoproteínas y pared vascular (Siemann et al, 1992). Y aunque desde hace tiempo se sabía de estas propiedades cardiovasculares protectoras de una moderada ingestión de vino tinto, hasta años más tarde no se había profundizado en la investigación del resveratrol en la esperanza de vida. Fue David Sinclair, biólogo molecular y genetista, el descubridor de los efectos contra el envejecimiento de un componente del vino tinto llamado resveratrol (Sinclair DA, 2005). Sus investigaciones demostraron que es posible ralentizar el envejecimiento gracias a ésta molécula. **Las células se van deteriorando debido a una serie de factores que causan el estrés ambiental, lo cual provoca inflamación en la célula y el mal funcionamiento en la fase de mitosis de la misma, que cada vez hace la división de manera más rápida y olvida reparar el ADN, produciéndose así un envejecimiento acelerado de la célula.**

Desde el siglo pasado se conocía que la manera de ralentizar el proceso de envejecimiento es llevar a cabo una dieta hipocalórica. De esta manera se activa el gen de la longevidad de la célula, el SIRT1, que hace más lento el ciclo celular, reduciendo la proliferación de la célula y dejando tiempo para que ésta repare el ADN. **La molécula de resveratrol, produce el mismo efecto que la restricción calórica creando en la célula una falsa impresión que hace que se active el gen de la longevidad.** Recordemos que el resveratrol es una fitoalexina (polifenol) de origen natural presente en la cáscara de uvas rojas, frambuesas, moras, ciruelas, manises, arándanos y las raíces y tallos del Knotweed japonés (*Polygonum Cuspidatum*), una planta medicinal originaria de China y Japón.

Este polifenol contribuye a nuestra salud, dado que tiene efectos beneficiosos en el sistema cardiovascular, ya que reduce la tasa de colesterol y el nivel de los triglicéridos, inhibe la agregación plaquetaria, induce un efecto vasodilatador en el sistema arterial y actúa sobre la insuficiencia venosa que provoca la formación de varices.

Respecto al envejecimiento, el resveratrol incrementa también la actividad de enzimas antioxidantes endógenas encargadas de prevenir el envejecimiento. Gracias a su modulación de la actividad de las Sirtuínas y sus efectos sobre la restricción calórica, se logra incrementar la esperanza de vida y retrasar la aparición de trastornos relacionados con el envejecimiento. El resveratrol mejora la salud en los tejidos y en cada uno de los órganos por separado. En el caso de la arteria aorta en concreto, un vaso sanguíneo que pierde elasticidad por el depósito de grasas y por el paso del tiempo, mantiene durante más tiempo su flexibilidad. También protege frente al daño UVA y la proliferación celular anormal en la piel. El resveratrol es capaz

de formar moléculas complejas y solubles junto con ciertos iones de metal, inactivando estos iones, lo cual bloquea la formación de nuevos radicales libres. Lo cual hace del resveratrol un potente aliado contra el envejecimiento cutáneo. Además, el resveratrol estimula la proliferación de células sanas así como la síntesis de colágeno protegiendo la matriz dérmica de enzimas perjudiciales y mejorando la función de los fibroblastos que generan nuevo colágeno. (Baxter RA, 2008) formula una preparación para el cuidado de la piel, con 17 veces más actividad antioxidante que la idebenona, un compuesto orgánico de la familia de las benzoquinonas; un potente antioxidante, que se ha utilizado también para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer y de enfermedades neuromusculares.

Sirtuínas

Son enzimas capaces de eliminar ciertos grupos químicos de las histonas, unas proteínas presentes en nuestro genoma que son esenciales para la arquitectura y funcionalidad del material genético, de modo que de ese modo se regula la expresión o no de una determinada región genética. Las sirtuínas se descubrieron en la levadura de la cerveza en 1979. Los genes correspondientes se han encontrado en toda la escala de los seres vivos y las sirtuínas constituyen una amplia familia de enzimas. Los humanos poseemos 7, desde la SIRT 1 a la SIRT 7 con localización diversa. La SIRT 2 se encuentra en el citoplasma celular y las SIRT 3, 4 y 5 en las mitocondrias. **Están implicadas en los más importantes procesos celulares y biológicos: supervivencia celular, apoptosis ("suicidio celular"), cáncer, resistencia al estrés, supervivencia placentaria, enfermedades renales, cardíacas, reparación del material genético, replicación del VIH, inflamación, desarrollo, metabolismo energético, sistema nervioso, longevidad. Un 30-40% de restricción calórica, es decir, la menor ingesta de alimentos, produce un incremento de la longevidad. Algunos polifenoles presentes en el vino, frutas, verduras y aceite de oliva (quercetina, resveratrol y similares) eran activadores también de sirtuína.** La SIRT1 está relacionada con la ayuda a la reparación del ADN dañado luchando contra la muerte celular. Posiblemente esos hallazgos sean también la explicación de la conocida como paradoja francesa debido al efecto protector del vino. Se evidenció que las mitocondrias, generadores de la energía celular, son vitales para el mantenimiento de la salud y longevidad de las células y que SIRT3 y SIRT4 tienen un papel clave en la longevidad de la maquinaria que mantiene la vitalidad de la mitocondria y la célula sana, cuando de lo contrario debería morir. **En situaciones mantenidas de restricción calórica disminuye la cantidad de la sirtuína SIRT 1 (una proteína que es capaz de modificar a otras muchas) formándose entonces una molécula llamada NAD+ (un derivado de la vitamina B3) que hace aumentar a su vez a otras sirtuínas, la SIRT3 y SIRT4, atenuándose entonces los programas normales de suicidio celular.** Según Sinclair, 2005: "se ha encontrado los reguladores del envejecimiento". **Este gen aumentaría la longevidad incluso en organismos tan diferentes como hongos, insectos, anélidos y mamíferos.** Según este investigador, el ejercicio físico también podría mediar en estos beneficios junto con la ingestión de alimentos ricos en polifenoles estimuladores de las sirtuínas o del desarrollo de moléculas, como la pequeña SRT501 que incrementa las sirtuínas mitocondriales. **Este estímulo de las sirtuínas también haría disminuir la resistencia insulínica con indicación en la diabetes, y así mismo una disminución de la arterioesclerosis.**

Tras un estudio publicado por el equipo de David Gems en Nature (Burnett C et al, 2011), parece que los efectos de las sirtuínas sobre la longevidad no están tan claros en mamíferos, aunque sí está demostrado que sus efectos ayudan a la protección contra las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Otras investigaciones determinaron que SIRT 1 podría ser el nexo entre los genes de la longevidad y los efectos de la restricción calórica (Chang HC, Guarente L, 2014). **Según otros investigadores la conexión entre la longevidad y la escasez de comida se podía deber a que el proceso evolutivo del envejecimiento estuviera controlado por un programa genético, siendo la escasez de nutrientes la que controlara la actividad de esos mismos genes** (Dominy JE, Puigserver P, 2013). En 2006, Sinclair y el español Rafael de Cobo, publicaron un artículo donde se describían los efectos protectores del resveratrol frente a enfermedades metabólicas y su efecto prolongador de la vida en ratones alimentados con una dieta rica en grasas (Baur JA et al, 2006). Este artículo tuvo gran repercusión mediática y Sinclair comenzó a promocionar la conexión entre el resveratrol del vino, las sirtuínas y el anti-envejecimiento. Estos hallazgos nos muestran que la mejora de la salud general de los mamíferos utilizando moléculas pequeñas es un objetivo alcanzable, y apuntan a nuevos enfoques para el tratamiento de trastornos y enfermedades del envejecimiento relacionados con la obesidad. El resveratrol parecía el agente activador ideal para estos genes, mimetizando la

restricción calórica y logrando establecer el mismo tipo de respuesta sin necesidad de reducir la ingesta de calorías, e incluso administrando una dieta rica en grasas.

Llegados a este punto, las investigaciones científicas parecían apoyar las hipótesis de Sinclair de que un gen como la sirtuína, conservado en los organismos vivos a lo largo de la evolución, era capaz de activarse en respuesta a condiciones desfavorables o de supervivencia (como las inducidas por restricción calórica) a la espera de condiciones más adecuadas, lo que conllevaría a la prolongación de la vida. El resveratrol parecía el agente activador ideal para estos genes, mimetizando la restricción calórica y logrando establecer el mismo tipo de respuesta sin necesidad de reducir la ingesta de calorías. **Sin embargo, el propio Sinclair admitía poco tiempo después que los exitosos logros conseguidos en los ratones era imposible obtenerlos en los humanos, ya que serían necesarios miles de litros de vino diarios para alcanzar las dosis administradas a los ratones. Se centró entonces este investigador en el desarrollo de nuevas moléculas de síntesis que ofrecieran, sobre las sirtuínas, una actividad similar a la del resveratrol. De esta forma nacieron los STACs (compuestos activadores de sirtuínas), bajo las denominaciones SRT501, SRT581, etc. Sin embargo, la FDA norteamericana le prohibió ensayar el efecto de los STACs sobre el envejecimiento en personas, porque no está considerado el envejecimiento como una enfermedad. Por tal motivo, se centraron con las STACs, en el estudio de enfermedades como la diabetes o el cáncer, aunque sin olvidar nunca el factor antienvjecimiento, ya que se continuaba con las investigaciones sobre ratones para ralentizar su envejecimiento a través de los STACs. En 2008, Auwerx J, demostró que el SRT1720 imitaba en pruebas con ratones todos los efectos beneficiosos de una dieta baja en calorías. El fármaco utilizado previno por completo el engorde de los ratones tras varias semanas de dieta rica en grasas, además de evitar que desarrollaran resistencia a la insulina y el daño cardiovascular. Los investigadores encontraron que el SRT1720 amplió significativamente el promedio de vida de los ratones en un 8,8%. La suplementación también disminuyó el peso corporal y el porcentaje de grasa corporal, además, mejoró la función muscular y la coordinación motora durante toda la vida de los animales. La activación de SIRT1 promovía acciones antiinflamatorias y una mejora metabólica global en situaciones de obesidad e intolerancia a la glucosa (Minor RK et al, 2008). Encontraron beneficios para la salud incluyendo la reducción esteatosis hepática, aumento de la sensibilidad a la insulina, la actividad locomotora aumentada y la normalización de los perfiles de expresión de genes y marcadores de inflamación y apoptosis, todo en ausencia de cualquier toxicidad observable. Estos hallazgos indican que el SRT1720 tiene beneficios a largo plazo y demostraron por primera vez la posibilidad de diseñar nuevas moléculas que son seguros y a la vez eficaces para promover la longevidad y la prevención de múltiples enfermedades relacionadas con la edad en los mamíferos. Considerando lo dicho, podía establecerse un nexo común entre estas enfermedades metabólicas y la ralentización del envejecimiento.**

Tras el informe publicado en Nature (Burnett C et al, 2011), ahora se sabe que los efectos de las sirtuínas sobre la longevidad no están tan claros en mamíferos, aunque sí se ha demostrado que sus efectos ayudan a la protección contra las enfermedades relacionadas con el envejecimiento (diabetes, cáncer o neurodegeneración). En otro estudio experimental se ha evidenciado además que las sirtuínas pueden también mejorar la memoria y la capacidad intelectual, algo que podría conducir a nuevos fármacos para la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurológicos (Jun Gao et al, 2010).

Aunque las sirtuínas no alargarán la vida, si se ha demostrado que son claves para la salud y que su campo de investigación no ha hecho más que empezar.

La Diapositiva nº 216, nos recuerda el trípode que estimula la vía de las sirtuínas: **Actividad física, restricción calórica y resveratrol (vino tinto, frutas, verduras, aceite de oliva).** La SIRT 1 está relacionada con la reparación del ADN y propiedades antiaging.

La Diapositiva nº 217, nos recuerda las principales propiedades e indicaciones del Resveratrol. Posee acciones sinérgicas con otros fitoquímicos. El resveratrol también se comporta como inhibidor de la NO sintasa inducible, un enzima implicado en un proceso de iniciación tumoral (Chang et al, 2000).

La Diapositiva nº 218, sintetiza, las acciones y propiedades de las Sirtuínas, en relación a su papel en el incremento de la longevidad.

CAPÍTULO XXI

Fisiopatología del envejecimiento Retardarlo con Sustancias “Antiaging”-III

(Diapositivas nº 219 a 224)

Coenzima Q10 (Ubiquinona)

Una coenzima es una pequeña molécula orgánica que se une a una enzima (proteína que ayuda a que las reacciones químicas ocurran con mayor rapidez) y que es esencial para su actividad. Hay varios tipos de coenzimas, cada una con funciones específicas. La mayor parte de las coenzimas derivan de las vitaminas y cada tipo de coenzima tiene una función bioquímica concreta, por lo tanto, las coenzimas son la forma activa de las vitaminas (acción coenzimática). Una de estas coenzimas es la Coenzima Q10. **La Coenzima Q10 es un nutriente que se ha descrito como una sustancia con propiedades similares a una vitamina, de hecho, se la denomina por expertos en nutrición, como vitamina 10.** La Coenzima Q10 está presente en todos los seres vivos y es un nutriente necesario para nutrir las células y obtener energía, ya que ayuda a convertir el alimento en energía. **El organismo mantiene una reserva de dos formas de CoQ10: la forma oxidada, Ubiquinona y la forma reducida, con capacidad antioxidante, denominada Ubiquinol.** Para que sea utilizada en la producción de energía a nivel celular, el organismo debe de convertirla en Ubiquinol. Esta capacidad de transformación disminuye con la edad (a partir de los 40 años).

Dos factores principales llevan a una deficiencia de CoQ₁₀: biosíntesis reducida, y el aumento de la utilización por el cuerpo. La biosíntesis es la principal fuente de CoQ₁₀. La biosíntesis requiere al menos 12 genes, y mutaciones en muchos de ellos causa deficiencia de CoQ10. Estos niveles de CoQ₁₀ también pueden ser afectados por otros defectos genéticos (tales como mutaciones del ADN mitocondrial, ETFDH, APTX, FXN, y BRAF, genes que no están directamente relacionados con el proceso de la biosíntesis de CoQ10). **La presencia de enfermedades como la diabetes, cáncer y la toma de algunos medicamentos como las estatinas, aspirina, beta-bloqueantes, antidepresivos, ansiolíticos llevan también a una reducción en la biosíntesis** (Montero R et al, 2008; Trevisson E et al, 2011).

Presente en todas las células del cuerpo humano, es uno de los antioxidantes liposolubles más importantes. La Coenzima Q10 es un antioxidante bien conocido que ayuda a protegernos contra el daño de los radicales libres, aparte de jugar un papel clave en la producción de energía celular. Dado que las actividades celulares dependen de la energía, la Coenzima Q10 es esencial para el funcionamiento de casi todas las células. La oxidación se produce continuamente en el cuerpo propiciando las condiciones para que tengamos enfermedades. Puede provenir tanto de la digestión de los alimentos que consumimos, como del ejercicio físico, la radiación solar, la contaminación ambiental, el consumo de alcohol y tabaco, la intoxicación por metales pesados, infecciones, etc. La Q10 actúa como un poderoso antioxidante contra los radicales libres y nos protege contra la oxidación.

El antioxidante Q10 penetra en las mitocondrias, que es una parte de la célula donde se genera energía. Ahí es donde se quema el oxígeno transportado por la sangre y es producido

el ATP (adenosina trifosfato). El ATP da a las células el 95% del total de la energía que se necesita para realizar las funciones vitales. Las mitocondrias necesitan la Coenzima Q10, que actúa como “chispa” de inicio de las funciones mitocondriales. Sin esta cadena que inicia la energía celular, no habría energía y por lo tanto, tampoco vida. Sin la suficiente Coenzima Q10, las células no recibirían una nutrición energética óptima, lo cual dañaría la función de órganos vitales, como el corazón, órgano que requiere de una gran cantidad de Coenzima Q10 para generar energía constante para bombear la sangre.

Posee propiedades cardioprotectoras, además de potenciar el sistema inmunológico. Con un déficit mayor de un 25% del total, pueden comenzar a aparecer trastornos: pueden ser desde subidas de tensión arterial, hasta ataques cardíacos, incluso problemas de inmunodeficiencia y cáncer. Un 75% de deficiencia de Coenzima Q10 sería incompatible con la vida.

Alimentos ricos en Coenzima Q10

Una inadecuada alimentación nos puede producir una deficiencia de la Coenzima Q10. La Coenzima Q10 se encuentra en diversos alimentos **en cantidades apreciables. Se consideran fuentes primarias, alimentos como: vísceras animales, pescado azul como sardinas, salmón, jureles, caballa, sepia, abadejo, atún, arenque, algunos mariscos (Estos alimentos también contienen altos niveles de ácidos grasos Omega-3, que puede ayudar a reducir el riesgo de enfermedades del corazón); carne de res, hígado de cerdo, jamón, semillas de sésamo y maíz, aceite de sésamo y de soja, germen de trigo, los cacahuetes, nueces, cacahuetes, pistachos y avellanas. En cantidades más discretas, fuentes secundarias, se encuentra en: el pollo y huevos, así como en anguilas, lenguados y truchas. Varias verduras contienen también pequeñas cantidades de coenzima Q10 como las espinacas, pimientos, brócoli, batatas, zanahorias, guisantes, ajos y coliflor. Castañas y almendras contienen también cantidades pequeñas. La cocción y el procesado de alimentos pueden hacer descender los niveles de la Coenzima Q10. La coenzima Q10 también está disponible en forma de suplementos (Ver diapositiva nº 219).**

Un análisis de laboratorio del 2004 por ConsumerLab.com encontró que no todos los suplementos de CoQ₁₀ en el mercado contenían la cantidad identificada en la etiqueta del producto. Las cantidades variaban desde "CoQ₁₀ no detectable" hasta un exceso del 75%. **Por ello hay que tomar suplementos de confianza.** La coenzima Q10 es generalmente bien tolerada. La toxicidad no se observa generalmente con altas dosis de CoQ₁₀. **Se ha determinado que una dosis diaria de hasta 3.600 mg se tolera tanto por personas sanas como también enfermas (Hyson HC et al, 2010).** El método de evaluación del riesgo "nivel seguro observado" (NSO) indicó que la evidencia de seguridad es fuerte en la ingesta de hasta 1.200 mg/día, y este nivel se identifica como el NSO (Hathcock JN et al, 2006). Sin embargo, algunos efectos adversos, principalmente gastrointestinales, pueden reportarse con un consumo elevado. Los efectos secundarios más comunes son síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, supresión del apetito y dolor de estómago), erupción cutánea y dolor de cabeza (Wyman M et al, 2010). Se ha informado de que la Coenzima Q10 puede afectar los niveles de glucosa en la sangre produciendo su descenso. La tensión arterial también disminuye como resultado de tomar Coenzima Q10, por lo que en pacientes bajo tratamiento antihipertensivo puede potenciar la medicación. La administración conjunta con anticoagulantes puede también potenciar la acción de éstos.

Es posible medir la CoQ10 en plasma, estas mediciones reflejan la ingesta alimentaria en lugar del estado del tejido. Actualmente, la mayoría de los centros clínicos miden los niveles de CoQ₁₀ en fibroblastos cultivados de piel, biopsias musculares y células mononucleares de sangre (Trevissan E et al, 2011). Los cultivos de fibroblastos también pueden ser utilizados para evaluar la tasa de biosíntesis de la CoQ₁₀ endógena, mediante la medición de la absorción de p-hidroxibenzoato marcado con 14C (Montero R et al, 2008).

Aplicaciones: Propiedades e Indicaciones

Enfermedad periodontal (Wilkinson EG et al, 1975), antioxidante-edad, prevención del envejecimiento (Woda H et al, 2007), rendimiento físico en el deporte (Zuliani U et al, 1989; Mizuno K et al, 2008), desórdenes inmunitarios, enfermedades del corazón (isquemia coronaria, arritmias, hipertensión, fallo cardíaco congestivo: apoyo de la función de bomba del corazón) (Kamikawa T et al, 1985; Singh RB et al, 1998; Hodgson JM et al, 2003; Belardine-Ili R et al, 2005; Rosenfeldt FL et al, 2007; Longsjoen Ph et al, 2008; Ho, MJ et al, 2009), fatiga crónica. Prevención de efectos secundarios de estatinas... (Silver MA et al, 2004; Longsjoen Ph et al, 2008). Disfunción mitocondrial de orígenes diversos: dificultades de co-

ordinación, Enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington (Gold DR et al, 2001; Beal MF, 2004; Cloren C et al, 2008). Migrañas (Markley HG, 2012; Pringsheim T et al, 2012; Yorns WR et al, 2013). Las tasas de Ubiquinol son bajas en los diabéticos. Lim SC et al, 2006, encontraron en un estudio en que los diabéticos mostraron aproximadamente un 75% menos de Ubiquinol en comparación con los sujetos control no diabéticos. Investigadores como Yamamoto Y et al, 1999, encontraron como la proporción: Ubiquinol/Ubiquinona disminuía en pacientes afectados de hepatitis, cirrosis y hepatocarcinoma, indicando este hecho como a medida que aumenta el nivel de estrés oxidativo esa relación disminuye, mientras que los niveles totales de Coenzima Q10 no se reducían.

La Coenzima Q tanto en su forma oxidada (Ubiquinona) como reducida (Ubiquinol) puede encontrarse en suplementos. Las dosis varían, según las indicaciones. Habitualmente, desde 100 a 300 mg, dosis estas para indicaciones cardíacas. En problemas periodontales la dosis media son 200 mg, como en la asistencia en el deporte. En Disfunciones mitocondriales, las dosis son de 4 a 15 mg/kg peso corporal al día. Como antiaging-antioxidante puede bastar con 100 mg, así como para la protección contra la oxidación del Colesterol LDL. Con el uso de estatinas e Hipertensión arterial las dosis aconsejables son de 100 a 200 mg/día.

Comentaremos seguidamente más ampliamente algunas de estas indicaciones:

La Coenzima Q10 y el Corazón

Se puede afirmar que la Coenzima Q10 es vital para el corazón. Existen innumerables pruebas que dejan patente que la mayoría de pacientes con problemas cardíacos tienen una deficiencia en la cantidad de Coenzima Q10 y que un complemento de este nutriente revitaliza las funciones del músculo cardíaco aliviando los síntomas de la insuficiencias coronaria. Con un suplemento de Coenzima Q10, el músculo cardíaco se fortalece y disminuye el esfuerzo que tiene que hacer para conseguir hacer circular la sangre. **La Coenzima Q10 da a las células cardíacas el “combustible” necesario para que funcionen de forma eficaz. Diversas investigaciones han mostrado una mejoría con Ubiquinona de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, mejorando con la clase NYHA, pasando de un promedio de IV a una media de II con mejora de la fracción de eyección. Se les administró 450 mg de Ubiquinona o 580 mg de Ubiquinol (Langsjoen PH et al, 2008). En otro estudio clínico realizado por el propio autor encontró mejores resultados con cantidades menores de Ubiquinol (Langsjoen PH et al, 2009). Otra función importante para beneficio del corazón que realiza la Coenzima Q10 es la de impedir que el colesterol malo o LDL (Low Density Lipoprotein) tapone las arterias. A los pacientes enfermos del corazón se les está administrando la Coenzima Q10 como medicamento en hospitales de Japón, Israel, Italia, Estados Unidos y Canadá. Una revisión Cochrane concluyó que los estudios que buscaban efectos de la coenzima Q₁₀ en la presión arterial no eran fiables, y por lo tanto no fue posible elaborar conclusiones sobre su eficacia en la reducción de la presión arterial (Ho MJ et al, 2009). Sin embargo, en otros estudios, si se han observado descensos tanto de la tensión sistólica como diastólica (Fujii et al, 2010).**

Mejora en el deporte

Un estudio demuestra que la suplementación diaria de 300 mg durante 6 semanas de ubiquinol mejoró significativamente el rendimiento físico frente al placebo en jóvenes atletas olímpicos alemanes entrenados sanos (Alf D et al, 2013). Otros estudios también habían estudiado la acción potenciadora del músculo en el rendimiento deportivo (Zuliani U et al, 1989; Mizuno K et al, 2008). Otros estudios comprobaron como la suplementación con CoQ10 redujo lesión muscular inducida por el ejercicio en atletas (Kon M et al, 2008).

La Coenzima Q10 y el Sistema Inmunológico

La Coenzima Q10 es un gran aliado de nuestra inmunidad. Cuando los niveles descienden, el sistema inmunológico se debilita. Por una parte, como antioxidante, protege del ataque de los radicales libres y por otra, activa la función de los macrófagos, actuando como un agente inmuno estimulante dotando a las células de mayor energía y actividad, modulando al sistema autoinmune.

Disminución de la biosíntesis por estatinas y bloqueadores beta

La CoQ₁₀ comparte una ruta biosintética con el colesterol. La síntesis de un precursor intermediario de la CoQ₁₀, el mevalonato, es inhibida por algunos beta-bloqueadores, medica-

mentos para disminuir la presión arterial (Kishi T et al, 1977) y las estatinas, una clase de medicamentos para reducir el colesterol (Mortensen SA et al, 1997). Las estatinas pueden reducir los niveles séricos de CoQ₁₀ hasta en un 40% (Guirlanda G et al, 1993). **Algunas investigaciones sugieren la opción lógica de la suplementación con CoQ10 como un complemento de rutina para cualquier tratamiento que podría reducir la producción endógena de CoQ10, basado en un equilibrio de probable beneficio contra un riesgo muy pequeño** (Thibault A et al, 1996; Sarter B, 2002).

Miopatía por estatinas

La CoQ₁₀ se ha usado rutinariamente para tratar la degradación muscular asociada como un efecto secundario del uso de estatinas. (Harper CR et al, 2010).

Infertilidad masculina

La CoQ10 puede mejorar algunas medidas relativas a la calidad del espermatozoides (Lafuente R et al, 2013).

Enfermedad de Huntington. Enfermedad de Parkinson. Ataxias hereditarias

Hay publicaciones que no han evidenciado mejoras con CoQ10 de la Enfermedad de Huntington (Armstrong MJ et al, 2012). Así mismo resultados ambiguos en la Enfermedad de Parkinson (Liu J et al, 2012; Beal MF, 2004). **La CoQ10 ha demostrado ser útil en Ataxias hereditarias.** Los pacientes tomando dosis de entre 300 y 3.000 mg de CoQ10 durante un año habían demostraron una mejoría sobre un 25% en los test de nivel de ataxia.

Migrañas

Se ha encontrado que la suplementación con CoQ₁₀ tiene un efecto beneficioso sobre la condición de algunos pacientes con migrañas. Esto se basa en la teoría de que las migrañas son un trastorno mitocondrial (Markley HG, 2012) y que la disfunción mitocondrial puede ser mejorada con la coenzima Q₁₀ (Yorns WR et al, 2013). La guía de la Sociedad Canadiense de Cefalea para la profilaxis de la migraña recomienda, sobre la base de pruebas de baja calidad, que **300 mg de CoQ₁₀ podrían servir como una opción para la profilaxis de la migraña** (Pringsheim T et al, 2012).

Cáncer

No se han realizado grandes ensayos clínicos bien diseñados de CoQ₁₀ en el tratamiento del cáncer. La Sociedad Americana del Cáncer concluyó que "la CoQ10 podría reducir la eficacia de la quimioterapia y radioterapia, por lo que la mayoría de los oncólogos recomiendan evitarla durante el tratamiento del cáncer" (White, J, 2014).

La diapositiva nº 220, nos resume las propiedades y usos principales ya comentados de la Coenzima Q10.

La diapositiva nº 221, nos resume **conceptos fisiopatológicos de la CoQ10.**

Por su acción antioxidante y disminuidora del estrés del retículo endoplásmico de las células (endotelio y células beta del páncreas) la Coenzima Q (ubiquinona y ubiquinol) mejora la función endotelial y la adaptabilidad vascular y metabólica, frenando además la oxidación del ADN (previene la ruptura de la doble hélice), la peroxidación lipídica y de las proteínas, así como frena también el consumo de la enzima SOD. **Contrarresta los efectos secundarios de las estatinas: como miopatías, disminuyendo así mismo la resistencia insulínica y por lo tanto disminuyendo el riesgo de diabetes. Mejora fertilidad en los varones. Mejora el aporte energético al Sistema Inmune, con lo que potencia su actividad contra las infecciones y cáncer.**

Metformina

Existe hoy día gran interés en la investigación de la biología y la genética del envejecimiento. Se ha demostrado que los centenarios tienen genes protectores que permite el retraso del envejecimiento y para la protección contra las enfermedades relacionadas con la edad (Barzilai N et al, 2003). En un programa de estudio de fenotipos, ADN y células de familias judías Askenazi con longevidad excepcional (Atzmon G, Barzilai N et al, 2009), descubrieron diferencias genómicas asociadas con la longevidad. Los científicos afirman que el envejecimiento ya no es una parte inevitable de la vida. Se ha demostrado que la metformina, puede retardar el en-

vejecimiento celular en los animales. En teoría, como cada célula viva contiene ADN, el cuerpo podría funcionar de forma óptima eternamente. Sin embargo, ocurren errores en la réplica de esa información durante el proceso de división natural de las células humanas, cuyo objetivo es mantener las funciones del organismo y reparar los daños que este sufre con el paso del tiempo. Se ha evidenciado que algunas criaturas marinas no muestran signos evidentes del paso del tiempo, ya que crecen pero su cuerpo no se deteriora.

La metformina un antidiabético de primera línea en la diabetes tipo 2 perteneciente a la familia de las biguanidas, se revela por investigaciones realizadas, que puede retardar el proceso del envejecimiento. La evidencia de modelos animales y en estudios in vitro sugieren que, además de sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa, la metformina puede influir en los procesos metabólicos y celulares asociados con el desarrollo de condiciones relacionadas con la edad, tales como la inflamación, el daño oxidativo, la disminución de la autofagia, la senescencia celular y la apoptosis. A estas conclusiones se han llegado tras investigaciones realizadas en animales (Hyun-Jin Na et al, 2015), aunque hará falta investigaciones en el ser humano. **Estos autores demostraron que la metformina, un fármaco con propiedades también anticancerígenas inhibe la amplificación del centrosoma inducida por el estrés oxidativo, en la edad y el ISC (células intestinales de la mosca Drosophila).** Además, revelaron que este efecto es mediado a través de la baja regulación de destino AKT/actividad de la rapamicina (inhibidor de mTOR), lo que sugiere que la metformina previene la amplificación del centrosoma mediante la inhibición de la vía de señalización TOR. La activación de esta señalización muestra una fuerte correlación entre la acumulación de daño del ADN y la amplificación del centrosoma en ISC, lo que sugiere que el daño del ADN podría mediar la amplificación del centrosoma. **Este estudio revela una nueva diana para la inhibición de la amplificación del centrosoma inducida por el estrés oxidativo y la edad.** Proponen que la Drosophila ISC puede ser un excelente sistema modelo para estudios in vivo que evalúen los efectos de los fármacos contra el cáncer y sobre el envejecimiento de células madre. **Ambos, cáncer y envejecimiento están en muchos casos correlacionados, así mismo con la enfermedad cardiovascular.**

Otros mecanismos a los ya citados, han demostrado también poder retrasar el proceso de envejecimiento en animales, incluidos los mamíferos. Estos incluyen la restricción calórica, la alteración en las vías de GH/IGF1, así como el uso de varios fármacos tales como resveratrol (activador SIRT1, ya comentado). Otras investigaciones en animales se han realizado con metformina: Investigadores belgas estudiaron diminutos gusanos intestinales redondos llamados Caenorhabditis elegans. A medida que envejecen, los gusanos se hacen más pequeños, se arrugan y se vuelven menos móviles, pero los gusanos tratados con metformina muestran poca pérdida de tamaño y no tienen arrugas. No sólo envejecen más lentamente, sino que también se mantienen saludables por más tiempo. A raíz de una investigación realizada a gusanos nematodos adultos con el fármaco, se observó un aumento de la esperanza de vida del gusano en aproximadamente un 50% o más, en comparación con los nematodos no tratados. Los gusanos fueron normales en todos los demás aspectos. A este respecto, Gordon Lithgow, investigador de los procesos de envejecimiento, en declaraciones al “Telegraph” declaró: “Nos quedamos impresionados por lo que estábamos viendo por el microscopio. A medida que los gusanos no tratados comenzaron a morir, los gusanos tratados con el fármaco estaban nadando alrededor, llenos de vida. Cada vez que repetimos el experimento, funcionó y nos dimos cuenta que estábamos en algo muy importante. Si nos podemos centrar en el proceso de envejecimiento y logramos ralentizarlo, también estaremos disminuyendo el riesgo de aparición de las enfermedades relacionadas con la edad en el ser humano”.

Ratones tratados con metformina aumentaron su esperanza de vida en casi un 40%. Investigadores de BioMarker Pharmaceuticals han descubierto que la metformina puede mimetizar los cambios en la expresión genética encontrados en los ratones sometidos a restricción calórica (RC). Estos animales viven más tiempo que los ratones alimentados normalmente. **La metformina amplía en un 20% la esperanza de vida de los ratones.** Los científicos estudiaron la expresión de biomarcadores relacionados con la longevidad de más de 12.000 genes en ratones utilizando cDNA microarray chips. Estos cambios en los genes se correlacionan con una serie de cambios proteómicos y celulares saludables significativos. Descubrieron también que el 70% de los cambios en la expresión genética en ratones viejos se pueden revertir en un periodo de entre dos y cuatro semanas en ratones sometidos a un régimen RC. **Al comparar la expresión genética de los animales tratados con metformina con la de los animales sometidos a restricción calórica, BioMarker llegó a la conclusión de que la metformina puede convertirse en un fármaco antienvjecimiento.**

El estrés oxidativo cobra un especial papel en el envejecimiento. Debido a ello, este medicamento, versión sintética de la superóxido dismutasa (SOD) y catalasa, importantes enzimas implicados en el control del estrés oxidativo en el cuerpo, ejerce también una función antioxidante además de la inhibición de la vía mTOR. Si se reduce la oxidación se frena el consumo de SOD, y a su vez se estimula su producción, mejorando la función endotelial.

Recordemos que las mitocondrias son las fábricas de energía en las células. Generan pequeñas corrientes eléctricas que proporcionan la energía. Como un subproducto de este proceso, se generan moléculas de oxígeno altamente reactivas, que son perjudiciales porque pueden dañar las proteínas y el ADN y perturbar el funcionamiento normal de las células, aunque una dosis pequeña puede beneficiar a la célula, según los científicos, ya que éstas utilizan las partículas reactivas de oxígeno a su favor antes de que puedan causar algún daño. Al parecer, la metformina provoca un ligero aumento en el número de moléculas de oxígeno dañinas que paradójicamente hace más fuerte a las células. Su efecto protector del riesgo del cáncer y del deterioro, se cree que se debe a su efecto por inhibir el consumo de oxígeno en las mitocondrias, lo que ralentiza el metabolismo. Entonces, la metformina ayuda a aumentar el flujo de oxígeno en el nivel celular, por lo cual demora las divisiones de las células (recordemos la anaerobiosis del tejido tumoral).

La renovación celular normal es necesaria para que el cuerpo humano funcione correctamente: miles de millones de divisiones de células suceden para que la vida humana sea posible, pero también la limitan, ya que con el tiempo las divisiones presentan problemas o daños que las células no pueden reparar, pudiendo causar enfermedades, decadencia o cambios. Cuantas más divisiones celulares sucedan, más posibilidades existen de que se produzca un error en el proceso: en el caso del cáncer, esas mutaciones se replican; en el caso del Alzheimer, las neuronas no pueden eliminar las placas de fragmentos de proteínas que se acumulan e impiden las sinapsis. Al aumentar la cantidad de moléculas de oxígeno que se liberan en las células, la metformina parece mejorar su fortaleza y contribuir a un sano fisiologismo.

En humanos, científicos de La Universidad de Cardiff encontraron que cuando los pacientes con diabetes se les administró el fármaco metformina, vivieron más tiempo que los demás sin la medicación, a pesar de que deberían haber muerto ocho años antes, en un pronóstico promedio teórico. Pese a estas investigaciones falta aún camino que andar para demostrar una evidencia científica sólida en el ser humano del fármaco. **Sí que estos hallazgos correlacionan la mejora de enfermedades relacionadas con el envejecimiento como las cardiovasculares y el propio cáncer con el tratamiento con metformina.** Es precisamente la toma en consideración de todos estos resultados conjuntamente, lo que ha llevado a la comunidad científica a considerar las posibilidades de la metformina como fármaco antienvjecimiento.

Este fármaco es una molécula cuyo perfil farmacodinámico llama poderosamente la atención debido a su acción multifactorial y pleiotrópica, con los siguientes efectos terapéuticos para pacientes con DM II: **incrementa el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad de los tejidos a la insulina, atenúa el proceso de gluconeogénesis, reduce la absorción de glucosa de la dieta, reduce colesterol LDL, reduce la trigliceridemia, atenúa el riesgo trombotico, reduce ligeramente la tensión arterial y el sobrepeso, así como favorece la adherencia a una dieta hipocalórica reduciendo el deseo anormal de comer alimentos cuando no se tiene necesidad. Esto es, además de tratar la diabetes, mejora otras afecciones concomitantes con ella y constituyentes de lo que se denomina Síndrome Metabólico** (Stumvoll M et al, 1995; Miralles JM et al, 2001; Bolen S et al, 2007; Lorenzo P et al, 2008; Viollet B et al, 2012; Rena G et al, 2013).

El grupo de estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) en pacientes con sobrepeso y diabetes informó de que la terapia con metformina disminuye el riesgo de trastornos macrovasculares y microvasculares (Figuerola D, 2003) en contraste con los otros grupos de fármacos, que sólo modifican la morbilidad microvascular (Katzung et al, 2007) **siendo el único medicamento antidiabético que se ha demostrado que ofrece protección contra las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. La metformina se está utilizando cada vez más en pacientes con el síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) (Lord JM et al, 2003), la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (Marchesini G et al, 2001) y la pubertad precoz (Ibáñez L et al, 2006), tres enfermedades que presentan resistencia a la insulina. Aunque la metformina no tiene licencia para su uso en pacientes con SOP, el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido recomienda que las mujeres con SOP y un índice de masa corporal superior a 25 reciban la terapia con metformina, cuando otras terapias no ha producido resultados favorables (Nair S et al, 2004). El beneficio de metformina en EHNA no ha sido ampliamente estudiado y puede que sea sólo un efecto temporal (Nair S et al, 2004).**

La metformina puede reducir la ganancia de peso en pacientes que toman antipsicóticos atípicos (Wu RR et al, 2008). **La metformina puede provocar problemas gastrointestinales, tales como diarrea, náuseas, dolor estomacal, gastritis, anorexia y vómitos** (Flores J et al, 2004). **Otro posible efecto secundario, más raro pero más grave, es la acidosis láctica, identificable por una sensación de debilidad y malestar general asociada con la acumulación excesiva de ácido láctico en la sangre.** El riesgo de una acidosis láctica no se aumenta con la administración de metformina en personas que no tenga factores de riesgo conocidos, tales como la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o insuficiencia hepática (Salpeter S et al, 2003). **La metformina está contraindicada en las personas con cualquier condición que pudiera aumentar el riesgo de acidosis láctica, incluyendo trastornos renales con niveles de creatinina de más de 1,5 mg/dl en hombres y 1,4 mg/dl en mujeres** (Ortega Carnicer J et al, 2007), **enfermedad pulmonar y enfermedad hepática.** La limitación en ancianos mayores de 75 años se fundamenta en la función renal, que se espera tenga una tasa de filtrado glomerular mayor de 60 ml/min (Figueroa D, 2003). **La insuficiencia cardíaca ha sido considerada una contraindicación para el uso de metformina** (Jones G et al, 2003), **aunque una revisión sistemática mostró que la metformina es el único medicamento antidiabético oral que no se asocia con daño en personas con insuficiencia cardíaca** (Eurich DT et al, 2007). **Con la metformina se ha observado una reducción del riesgo de los tumores gastrointestinales y del cáncer de mama.** Se está investigando el potencial de la metformina en cáncer de próstata, endometrio y páncreas. Además, un reciente estudio, sugiere que combinada con estatinas frena el desarrollo de carcinoma hepatocelular (Ampuero J, Romero-Gomez M, 2015).

El antidiabético metformina posee un efecto neurotrófico: estimula el crecimiento de nuevas neuronas en el cerebro (Wang J et al, 2012), **también el medicamento potencia la formación de la memoria espacial.** La metformina también posee un efecto reparador tras lesiones cerebrales, al estimular la neurogénesis. Por lo tanto, la activación de NPC (células precursoras neurales) endógenas es un objetivo prometedor para la intervención terapéutica en modelos de lesión cerebral pediátrica. Esta activación se produce por la vía aPKC-CBP en células madre neurales, creando así nuevas neuronas. (Parvati Dadwa, Miller F et al, 2005). De forma paralela, otros grupos de científicos descubrieron que esa misma vía es clave para los efectos metabólicos de metformina en las células hepáticas. Miller F, señala que existen ciertos indicios de que este fármaco podría mejorar la función cognitiva en personas con Alzheimer.

Respecto a la protección contra el envejecimiento, el mecanismo primario de la metformina es mejorar la actividad de una enzima que se encuentra dentro de nuestras células llamado monofosfato de adenosina activada por la proteína quinasa (AMPK). La activación de la AMPK ayuda a imitar los efectos beneficiosos de la restricción calórica, el método mejor documentado de frenar y revertir los biomarcadores del envejecimiento humano. **La restricción calórica dispara genes antioxidantes como gen nrf2 que controla toda la batería antioxidante.** También está relacionada con la vía mTOR, frenándola. **La metformina, también se ha demostrado aumenta el número de moléculas de oxígeno liberado en una célula, lo que hace aumentar la vitalidad y longevidad.** Tomar de 1 a 2,5 gramos de metformina diarias, podría ayudar a la activación de esta proteína quinasa, con el resultado de menos inflamación y un menor estrés oxidativo (un desequilibrio en las células debido a un aumento en los radicales libres o una disminución en los antioxidantes).

Un ensayo innovador sobre metformina en humanos, aprobado por FDA, se pondrá en marcha comprendiendo a enfermos con Alzheimer y el Parkinson. El nuevo ensayo clínico llamado: TAME (Targeting Aging with Metformin) está programado en Estados Unidos para comenzar en el año 2016. Los científicos de una serie de instituciones están reclutando 3.000 pacientes de 65 a 80 años de edad que tienen, o son riesgo de cáncer, enfermedades del corazón y la demencia. Ellos son la esperanza de demostrar que la droga retarda el proceso de envejecimiento y la enfermedad se detiene. La metformina podría ser la clave para envejecer mejor. **Así, un bebé niña que nace hoy, esperándose que su edad media sea de 82,8 años y un niño de 78,8 años (según la Oficina Nacional de Estadísticas), podrían aumentar su supervivencia casi un 50%, si los resultados observados en los animales se reproducen en los seres humanos.** Como el estudio TAME está dirigido a las enfermedades asociadas con el envejecimiento, más que a los años que vive la persona, técnicamente se trata de prolongar el "periodo de salud": lograr que los últimos años de la vida sean más saludables. La ventaja adicional sería una vida más larga; después de todo, un cuerpo más sano tiende a resistir más. **Por ello, según Temple R, director adjunto de la FDA, una amplia variedad de problemas relacionados con la edad, como la pérdida de tono muscular, mareos, caídas, demencia, pérdida de la vista, podría mejorar.** El éxito del fármaco se evaluará también por su capacidad para demorar el inicio de padecimientos aso-

ciados con el proceso de envejecimiento, como la enfermedad cardiovascular, cáncer, y decadencia cognitiva. **Algunos investigadores creen que, en el futuro, los jóvenes podrán recibir un tipo de "vacuna" envejecimiento para retrasarlo.**

Los efectos de la metformina sobre el envejecimiento van a poder evaluarse a través de comparar determinados aspectos del transcriptoma humano de individuos mayores tratados con este fármaco, con los presentes en individuos jóvenes, para juzgar si la metformina es capaz de revertir parte del perfil de expresión genética de individuos mayores hacia el de los jóvenes. Sería también conveniente evaluar el efecto de un hipotético tratamiento crónico con metformina para prevenir las condiciones patológicas del proceso de envejecimiento, en individuos que no padezcan DM II. También, estudiar si existen otras biguanidas más efectivas que la metformina en la lucha contra el envejecimiento, y con menores efectos secundarios y contraindicaciones que ésta. También preguntarse e investigar si la galeguina presente en *Galega officinalis* (Packer L et al, 2011), compuesto natural del que derivó la metformina, síntesis química, sería más apropiado que ésta para un tratamiento fitoterapéutico preventivo anti-envejecimiento y mayor supervivencia en individuos sanos.

La metformina es un ejemplo de droga que afecta muchas vías moleculares. La biología de la acción de la metformina es bastante compleja, y todavía se la está descubriendo. A este respecto, Nir Barzilai, director del Instituto para la Investigación del Envejecimiento (IAR, Institute for Aging Research), de la Escuela de Medicina Albert Einstein, comparó la información de 78.000 pacientes diabéticos tratados con metformina durante cinco años con la de 78.000 individuos sin diabetes, y la de 12.000 pacientes diabéticos tratados con sulfonilureas durante el mismo tiempo con la de 12.000 individuos sin diabetes. Encontró que los diabéticos que recibían sulfonilureas tenían una tasa de mortalidad 40% mayor que la de su grupo de control, mientras que los diabéticos que recibían metformina tenían una tasa de mortalidad similar a la de su grupo de control, e inclusive un 15% menor en aquellos entre 70 y 80 años.

La metformina, como antes hemos citado, activa la enzima AMPK, igual que la cúrcuma, siendo ambas preventivas del cáncer. Sin embargo su consumo puede tener un riesgo cardiovascular incrementado, ya que la metformina reduce los niveles de vitamina B12, lo cual tiende a aumentar la homocisteína. Cuestión que obviamente se corrige suplementando una dosis alta de B12. También la testosterona en varones podría ser reducida con la metformina. La coenzima Q10 tiene relación con todos los mecanismos alterados por la vía mTOR, aunque no se sepa si directamente actúa sobre ella sobre esta vía. El endotelio también es mejorado por el aceite de Krill, omega 3, antioxidantes y fosfolípidos (Ver diapositiva nº 222).

Melatonina

Antioxidante, reguladora del Ritmo Circadiano del sueño. Antiaging entre otras muchas acciones. Ha sido abordada en el Capítulo XII. (Ver diapositivas nº 102 a 112; 223).

Cúrcuma (Curcumina)

Es una planta cultivada principalmente en la India y utilizada desde la antigüedad para diversas aplicaciones. Muy conocida como especia para condimentar alimentos, especialmente el curry. La raíz de la cúrcuma también se utiliza para elaborar medicamentos y complementos alimenticios. Posee tres curcuminoides: curcumina (diferuloylmetane; el componente principal y el responsable de su color amarillo vibrante), demetoxicurcumina, y bisdemetoxicurcumina, así como aceites volátiles (tumerone, atlantone y zingiberone), azúcares, proteínas, y resinas. La raíz posee entre el 3 al 5% de curcumina. **Para tratar enfermedades crónicas es recomendable su utilización en forma de suplementos. De difícil absorción, se la asocia a la pimienta negra para facilitarla. También existen presentaciones, donde se asocia el extracto de cúrcuma con fosfolípidos, similar a la estructura de la membrana celular, para una absorción mejor.**

Dosis aconsejada de cúrcuma para sus diferentes indicaciones: Se consume el rizoma fresco, en polvo, en decocción, tintura y extracto fluido. **La cantidad diaria recomendada es de unos 500 mg a 1 g de 2-4 veces al día** (en media cucharadita cafetera con las comidas, en agua, o incluso mejor con té verde y una rodaja de limón, también mezclada en un vaso de leche). La forma fitosomada en cápsulas, se aconseja tomar de 500 a 1.000 mg al día, que aportan 100 o 200 mg de curcumina y 200 mg o 400 mg de fosfatidilcolina. Asociada a pimienta negra la dosis aconsejables son de 600 a 1.200 mg al día.

Propiedades e Indicaciones de la Cúrcuma (Curcumina)

La cúrcuma, un polvo derivado del rizoma de *Cúrcuma longa*, se ha usado durante siglos en ciertas partes del mundo y se ha relacionado con numerosas actividades biológicas. Las investigaciones in vitro e in vivo en animales y en ensayos clínicos, han demostrado diversas actividades, tales como antiinflamatoria, antiviral, antifúngica, liberación de citoquinas, antioxidante, inmunomoduladora, antioxiante, antiartrítica, antiaterosclerótica, antidepresiva, antienvjecimiento, antidiabética, mejora de la obesidad, hipolipemiente, antimicrobiana, útil en la cicatrización de heridas y en actividades que mejoran la memoria, anticáncer (Aggarwal BB et al, 2013). La aplicación de estas propiedades es útil en enfermedades del hígado, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, del pulmón, neurológicas, metabólicas, cardiovasculares, inflamatorias, trastornos autoinmunes, artritis, uveítis anterior crónica, así como ciertos tipos de cáncer, mejorando el proceso de apoptosis y con propiedades antiangiogénicas (Schaffer M et al, 2011). La curcumina también ha demostrado ser un mediador de la quimioresistencia y radioresistencia (Schaffer M et al, 2011).

Aggarwal BB et al, 2007, explican que las múltiples propiedades medicinales de la curcumina tienen que ver con su capacidad de interactuar con una gran cantidad de sustancias biológicas del organismo: Ocho factores de crecimiento, todos ellos implicados en el desarrollo del cáncer cuando se encuentran sobrestimulados, la curcumina disminuye su actividad. Doce receptores celulares, son la llave maestra para poder acceder a la célula. Catorce expresores de genes, son los encargados de que determinados genes se activen. Trece factores de transcripción, uno de ellos es el NF- κ B, cuya activación está en la génesis de casi todos los cánceres, procesos inflamatorios y autoinmunes. La curcumina desactiva este peligroso factor de transcripción que puede activar hasta 300 genes con acción en los procesos inflamatorios. Doce citoquinas inflamatorias, son mediadores químicos de la célula que activan los fenómenos de inflamación, como las interleukinas: 1, 2, 5, 8, 12 y 18 y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Todas estas citoquinas son altamente inflamatorias y son reguladas a la baja por la curcumina. Once enzimas, algunas implicadas en la supervivencia de la célula cancerosa, como la telomerasa. Quince kinasas, son citoquinas intracelulares que activan la maquinaria bioquímica. Otras doce, entre ellas el Gen P53, es necesario para iniciar la apoptosis (muerte celular programada) y es activado por la curcumina. La curcumina tiene además una acción reguladora sobre 97 moléculas que están en el centro de la regulación bioquímica de todas las células, y ello explica sus acciones e indicaciones.

La curcumina tiene un papel protector contra la glicación avanzada, así como la reticulación del colágeno y por medio de esta forma, mitiga productos finales de la glicosilación avanzada que dan lugar a complicaciones de la diabetes. La curcumina también reduce la glucosa en sangre y los niveles de hemoglobina glicosilada en ratas diabéticas por medio de la regulación de la vía de los polioles. También suprime el aumento de la resorción ósea a través de la inhibición de la osteoclastogénesis y la expresión de los AP-1 factores de transcripción, c-fos y c-jun, en animales diabéticos. En general, la literatura científica muestra que la curcumina posee efectos anti-diabéticos y mitiga complicaciones de la diabetes. (Nabavi SF et al, 2011). La curcumina tiene efectos sensibilizadores a la insulina descendiendo también los valores de glucemia. No obstante se requieren más estudios que evalúen los efectos de la curcumina en estados hiperglucémicos y su acción sobre la resistencia a la insulina (Ghorbani Z et al, 2014).

La obesidad ha sido clasificada como una epidemia en aumento y sus trastornos metabólicos asociados se consideran un riesgo importante para el sistema de salud. La curcumina interactúa con proteínas específicas en los adipocitos, células pancreáticas, células estrelladas hepáticas, macrófagos y células musculares, donde suprime varias proteínas celulares, tales como el factor de transcripción NF- κ B, STAT-3, Wnt/ β -catenina y activa PPAR- γ , vía de señalización celular Nrf2. Además, la curcumina regula a la baja las citoquinas inflamatorias, la resistina y leptina, y al alza la adiponectina, así como otras proteínas asociadas. La curcumina modula varias vías de transducción de señal de marcha atrás de la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, hiperlipidemia, y otros síntomas inflamatorios asociados con la obesidad y las enfermedades metabólicas. Estos hallazgos podrían permitir nuevas estrategias de tratamiento fitoquímico, así como la traducción curcumina a la práctica clínica para el tratamiento y la prevención de las enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad (Shehzad A et al, 2011).

Las importantes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la curcumina sugieren que también puedan ayudar a la salud cerebral en general. Las personas con Alzheimer tienden a tener mayores niveles de inflamación en el cerebro, la curcumina podría ayudar a inhibir la acumulación de beta-amiloide destructivos en el cerebro de estos pacientes, así como a

romper las placas existentes relacionadas con esta enfermedad (Yang F et al, 2005). Los descubrimientos sobre la turmerona acercan más a lograr este objetivo: Estudios en animales han descubierto otro ingrediente bioactivo en la cúrcuma, además de la curcumina, que se añade a la lista de sus efectos neuroprotectores. Este compuesto, llamado turmerona aromática, ayuda a las células madre endógenas neutras (NSC) a crecer, y éstas juegan un papel importante en la reparación del cerebro y las actividades regenerativas (Hishikawa N et al, 2012). **La curcumina favorece según estos investigadores la diferenciación de células madre fetales en neuronas, lo que constituye un objetivo importante en la medicina regenerativa** (Hucklenbroich J et al, 2014). **Otros investigadores amplían sus estudios no solo a combatir el Alzheimer sino otros problemas inflamatorios cerebrales. La curcumina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, lo cual es el factor que les ha llevado a estudiar su potencial como agente neuroprotector en desórdenes neurológicos como el mal de Parkinson.** En estudios con ratones tratados con curcumina, los análisis neuroquímicos indicaron que los animales que se les había administrado esta sustancia, tenían mayores niveles de dopamina en el cuerpo estriado. Además, la curcumina también fue capaz de prevenir la muerte de las neuronas dopaminérgicas, como observaron en los análisis inmunohistoquímicos (Gradowski, Raisa Wendhausen, 2013).

La curcumina tiene gran cantidad de publicaciones con bases probadas que apoyan su uso contra el cáncer, única en cuanto que parece ser universalmente útil para cualquier tipo de cáncer. Esto es extraño, considerando el hecho de que el cáncer comprende una amplia variedad de afecciones moleculares diferentes. Una razón para su proclividad universal anticancerígena es su habilidad de alcanzar múltiples propósitos moleculares, a través de múltiples vías. **Una vez que entra a una célula, afecta más de 100 vías moleculares diferentes. No afecta adversamente a las células saludables, lo que sugiere que se enfoca selectivamente en las células cancerígenas. Actúa en sinergia con algunos medicamentos de quimioterapia, aumentando la eliminación de las células cancerígenas.** El rizoma de esta planta contiene al menos, 10 componentes anticancerígenos entre los que se destaca la curcumina y los betacarotenos. Todos sus componentes parecen ser universalmente útil para todos los cánceres (Schaffer M et al, 2011). La curcumina palió los efectos de los medicamentos y tratamientos contra el cáncer, como es la quimioterapia, dado además su atoxicidad. **En la actualidad, entre todos los nutrientes, la curcumina es una de las que tiene un mayor respaldo científico que avala su uso contra el cáncer.** Ello también incluye los metabolitos de la curcumina y sus derivados, que también poseen propiedades anticancerígenas. Ha demostrado no ser toxica. Recientemente se ha descubierto que la curcumina ha mostrado potentes efectos inhibidores sobre el crecimiento celular de células de cáncer de tiroides (Zhang L et al, 2016). **Sin embargo, el mecanismo anticáncer detallado de la curcumina es aún desconocido.** En un estudio, Zhang L et al, 2016, informa que la curcumina induce daño del ADN significativo en células de carcinoma de tiroides papilar (BCPAP) en humanos de una manera dependiente de la dosis. Las investigaciones proporcionan nuevas pruebas de que la actividad antimetastásica de la curcumina puede contribuir al desarrollo de agentes quimio-preventivos para el tratamiento del cáncer de tiroides (Zhang CY et al, 2013). **La curcumina Inhibe la proliferación de células tumorales, disminuye la inflamación e Inhibe la transformación de células normales a tumorales.** Inhibe también la síntesis de la proteína que es instrumental en la formación de tumores. Ayuda a los sistemas de detoxificación para destruir las células de cáncer mutadas y que no puedan expandirse. **Posee capacidad antiangiogénica, quimiosensibilizadora y radiosensibilizadora** (Masuda T et al, 2001; Aggarwal BB et al, 2003; Campbell FC et al, 2005; Anand P et al, 2008).

Indicada en dispepsias, gastritis crónica, ulcus, hipoorexia, flatulencias. Se comporta como un tónico estomacal que estimula las secreciones de jugo gástrico y pancreático. **Carminativa, ayuda a la expulsión de gases intestinales, mejorando espasmos cólicos gracias a componentes como el eugenol. Por su carácter antiinflamatorio está indicada en Enfermedades hepáticas Crónicas. Protectora hepática, ayuda a prevenir la acumulación de grasa, facilitando su drenaje, así como de la vesícula biliar** (Dulbecco P, Savarino V, 2013). Independientemente de su toma en suplementos, puede prepararse una cocción, hirviendo en un litro de agua 20 g de cúrcuma en polvo, y dejar reposar 12 horas, filtrar luego y beber varias veces al día.

Mejora la inflamación en artritis reumatoide (Chandram B, Goel A et al, 2012). **Actúa aliviando los síntomas y el dolor.** En un estudio llevado a cabo sobre 100 pacientes que habían sido tratados con aines, paracetamol, se les administró un preparado de curcumina fitosomada, durante ocho meses. Al finalizar el estudio, la capacidad de andar mejoró en un 345%. Hubo un descenso de un 63% del consumo de medicamentos, con mejoría de los parámetros analíticos reumáticos. (Belcaro G et al, 2010). En otro estudio en la artritis reumatoide, la eficacia de la curcumina se comparó con diclofenaco, y en ese estudio, la curcumina ha de-

mostrado ser aún más eficaz que diclofenaco. (Pinsornsak P et al, 2012). **El síndrome del túnel carpiano (muy frecuente en la actualidad por el uso excesivo del ordenador y los móviles) pueden también aprovechar las propiedades antiinflamatorias de la cúrcuma.**

En otro estudio, se trató a 106 paciente afectados de **Uveítis Anterior Crónica** con curcumina fitosomada. El origen de la dolencia era autoinmune, o a causa de herpes. El tratamiento se añadió a otros medicamentos habituales en estos procesos, que los pacientes llevaban tomando desde hacía 2 años. **Los investigadores detectaron una mejoría del 88% en la frecuencia de las recaídas, durante al año anterior al del tratamiento.** Hubo también una mejoría en la reducción del dolor y mejora de la visión borrosa (Allegrí P et al, 2010).

La curcumina ha demostrado una acción neuroprotectora en la enfermedad de Alzheimer (So Young Park, Darrick SH L, 2002); **la discinesia tardía; la depresión mayor (Kulkarni SK, Dhir A et al, 2010); la epilepsia, esclerosis múltiple y otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas como el Parkinson y trastornos neuropsiquiátricos** (Aggarwal BB et al, 2007).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC). Se asocia con una variedad de características fisiopatológicas, incluyendo ruptura de la barrera hematoencefálica (BBB), ataque autoinmune, lesión de los axones y las vainas de mielina. Las células Th17 son consideradas como una clave en la inmunopatología del proceso fisiopatológico de la EM. **Por sus propiedades antiinflamatorias y efectos neuroprotectores, puede tener su papel en el tratamiento de esta enfermedad, siendo conveniente su utilización lo más precoz posible después del brote y mejor como profilaxis** (Lin Xiea et al, 2011). **El mecanismo de su acción neuroprotectora no se conoce completamente. Sin embargo, se ha planteado la hipótesis de actuar mayormente a través de sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Además, es un potente inhibidor de la expresión de los astrocitos reactivos y por lo tanto previene la muerte celular. La curcumina también modula diversos niveles de neurotransmisores en el cerebro.**

La capacidad antidepresiva de la cúrcuma, es una de las aplicaciones más conocidas de la cúrcuma en la Medicina Tradicional China, durante generaciones. Y es que esta planta/especie sirve para tratar la depresión y los trastornos relacionados con la tristeza o la infelicidad. Los estudios actuales revelan que consumir extracto de cúrcuma o cúrcuma en polvo sirve para estimular el sistema nervioso, pero además, tiene efectos en el sistema inmune y en el estado de ánimo. **El efecto antidepresivo de la curcumina descansa en su probable acción sobre el sistema serotoninérgico,** incluyendo la interferencia de esta sustancia sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT1A pre y post-sináptica 5-HT2C y 5-HT7, así como sus efectos sobre diversos componentes en las cascadas bioquímicas activados en las neuronas serotoninérgicas. Es por ello que reduce los niveles de estrés y provoca un aumento en la producción de serotonina. Puede ser usado en pacientes con depresión (emocional o estacional) y otros trastornos similares (Fernández Pires L et al, 2013).

La cúrcuma se ha utilizado para tratar y prevenir enfermedades cardíacas. Además, sus componentes ayudan a reducir el colesterol LDL y los triglicéridos. Favorece el riego sanguíneo previniendo la arterioesclerosis y la trombosis. Tiene efectos hipotensores.

La cúrcuma, bactericida, es una gran aliada del sistema inmune. Esta especie posee una capacidad inmuno moduladora. Añadirle en épocas de estrés, en invierno y en etapas de exámenes ayuda a mantener equilibrada nuestra inmunidad.

Es un remedio natural para los **problemas respiratorios gracias a sus acciones antioxidantes y antiinflamatorias.** La cúrcuma se usa desde hace siglos para tratar la bronquitis. Su utilización es conveniente para el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Aumenta la resistencia a las alergias. Se recomienda consumir 500 mg de cúrcuma en polvo tres veces al día, en las comidas.

La cúrcuma tiene la capacidad de regular la menstruación y aliviar los síntomas premenstruales. Su ingestión excesiva podría impedir la ovulación, como si fuera un anticonceptivo.

Es cicatrizante. Puede aplicarse sobre la piel en caso de dolor, enfermedades inflamatorias como eczemas, psoriasis, heridas infectadas, micóticas. Infecciones oculares y de la boca. Prevención de cataratas.

Reduce el dolor muscular, lumbar y ciático por su efecto antiinflamatorio. Ayuda a mantener la salud ósea y articular.

La cúrcuma permite tratar algunos tipos de cáncer. **Los cánceres en los que está mejor estudiado su potencial antitumoral son los de: estómago, intestino delgado y grueso, colon, mama, próstata, páncreas, piel, pulmón** (Schaffer M et al, 2011).

Efectos secundarios/Contraindicaciones

Está contraindicado o bien se aconseja reducir el consumo de cúrcuma en el embarazo por el riesgo de estimular el útero o en etapas de lactancia, porque puede poner en riesgo la salud del bebé. Evitar en caso de obstrucción de la vía biliar y enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) porque puede acentuar los síntomas. Puede potenciar la acción de fármacos anticoagulantes y antiagregantes. Para reducir el riesgo de sangrado debe suspenderse dos semanas antes de someterse a una cirugía. **A dosis altas consumidas de forma prolongada es aconsejable intercalar periodos de descanso cada 3-6 meses de toma.** Puede provocar irritación en pieles sensibles. **Las siguientes plantas, consumidas con cúrcuma, pueden potenciar también el riesgo de sangrado: angélica, el ajo, el clavo de olor, el jengibre, el ginkgo, el ginseng, la salvia entre otras.**

La diapositiva nº 223, muestra una síntesis de las propiedades e indicaciones de la cúrcuma (curcumina).

Acido Alfa Lipoico

Propiedades: Protector celular y antioxidante

El ácido alfa lipoico (ALA) también se conoce como ácido tióctico. Acido graso con dos átomos de azufre. **Coenzima, ayuda a las vitaminas del grupo B a obtener energía a partir de las proteínas, grasas, e hidratos de carbono.** Es una lipoamida y funciona como cofactor en complejos multienzimáticos que catalizan la descarboxilación oxidativa de los alfa cetoácidos. Entre éstos se incluyen el piruvato, el alfa-cetoglutarato y la cadena ramificada de los alfa-cetoácidos. Si bien el ácido alfa lipoico puede ser sintetizado por animales y seres humanos, se desconoce la vía enzimática completa responsable de su síntesis de novo. El ácido alfa lipoico se absorbe fácilmente de la dieta y se convierte en ácido dihidrolipoico (DHLA) en los tejidos. Existen indicios de que esta sustancia podría tener un efecto sobre proteínas reguladoras y genes involucrados en el metabolismo y el crecimiento. Se encuentra de forma natural dentro de cada célula humana y es vital en un número de diferentes funciones y procesos corporales, incluyendo la producción de energía a través de la conversión de glucosa (glucólisis) en energía celular. También se ha demostrado que el DHLA aumenta el transporte de glucosa. Se considera que esto sucede mediante la reducción de grupos sulfidrilos involucrados en la regulación del transporte de glucosa estimulado por la insulina. El DHLA reduce así mismo la metamioglobina a oximioglobina. El DHLA aumenta la unión al ADN del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas. En contraste, esta situación se inhibe por el ácido alfa lipoico. Es difícil predecir la interrelación de ambos compuestos y sus efectos sobre este factor nuclear en un ambiente celular fisiológico.

Se considera que tanto el ácido alfa lipoico como su forma reducida, el DHLA, poseen funciones antioxidantes. Son capaces de neutralizar y eliminar sustancias químicas nocivas conocidas como radicales libres; acción importante ya que la oxidación intracelular tiene implicaciones en la apoptosis.

Ambos compuestos poseen la capacidad de fijar metales. Forma complejos estables con manganeso, cobre y zinc. El DHLA actúa como reductor para los metales de transición, especialmente el hierro. Este compuesto también regenera ascorbato, que se sabe que reduce el hierro. El DHLA se une tanto al hierro férrico como al ferroso. Posiblemente, dicho compuesto reduzca el hierro férrico a ferroso. El DHLA también remueve el hierro de la ferritina, pero no lo capta del grupo hemo. El DHLA actúa sinérgicamente con otros antioxidantes, lo cual indica que regenera a otros antioxidantes de sus formas unidas a radicales o inactivas: **Es capaz de reciclar la vitamina C, la E y el glutatión, produciendo un aumento del glutatión intracelular** (Packer L et al, 1995). **El DHLA protege contra la peroxidación lipídica microsomal sólo en presencia de vitamina E. La vitamina E es el principal antioxidante que protege a las membranas de la peroxidación lipídica.** A diferencia de otras sustancias antioxidantes, es soluble tanto en estructuras lipídicas como hídricas, lo que permite su movilidad a través de todo tipo de tejidos. Puede actuar tanto a nivel de los lípidos de membrana como en el medio acuoso del citoplasma celular, es decir, en cualquier parte de la célula. **Se calcula, posee una capacidad antioxidante superior al de la vitamina C en unas 400 veces que por ser hidrosoluble actúa sólo en el medio acuoso del citoplasma celular mientras que la Vitamina E por ser liposoluble, actúa sólo en la fase grasa de nuestras células.** El ácido alfa lipoico evita los síntomas de la deficiencia de la vitamina E y la C.

Fuentes Naturales: El organismo no produce grandes cantidades de ALA. **Se encuentra en unos pocos alimentos: espinaca, cereales integrales, brócoli, patatas, levadura cerveza y órganos de animales. Debido a ello puede ser necesario tomar suplementos.** El ácido alfa lipoico permite reducir la toma de suplementos de vitaminas al aumentar la vida media y la eficacia de éstas en el organismo. **El ácido alfa lipoico es también considerado uno de los mejores suplementos antiaging.**

Aplicaciones Terapéuticas (Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC, 2002)

Muchas de las complicaciones generadas por la diabetes, entre las que se incluyen la polineuropatía y la formación de cataratas, parecen estar mediadas por la generación de especies reactivas del oxígeno. La glucosilación de las proteínas también tiene un papel importante en las complicaciones de esta enfermedad. El ácido alfa lipoico ha demostrado evitar las reacciones de glucosilación, y eliminación de especies reactivas del oxígeno que son liberadas por las células inflamatorias y agreden a las células pancreáticas (Ametov AS et al, 2003).

Se ha postulado la hipótesis de que el ácido alfa lipoico evita el estrés oxidativo en la diabetes al ahorrar vitamina C, cuyo transporte se afecta en esta enfermedad. Dado que la vitamina C y la glucosa comparten el mismo transportador en los tejidos no dependientes de la insulina, el aumento de la glucemia en la diabetes inhibe competitivamente la entrada a la célula de la vitamina C. Esto resulta en una deficiencia intracelular de vitamina C. Los suplementos exógenos de ácido alfa lipoico utilizan otro transportador para ingresar a las células, se convierten en DHLA reciclando entonces la vitamina C. **Esto podría explicar su efecto protector sobre la génesis de las cataratas en la diabetes y en otras complicaciones de esta condición.**

Además, el ácido alfa lipoico y el DHLA protegen a la albúmina de la glucosilación (Packer L et al, 1995). **Se ha demostrado que el ácido alfa lipoico protege a las lipoproteínas de baja densidad del estrés oxidativo. Por lo tanto, el ácido alfa lipoico podría prevenir la aterosclerosis en los pacientes diabéticos. En otros estudios el ácido alfa lipoico redujo el dolor y la parestesia en un grado mayor que la vitamina B1 en sujetos diabéticos (Bruckner I et al, 2002). También, se ha informado que en un grupo de individuos con diabetes tipo 1 y tipo 2, el ácido lipoico reduce significativamente la albuminuria (Chang JW et al, 2007).**

La lesión por isquemia-reperfusión sucede cuando se produce una explosión de radicales libres durante la reoxigenación de los tejidos que estuvieron hipóxicos. Esta condición es de fundamental importancia en el tejido cardíaco y cerebral. **Se ha demostrado con estudios in vitro que el DHLA evita la lesión por isquemia-reperfusión en las mitocondrias cardíacas (Packer L et al, 1995). El DHLA también acelera la recuperación del flujo aórtico y aumenta la síntesis de ATP en el corazón. Así mismo se ha informado de que ALA preserva la vitamina E en el tejido cardíaco, mejorando la recuperación funcional del ventrículo izquierdo posterior a la isquemia. Además reduce la peroxidación lipídica y la pérdida de lactato deshidrogenasa (un marcador de daño de membrana).** A nivel cerebral, en una investigación donde se realizó oclusión de las arterias carótidas en ratones, el pretratamiento con ácido alfa lipoico disminuyó la mortalidad del 80% al 20%. Esta disminución notable en la mortalidad se acompañó de un aumento en el glutatión y disminución de la formación de los productos de peroxidación lipídica. También se informó que el ácido alfa lipoico inhibe la actividad de la xantina oxidasa. Esta enzima tiene un papel importante en el mecanismo de la lesión por isquemia-reperfusión. En otro estudio realizado en ratas para examinar si el ácido alfa-lipoico antioxidante protege a las neuronas de la retina de la lesión por isquemia-reperfusión, se vio que el ácido alfa lipoico si proporciona protección a la retina en su conjunto, y para las células ganglionares en particular, (Chidlow JW et al, 2002).

Se ha utilizado el ácido alfa lipoico para el tratamiento de enfermedades hepáticas. La base de tales tratamientos es el papel metabólico del ácido alfa lipoico y no su acción antioxidante. **Las dos condiciones más estudiadas fueron el envenenamiento por hongos y la degeneración hepática secundaria al alcoholismo.** Existen pocos indicios de que el ácido alfa lipoico sea útil para estas afecciones. Sin embargo, en un estudio que recogió (Dunschede F et al, 2006), sobre 24 pacientes sometidos a resecciones hepáticas por diferentes razones, y a quienes se les administró 600 mg de ALA ante de la intervención, fue eficaz y no observaron efectos secundarios perjudiciales tras la intervención. Los autores defienden el potencial de ALA para reducir la lesión por isquemia/reperfusión (IRI) del hígado en los seres humanos que se someten a cirugía hepática.

El estrés oxidativo podría tener un papel en varios aspectos de la **infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.** Se podría ver implicado en la replicación viral, la inmunosu-

presión y el comienzo y la progresión tumoral. Se ha informado que los pacientes infectados por dicho virus presentan deficiencias en varios antioxidantes. Por lo tanto, la terapia antioxidante podría ser de utilidad para retrasar el progreso de la enfermedad (Fuchs J et al, 1993).

En un estudio piloto sobre los efectos del suplemento de ácido alfa lipoico sobre el estado antioxidante y los productos de peroxidación en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, se evidenció, como los sujetos que recibieron ácido alfa lipoico presentaron unos mayores niveles de sustancias antioxidantes y menores niveles de marcadores de estrés oxidativo. Se notó también un aumento del número de linfocitos T colaboradores y una mejora en la relación de linfocitos T colaboradores/linfocitos T citotóxicos. En células de cultivo, el ácido alfa lipoico y el DHLA evitaban la replicación del virus de la inmunodeficiencia adquirida y la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, los cuales son regulados por el estrés oxidativo (Packer L et al, 1993).

En otro estudio, el ácido alfa lipoico, un disulfuro-compuesto de origen natural que actúa como una coenzima celular, inhibió la replicación del HIV-I en células T linfoides cultivadas (Baur A et al, 1991).

El sistema nervioso central es especialmente vulnerable al estrés oxidativo por su consumo de oxígeno constantemente alto y también por su densidad mitocondrial elevada. La mitocondria produce inevitablemente radicales libres como consecuencia del metabolismo oxidativo fisiológico. Estos radicales libres dañan el ADN mitocondrial. Las proteínas defectuosas codificadas por el ADN dañado pueden llevar a la reducción de los componentes de la cadena transportadora de electrones, lo cual conduce a una mayor producción de radicales libres. Este círculo vicioso podría ser responsable, en parte, de las enfermedades neurodegenerativas.

Muchas especies animales y los seres humanos presentan deficiencias cognitivas que podrían ser causadas, al menos en parte, por el estrés oxidativo. En los ratones se informó que la administración de ácido alfa lipoico mejoró el desempeño en pruebas de memoria. Hay autores que admiten que la capacidad del ácido alfa lipoico de inhibir el transporte de calcio mitocondrial podría ser de importancia en sus efectos beneficiosos observados en las **enfermedades neurodegenerativas** (Bondy SC et al, 2002).

La irradiación produce una cascada de radicales libres. Se han utilizado compuestos antioxidantes para tratar la lesión por irradiación. El ácido alfa lipoico protegió en ratones del tejido hematopoyético dañado por la irradiación. El tratamiento con ácido alfa lipoico en niños que vivían en áreas cercanas al accidente de Chernóbil redujo los valores de peroxidación a niveles de sujetos no expuestos a la irradiación. El tratamiento en conjunto de ácido alfa lipoico con vitamina E redujo, incluso más, dicho parámetro. La vitamina E aislada no demostró este efecto.

El aporte de suplementos exógenos de DHLA disminuyó la oxidación de antioxidantes, proteínas y lípidos inducidos por el **humo del cigarrillo**. EL DHLA también redujo parcialmente el daño ocasionado por dicho agente a las células polimorfonucleares.

La administración de ácido alfa lipoico protegió completamente a los ratones y los perros del envenenamiento con arsenito. También, el ácido alfa lipoico podría tener un valor para el tratamiento del envenenamiento con mercurio y cadmio. No se conocen completamente su efecto sobre otros metales pesados.

ALA parece prometedor como tratamiento para el síndrome de boca ardiente, una condición que hace que la boca se sienta caliente o con hormigueo, más frecuente en la mujer en la edad perimenopáusica. Se necesita investigación adicional antes de que se puedan hacer recomendaciones específicas (Femiano F et al, 2004).

Las dosis en suplementos oscilan desde 200 hasta 1800 mg en casos de polineuropatía diabética. En la diapositiva nº 224, se pautan dosis según indicaciones. Se sintetiza también en ella, las fuentes naturales, propiedades y aplicaciones terapéuticas del Acido Alfa Lipoico.

Efectos adversos: No se demostraron a la fecha efectos adversos graves con la administración de ácido alfa lipoico. No existen indicios que sugieran acciones teratogénicas o cancerígenas, pero se recomienda que las embarazadas no tomen suplementos de ácido alfa lipoico hasta que se disponga de más estudios. Puede haber reacciones alérgicas cutáneas e hipoglucemia en los diabéticos, como consecuencia de una mejora en la utilización de la glucosa con las dosis altas de ácido alfa lipoico. En ratas deficientes de tiamina, la administración de una dosis alta de ácido alfa lipoico produjo complicaciones letales. **Parece ser prudente que los sujetos con probabilidad de presentar una deficiencia grave de tiamina, por ejemplo los alcohólicos, reciban suplementos de dicha vitamina si se administra ácido alfa lipoico.**

CAPÍTULO XXII

Acidos Grasos Saturados

Monoinsaturados (Omega 9). Poliinsaturados: (Omega 6, Omega 3, Acido Gamma Linoleico (GLA), Acidos Grasos Insaturados Trans).

Fosfolípidos. Resolvinas. Protectinas. Neuroprotectinas PD1.

Lipoxinas. Aspirina. Farmacodinamia del DHA a través de suplementos de pescado o Krill. Propiedades biológicas.

Probiosis y Omega 3. ¿Es conveniente utilizar suplementos de pescado libres de Acido Fitánico?-I

(Diapositivas nº 225 a 253)

Los **ácidos grasos saturados** son ácidos grasos no enoicos, que se encuentran presentes en los lípidos, raramente libres, y casi siempre esterificando al glicerol (eventualmente a otros alcoholes). Son generalmente de cadena lineal y tienen un número par de átomos de carbono. De los ácidos grasos saturados cabe destacar que se diferencian de los insaturados en que todos los enlaces entre dos átomos de carbono son sencillos, mientras que en los ácidos grasos insaturados aparecen dobles enlaces, el primero en el carbono 6 en los ácidos omega 6, o el primero en el carbono 3, en los ácidos grasos omega 3. Los Omega 9, tienen el doble enlace en el carbono 9.

Los ácidos grasos saturados son más comunes en los animales: grasa animal, lácteos, mantequilla; también en vegetales como el coco y la palma. Tienen un punto de fusión más elevado que sus homólogos insaturados por lo que son sólidos a temperatura ambiente. Ejemplos de ácidos grasos son: el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido mirístico, butírico, láurico. **Las grasas saturadas**, un tipo de lípidos, son triglicéridos formados por tres moléculas de ácidos grasos saturados y una molécula de glicerol.

Los **ácidos grasos omega-9** (ω -9) son un tipo de ácido graso monoinsaturado encontrados en algunos alimentos. Los efectos biológicos del ω -9 son generalmente mediados por sus interacciones con los ácidos grasos omega 3 y omega 6; tienen un doble enlace $C = C$ en la posición E-9. Algunos E-9 son componentes comunes de grasa animal y de aceite vegetal. Los más conocidos ω -9, son el ácido oleico, principal del aceite de oliva y de otras grasas monoinsaturadas. También se destaca el ácido erúico, encontrado en el aceite de colza y semillas de mostaza. Otros ácidos omega 9, son el eicosatrienoico, erúico, nervónico. A diferencia de los ácidos grasos ω -3 y ω -6, los ácidos grasos ω -9 no se clasifican como ácidos grasos esenciales ya que pueden ser sintetizados por el cuerpo humano por lo que no son esenciales en la dieta. **Algunos estudios sugieren que estos ácidos grasos son beneficiosos para prevenir y combatir el cáncer de mama** (Valeria Pala et al, 2001).

Los **ácidos grasos omega 3** son ácidos grasos esenciales poliinsaturados que el organismo humano no los puede fabricar. Existen 6 tipos de ácidos grasos omega-3, siendo la base de todos ellos el ácido linolénico (LNA). Los dos primeros tipos son de cadena corta y el resto de cadena larga: Acido alfa-linolénico (ALA); Acido estearidónico (SDA); Acido eicosatetraenoico (ETA) Acido eicosapentaenoico (EPA); Acido docosapentaenoico (DPA); Acido docosahexaenoico (DHA). Hay alimentos como la leche, huevos, que se enriquecen hoy día con omega 3, son alimentos funcionales (Boris Nemets, 2002). **Se encuentran en alta proporción en los tejidos de pescados azules, peces de aguas frías, incluyendo el salmón, pez que supuestamente tendría el más bajo nivel de contaminación; la sardina, que tiene 1:7 entre omega-6 y omega-3; krill, ricos en EPA y DHA.** Algunas fuentes vegetales son ricas en ALA, como las semillas de lino, ca-

labaza, cáñamo, chía (con un porcentaje del 58-65% en aceite omega 3 ALA), cañamones y nueces (Nettleton JA, 1991; Ayerza R, Coates W, 1999; Boris Nemets, 2002; Peiretti PG et al, 2009), no obstante, **resulta dificultoso para los organismos animales obtener el EPA a partir del ALA de la procedencia vegetal. Además obtener EPA de fuentes como aceite de colza o nueces, produce también un aumento de omega 6, pudiéndose alterar el equilibrio entre ellos, necesiéndose combinaciones diversas como semillas de lino con nueces u otros frutos secos. Por todo ello, y para enfermedades crónicas inflamatorias, autoinmunes, neurodegenerativas, cáncer, que requieran un alto consumo de Omega 3, es mejor tomar suplementos de aceites de pescado o de krill, de calidad parafarmacia, ya que las dosis que se requieren, como luego veremos al referirnos a las indicaciones de los Omega 3, de no elegir preparados de gran calidad, podría correrse el riesgo de consumir cantidades peligrosas de dioxinas, mercurio y otros metales pesados presentes en muchos pescados.**

Los ácidos grasos omega-6 son también esenciales, pero tienden a consumirse en exceso en las dietas modernas, sobre todo por su inclusión en productos de comida elaborada con aceites vegetales ricos en estos ácidos grasos, como girasol, soja, maíz. Son, el ácido linoleico, ácido gama-linoleico, ácido eicosadienoico, ácido dihomogammalinolénico, ácido araquidónico, ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido docosapentaenoico, ácido caléndico. Los estudios han demostrado que Omega 3 y 6, no sólo hay que tomarlos en cantidades suficientes sino que hay que guardar una cierta proporción entre ambos tipos (Simopoulos A P, 2002). Al parecer, los humanos evolucionaron consumiéndolos en una proporción de uno a uno, por lo que hay que valorar la proporción óptima que brinde numerosos beneficios para la salud. Sin embargo algunos estudios de nutrición demuestran que las dietas occidentales, más aún la típica estadounidense, pueden tener proporciones de 10:1 (lo cual tiene consecuencias negativas para la salud) e incluso hay dietas de hasta 30:1. Disminuyendo esta proporción, al menos a 5:1/4:1, entre omega-6 y omega-3, se beneficia además de toda la población en general a pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas muy variadas, como en asma, enfermedad cardiovascular (Penny M et al, 2002), artritis reumatoide y cáncer colorrectal en proporciones aún más ajustadas: 3:1/2:1 (De Deckere EA, 1999; Calder Philip C, 2006). En otros estudios de Medicina Psicosomática, se ha comprobado, que cuanto más alto tenían los pacientes el nivel de ácidos grasos omega 6, más probabilidades tenían de sufrir síntomas de depresión (Lands William EM, 2005; Hibbeln Joseph R et al, 2006; Okuyama Hirohmi et al, 2007), y además tenían niveles altos de sustancias sanguíneas inflamatorias como el factor alfa de necrosis tumoral y la interleukina 6 (Janice K et al, 2007).

Estos ácidos grasos esenciales, Omega 3 y 6, son sustratos para muchos de los principales lípidos de regulación en el cuerpo. **La deficiencia de ácidos grasos esenciales provoca un síndrome de deficiencia que se caracteriza por la disfunción inmune, infecciones, dermatitis escamosa, pérdida de cabello, trombocitopenia, y mala cicatrización de heridas (Gary P Zaloga, Paul Marik, 2001).**

Los ácidos grasos trans (AGt) son aquellos ácidos grasos (AG) que poseen, al menos, un doble enlace de configuración geométrica trans. Los AGt se encuentran de forma natural, en la carne y la leche procedentes de rumiantes, pero también pueden formarse por hidrogenación catalítica (AGtHC) de los aceites vegetales. Las recomendaciones nutricionales actuales incluyen la disminución de la ingesta de ácidos grasos trans (AGt), ya que existe una evidencia científica suficiente de su relación con la enfermedad cardiovascular.

Para conocer con precisión la ingesta de AGt en los distintos países europeos, la Comisión Europea financió el proyecto TRANSFAIR (Downs SM et al, 2013). Su objetivo fue valorar el consumo de AGt en 14 países europeos occidentales durante los años 1995 y 1996. Los valores de la ingesta media diaria obtenida en el estudio, variaron entre los distintos países. **Los valores más elevados, 5,4 g/día de AGt (2,0% de la energía total ingerida) se encontraron en Islandia y los más bajos 1,5 g/día (0,5%) en Grecia e Italia. El estudio concluía que, en general, el consumo de AGt en Europa occidental no era preocupante, aunque se recomendaba reducir la ingesta de AG que afectan a la colesterolemia incluidos los AGt. En Estados Unidos, la ingesta diaria estimada mediante un cuestionario de frecuencias de consumo fue de 3-4 g/día. Dentro del Proyecto Transfair, en España, la ingesta de AGt en a través del consumo de alimentos fue valorada en el año 2.000 en una encuesta por Carbajal A et al, observándose los mayores contenidos de AGt en las patatas fritas de comida rápida (34% del total de ácidos grasos), precocinados y croquetas congeladas (26%), el pan de molde (17%), tortas (15%), masa congelada milhojas (12%) y pizza (10%), una margarina (17%), y un spreel chocolate y**

avellanas (12%). Las cantidades más bajas se encontraron en los aceites de oliva y de girasol en bruto (0,11-0,27%), galletas de dos tipos diferentes (0,13 y 0,25%), helados (0,16 y 0,17%) y el jamón curado (0,29%). **En el caso de España, la ingesta media de AGt se situaba en 2,1 g/día (0,7% del aporte total de energía), por lo que la ingesta de AGt no constituye un problema de salud pública en nuestro país, con un valor inferior al valor máximo recomendado (<1%) según los datos del estudio TRANSFAIR (Riobo P y Bretón I, 2014).**

Durante las últimas décadas, en muchos países Europeos ha disminuido considerablemente la ingesta de AGt gracias a la legislación establecida y a los cambios en los procesos tecnológicos desarrollados por la industria alimentaria. En la actualidad, las recomendaciones nutricionales para la población incluyen una disminución de la ingesta de los AG saturados y AGt ya que existe suficiente evidencia de su relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Nishida C et al, 2009). Su ingesta aumentaba el riesgo de padecer alteraciones cardíacas tanto o más que los AG saturados (Mensink R P y Katan MB, 1990). **En un estudio realizado se mostró una asociación positiva entre la ingesta de AGt y el riesgo de infarto de miocardio no fatal; este riesgo disminuyó después de 1996, cuando se eliminaron los AGt de las margarinas (Clifton PM et al, 2004). Una revisión sistemática y metaanálisis publicado por Bendsen et al, 2011, puso de manifiesto que un incremento de entre 2,8 g/día y 10 g/día puede aumentar el riesgo de sufrir eventos coronarios en un 22% y de eventos coronarios fatales en un 24%.**

Hasta hace unos años, los aportes más altos de AGt en la dieta correspondían a los alimentos elaborados con grasas hidrogenadas (margarinas, productos comerciales de pastelería, bollería industrial, platos precocinados, alimentos tipo fast-food (hamburguesas, patatas fritas de bolsa, aperitivos o snacks, sopas deshidratadas entre otros y los aportes dietéticos más bajos a la carne y productos lácteos (leche, queso y yogur). Los AGt de origen animal de la grasa de los rumiantes (vacas, corderos, ovejas) se encuentran a concentraciones del 4 al 6%, mientras que los AGt producidos por medios industriales pueden presentarse en una concentración mayor. Las bacterias que se encuentran en el rumen de estos animales cambian la configuración de los AG insaturados de cis a trans. **Los AGt se forman también durante la hidrogenación parcial de los aceites, la desodorización (etapa necesaria para refinar los aceites vegetales) y durante el calentamiento de aceites a temperaturas muy elevadas (>220°C).**

A partir de la década de los 90, la industria alimentaria ha mejorado los procesos tecnológicos y desde entonces se elaboran productos con contenidos muy bajos en AGt (L'Abbe MR et al, 2009). En nuestro país, el contenido en AGt de los productos procesados, como las margarinas, bollería etc, ha disminuido a lo largo de los últimos años y es inferior al 1% en más del 90% de estos productos (Riobó P, Bretón I, 2014). De hecho, una vez conocidos los efectos negativos de los AGt sobre la salud cardiovascular, la industria alimentaria consideró la necesidad de disminuir al máximo el contenido de AGt de las margarinas sin elevar el contenido en AG saturados. Se desarrollaron de esta forma, técnicas alternativas a la hidrogenación parcial que no promueven la formación de AGt (Idris NA et al, 2005).

El efecto negativo de los AGt sobre la salud cardiovascular se debe a que producen alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas. **Su ingesta está relacionada con el aumento de la concentración de colesterol total y colesterol LDL en sangre y con la disminución del colesterol HDL. Además, pueden favorecer el estado inflamatorio afectando a marcadores como la proteína C reactiva, entre otros.** Sjögren P et al, 2004, encontraron que la ingesta de AG contenidos en los productos lácteos se asoció con un perfil de colesterol-LDL favorable, con descenso de partículas de colesterol-LDL pequeñas y densas. El efecto de los AGt sobre el metabolismo de la glucosa no está bien definido. **Los estudios de cohorte sugieren que la ingesta de AGt puede condicionar una mayor resistencia a la acción de la insulina y diabetes.** Monge-Rojas R et al, 2011, observaron una relación positiva entre la ingesta de AGt y el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2. Dicho efecto se observó fundamentalmente en mujeres obesas, lo que podría explicarse por el hecho de presentar mayor resistencia a la insulina al inicio del estudio en comparación con las mujeres no obesas (Salmerón J et al, 2001). **Respecto a la posibilidad de que los AGt estuvieran relacionados con algunos tipos de cáncer, especialmente de mama y de próstata la evidencia no es concluyente.**

Químicamente, las grasas son generalmente triésteres del glicerol y ácidos grasos. Las grasas pueden ser sólidas o líquidas a temperatura ambiente, dependiendo de su estructura y composición. Las grasas poseen un papel importante en la producción de energía: la metabolización de 1 g de cualquier grasa produce, por término medio, unas 9 kilocalorías de energía. La unión Europea recomienda que el consumo de grasa represente entre el 20 y el 35% de

la ingesta energética total, dado que las grasas cumplen importantes funciones en el organismo, como son la energética, la estructural (componentes esenciales de las membranas celulares, vehiculización de nutrientes (vitaminas liposolubles: A, D, E, K y carotenoides), precursora de metabolitos de gran actividad biológica y reguladora de la actividad de enzimas y de expresión génica. Forman el panículo adiposo que protege a los mamíferos contra el frío. Sujetan y protegen órganos como el corazón y los riñones. **Controlan la velocidad de entrada a la sangre de los hidratos de carbono, enlenteciendo dicha absorción y moderando los picos insulínicos. Importante para la salud que esta grasa sea monoinsaturada como el aceite de oliva.**

En función del tipo de ácidos grasos que formen y por el grado de insaturación (número de enlaces dobles o triples) de los ácidos grasos que las componen se dividen en:

Grasas saturadas

Formadas mayoritariamente por ácidos grasos saturados. Aparecen por ejemplo en el tocino, en el sebo, en las mantecas de cacao o de cacahuete, etc. Este tipo de grasas es sólido a temperatura ambiente. Las grasas formadas por ácidos grasos de cadena larga (más de 8 átomos de carbono), como los ácidos láurico, mirístico y palmítico, se consideran que elevan los niveles plasmáticos de colesterol asociado a las lipoproteínas LDL. Sin embargo, las grasas saturadas basadas en el esteárico tienen un efecto neutro. **La mayoría de grasas saturadas son de origen animal, pero también se encuentra un contenido elevado de grasas saturadas en productos de origen vegetal, como puede ser por su contenido de grasas saturadas: el aceite de coco (92 %) y aceite de palma (52 %).**

Grasas insaturadas

Formadas principalmente por ácidos grasos insaturados como el oleico o el palmitoleico. Son líquidas a temperatura ambiente y **comúnmente se les conoce como aceites como de girasol, de maíz, soja, colza, maíz**. Son las más beneficiosas para el cuerpo humano por sus efectos sobre los lípidos plasmáticos (Wardlaw GM y Snook JT, 1990; Sacks FM y Katan M, 2002), y algunas contienen ácidos grasos que son **nutrientes esenciales**, ya que el organismo no puede fabricarlos y el único modo de conseguirlos es mediante ingestión directa, como los aceites comestibles que no son de oliva. Las grasas insaturadas se subdividen en:

- 1) **Grasas monoinsaturadas.** Son las que reducen los niveles plasmáticos de colesterol asociado a las lipoproteínas LDL (Williams CM et al, 1999). Se encuentran **en el aceite de oliva, el aguacate, y algunos frutos secos. Elevan los niveles de lipoproteínas HDL** (comúnmente llamado colesterol bueno).
- 2) **Grasas poliinsaturadas** (formadas por ácidos grasos de las series omega-3, omega-6). Los efectos de estas grasas sobre los niveles de colesterol plasmático dependen de la serie a la que pertenezcan los ácidos grasos constituyentes. Así, por ejemplo, **las grasas ricas en ácidos grasos de la serie omega-6 reducen los niveles de las lipoproteínas LDL y HDL, incluso más que las grasas ricas en ácidos grasos monoinsaturados** (Hodson L et al, 2001). Por el contrario, **las grasas ricas en ácidos grasos de la serie omega-3 (ácido docosahexaenoico y ácido eicosapentaenoico) tienen un efecto más reducido sobre el colesterol, si bien disminuyen los niveles de triglicéridos plasmáticos** (Yam D et al, 2002). **Se encuentran, como ya se ha comentado, en la mayoría de los pescados azules (bonito, atún, salmón, etc.), semillas oleaginosas y algunos frutos secos (nuez, almendra, avellana...).**
- 3) **Grasas trans:** Se obtienen a partir de la hidrogenación de los aceites vegetales, por lo cual pasan de ser insaturadas a saturadas, y a poseer la forma espacial de trans, por eso se llaman ácidos grasos trans. Son mucho más perjudiciales que las saturadas presentes en la naturaleza (con forma cis), ya que **son altamente aterogénicas, contribuyendo a elevar los niveles de lipoproteínas LDL y los triglicéridos, haciendo descender los niveles de lipoproteínas HDL.** Ejemplos de alimentos que contienen estos ácidos grasos son: **la mantequilla vegetal, margarina y cualquier alimento elaborado con estos ingredientes.**

Fosfolípidos

Los fosfolípidos son un tipo de lípidos anfipáticos compuestos por una molécula de alcohol (glicerol o de esfingosina), a la que se unen dos ácidos grasos (1,2-diacylglicerol) y un grupo

fosfato. El fosfato se une mediante un enlace fosfodiéster a otro grupo de átomos, que generalmente contienen nitrógeno, como colina, serina o etanolamina y muchas veces posee una carga eléctrica. **Todas las membranas plasmáticas activas de las células poseen una bicapa de fosfolípidos.** Los fosfolípidos se dividen en fosfoglicéridos (en que el alcohol es glicerol, un alcohol de cadena corta) y esfingolípidos (el alcohol es esfingosina, un alcohol de cadena larga). **Los fosfolípidos más abundantes son la fosfatidiletanolamina (o cefalina), fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, fosfatidilcolina (o lecitina) y fosfatidilserina. Son componentes estructurales de la membrana celular y de la mielina.** El carácter anfipático les permite interactuar interaccionar con moléculas proteicas y la cola apolar se proyecta hacia el interior de la bicapa lipídica. Son activadores de enzimas: **Los fosfolípidos participan como segundos mensajeros en la transmisión de señales al interior de la célula como el diacilglicerol o la fosfatidilcolina que activa a la betahidroxibutirato deshidrogenasa que es una enzima mitocondrial. Son componentes del surfactante pulmonar:** El funcionamiento normal del pulmón requiere del aporte constante de un fosfolípido denominado dipalmitoilfosfatidilcolina. Este fosfolípido tensoactivo es producido por las células epiteliales del tipo II e impide la atelectasia al final de la fase de espiración de la respiración. Son componentes detergentes de la bilis: **Los fosfolípidos, y sobre todo la fosfatidilcolina de la bilis, solubilizan el colesterol.** Una disminución en la producción de fosfolípido y de su secreción a la bilis provoca la formación de cálculos biliares de colesterol y pigmentos biliares. Actúan en la síntesis de sustancias de señalización celular: El fosfatidinol y la fosfatidilcolina actúan como donadores de ácido araquidónico para la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y compuestos relacionados. **La fosfatidilcolina es utilizada hoy día para favorecer la absorción en el tracto intestinal de determinados fitonutrientes, en una novedosa tecnología patentada denominada "Fitosoma".**

C.L.A: Acido Linoleico Conjugado (ALC)

Es un ácido graso esencial producido por la flora intestinal de los animales rumiantes, siempre a partir del ácido linoleico. Esa producción se ve aumentada cuando el animal es alimentado mediante el pastoreo y no cuando ingiere cereales. Se ve también en aceites vegetales (de maíz, girasol, soja, etc.) aunque en una proporción menor. En consecuencia, la mejor fuente de C.L.A, son las carnes y los lácteos. Al ser un ácido conjugado, es beneficioso para la salud. Los seres humanos producen una pequeña cantidad en el hígado, pero siempre a partir del ácido linoleico. **Está admitido que el C.L.A desempeña diversas funciones en nuestro organismo: Reducir la grasa corporal. Se debe no obstante para lograr resultados complementar su consumo con una dieta hipocalórica y un plan de ejercicio físico. Aumenta la masa muscular. Reduce los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre. Mejora el sistema inmune. Actúa como antioxidante, previniendo la aparición de ciertas enfermedades y el envejecimiento prematuro, neutralizando los radicales libres. Puede tener efecto anticancerígeno y antiaterogénico** (Wang LS et al, 2006). A estos efectos, otros autores, también declaran que hay evidencias que demuestran que el ácido linoleico conjugado (CLA) inhibe la iniciación y la promoción y progresión de los tumores. En experimentación animal demostraron que el CLA inhibe la carcinogénesis mamaria en ratas cuando éstas lo ingieren previo al carcinógeno o durante la promoción de la fase de carcinogénesis (Field C et al, 2004). El CLA inhibe el crecimiento de los organoides de células mamarías epiteliales (MEO), inhibición mediada por la reducción en la síntesis de ADN y por una estimulación de la apoptosis; afectando ya sea desde expresión, o localización de las isoenzimas de la protein kinasa C epitelial (PKC) (Ip C et al, 2000; Belury M, 2002). El CLA puede actuar directamente para inhibir el crecimiento, inducir la apoptosis de los MEO y prevenir el cáncer de mama, por su habilidad de reducir la densidad mamaria epitelial. Los mecanismos de inhibición de la carcinogénesis pueden incluir la reducción de la proliferación de la célula, alteraciones en los componente del ciclo de la célula y la inducción de la apoptosis ((Ip C et al, 2000; Belury M, 2002). **Se ha probado que el CLA inhibe el crecimiento de líneas celulares de cáncer de próstata y que induce apoptosis en tejido adiposo, glándulas mamarías y colon.** Además disminuye la proliferación e induce apoptosis en el cáncer de colon en ratas (Park HS et al, 2004). El mecanismo en estos casos se ha asociado a un aumento significativo en el ratio Bax/Bcl-2, siendo Bax una molécula pro-apoptótica que estimula la liberación del citocromo c (Park HS et al, 2004; Schulze-Bergkamen H et al, 2004). El CLA inhibe la formación de lesiones malignas incrementando de forma significativa la apoptosis (Ip M et al, 1999). El mecanismo por el cual activa la apoptosis no está establecido del todo (Field C et al, 2004).

La recomendación es consumir 3 gramos diarios, pero con una dieta variada, se logra alcanzar 1,5 gramos/día. Por consiguiente, si lo que se quiere es lograr resultados a nivel de reducir el peso corporal y la masa grasa, resulta necesario tomar el C.L.A. en forma de complemento. El C.L.A produce un bloqueo en el transporte de las grasas hacia las células adiposas. Esto es debido a que el C.L.A inhibe la función de la enzima LPL (Lipoprotein lipasa) favoreciendo la lipólisis. Ayuda también a aumentar el transporte de grasa hacia la mitocondria celular (órgano de la célula encargado de la respiración celular y producción de energía) para ser oxidada. Aumenta la masa muscular, al aumentar la actividad de la enzima CPT (carnitina palmitoin transferasa). Esta enzima está presente en el músculo y es la que transporta las grasas hacia la mitocondria para ser usada como combustible. **La actividad física estimula el transporte de la grasa hacia la célula muscular para ser oxidada. En consecuencia de lo comentado, el C.L.A. es un nuevo nutriente que está siendo utilizado para poder controlar el peso corporal.**

Acido gamma linolénico (GLA)

El ácido gamma linolénico (GLA), es un ácido graso omega-6 que proviene de las semillas de varias plantas oleaginosas. La sustancia es a menudo identificada como aceite de semillas de grosellas negras, ácido graso poliinsaturado o simplemente ácido graso omega-6. El gamma linolénico es considerado parte de la dieta humana y debe ser obtenido de los alimentos para alcanzar un estado ideal de salud. También es usado con propósitos medicinales (Azim Ghasemnezhad, 2007). **El Aceite de onagra es la fuente más rica de ácido gamma linolénico (GLA).** Puede sintetizarse en el organismo a partir de otro ácido graso en cis, no en trans, aunque no todas las personas pueden hacerlo, ya que por deficiencias metabólicas o nutricionales, tales como carencias de vitamina B6, zinc, magnesio, o déficit insulínico, puede dificultarse esta síntesis (Bruneton et al, 1991). **De 3 a 6 g de aceite de onagra al día (complemento) proporcionan aproximadamente 270-540 mg de AGL.**

Propiedades de ácido gamma linolénico (GLA): Ayuda a la producción de prostaglandina E1 (PGE1) compuesta por ácido gammalinolénico y ácido dihomo-gammalinolénico, que contrarrestan el bloqueo que las grasas desnaturalizadas trans ejercen sobre los ácidos grasos cis, y que es responsable de eventos cardiovasculares isquémicos. **El aceite de onagra, o de borraja, mejora la fluidez de la sangre y el estado cardiovascular. Así mismo, este aceite se ha utilizado para aliviar los síntomas de la artritis reumatoide. Sus prostaglandinas aceleran la actividad de las mitocondrias de las células grasas pardas, un tejido adiposo que cuando se activa su eliminación produce un efecto termogénico global y reducción del peso graso. La prostaglandina PGE 1 desempeña un papel fundamental en el sistema inmunológico, ya que estimula la producción de células T por la glándula timo, como se ha podido comprobar en estudios *in vitro*.**

El ácido dihomo-gammalinolénico se elimina en el hígado con la metabolización del alcohol y de ciertos fármacos, como los esteroides, por lo que lo que el aceite de onagra, constituye un medio óptimo de aportar al organismo el ácido gamma linolénico que servirá de materia prima para producir el tan necesario ácido dihomo-gammalinolénico y así depurar y fortalecer la glándula hepática.

Existen numerosas evidencias de otros efectos beneficiosos de la incorporación de este aceite a la alimentación, como analgésico durante la menstruación (eficacia, sin efectos secundarios adversos, de la onagra en el tratamiento del síndrome premenstrual), la regulación de la saliva y producción de lágrima, el fortalecimiento de las uñas. También en combinación con el zinc hay autores que afirman se produce una disminución de la progresión de la esclerosis múltiple y asimismo resulta un excepcional coadyuvante en la mejora del acné, del eccema y del estado de la piel en general (Bézanger-Beauquesne L et al, 1980; 1986). El ácido gamma linolénico se ha llegado a usar para tratar la esclerodermia, que es un trastorno autoinmune que afecta los tejidos haciendo que se endurezcan o se vuelvan anormalmente gruesos, aunque con resultados escasos. También se ha usado para tratar la psoriasis, pero como en el caso de la esclerodermia, el tratamiento puede no ser efectivo (Darmstadt GL et al, 2002). También hay escasa evidencia que sugiera cuán efectivo es el ácido gamma linolénico en el tratamiento de trastornos emocionales y psiquiátricos, aunque es usado a menudo en el tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad y la depresión, incluso la depresión post-parto. **Es usado para aliviar los síntomas de la neuropatía diabética, pudiendo prevenir el daño nervioso permanente.** Además ha sido usado para tratar el cáncer, la enfermedad cardíaca, la fiebre del heno y el sín-

drome de fatiga crónica, pero no hay suficiente evidencia que sugiera cuán efectivo resulta en el tratamiento de cada una de esas enfermedades (Cannella C, Giusti AM, 2000).

Efectos secundarios: El ácido gamma linoleico puede producir efectos secundarios en el sistema digestivo, incluyendo diarrea y heces que son excesivamente blandas, como así como eructos y gases intestinales. **Las mujeres deberían evitar el uso del ácido gamma linoléico mientras están embarazadas, ya que no hay suficiente evidencia que sugiera cuán seguro es para el niño por nacer.** Este ácido es más seguro cuando se usa a dosis que no excedan los 2,8 gramos al día por un año.

▶ **La diapositiva nº 225, muestra la clasificación y fuentes de los Acidos Grasos. También se hace referencia al Acido Linoleico conjugado (CLA), al Acido Gamma Linoléico (GLA) y Fosfolípidos.**

▶ **La diapositiva nº 226, muestra las recomendaciones nutricionales en la ingestión de grasa:** Un 30 al 35% proceda de la energía dietética total, un 15 a un 18% de grasas monoinsaturadas, un 7 a un 9% de grasas saturadas, un 7 a un 9% de grasas poliinsaturadas (omega 6 y 3). La relación Omega 6:Omega3, tiene que ser menor al menos de 5:1, aunque sería recomendable llegar a un 3:1.

▶ **La diapositiva nº 227, muestra una Distribución aceptable de relación de Macronutrientes (AMRD):** un 20 a un 35% de las calorías totales. Las recomendaciones en la ingestión de grasas, tendría que ser de grasas saturadas: menor de un 10% del total de calorías (menos de 20 g). Las grasas trans, de un 0 a 1% del total de calorías. Cifras de Colesterol de menos de 200 mg al día. La relación Omega 6: Omega 3, lo ideal es de 1:1.

▶ **La diapositiva nº 228, ofrece la distribución de alimentos según su composición en grasas mono y poliinsaturadas y saturadas.** Las monoinsaturadas y Omega 3 son las que tienen un mayor beneficio vascular.

▶ **La diapositiva nº 229, define a los ácidos grasos saturados.** Se llaman así cuando toda la cadena de átomos de carbono tiene todos sus enlaces con hidrógeno. Se encuentran en carnes, lácteos y algunos aceites.

▶ **La diapositiva nº 230, define a los Acidos Grasos poliinsaturados.** Son esenciales. Doble enlace en la cadena de carbonos, el primer enlace en el carbono 6 en los ácidos omega 6, o el primero en el carbono 3, en los ácidos grasos omega 3. Se dividen en dos familias: Omega 6 y Omega 3.

▶ **La diapositiva nº 231 y nº 232, refiere a los Acidos grasos insaturados trans** (parcialmente hidrogenados, aceites calentados, alimentos industrializados horneados como pasteles, bollería, margarinas, alimentos precocinados, snacks...). Son análogos a los saturados (carne, leche, quesos).

▶ **La diapositiva nº 233, nos muestra los Acidos grasos Omega 3.** Presentan el doble enlace en el carbono 9. No son ácidos grasos esenciales. El ácido oleico es el ácido monoinsaturado más conocido (Se encuentra en el aceite de oliva, aguacate, cacahuete y en las carnes).

▶ **La diapositiva nº 234 y nº 235, recuerda que los ácidos grasos Omega 3 tienen el primer enlace doble en el carbono 3.** Bioquímicamente proceden del ácido alfa linoléico (ALA), cabeza de la serie. Los Omega 3 y 6, compiten por los mismos enzimas. Básicamente su procedencia es de pescados azules y krill, aunque también de algunos vegetales como semillas de lino, cáñamones, nueces... Tienen un papel muy importante en la regulación de la respuesta inflamatoria e inmunológica. En mujeres sanas, aproximadamente el 21% del ALA se convierte en EPA y el 9% en DHA (En hombres la conversión es menor).

▶ **La diapositiva nº 236, recuerda que los Omegas 6 son ácidos grasos que tienen dos dobles enlaces situados en los carbonos 6 y 9, con procedencia de aceites vegetales:** girasol, palma, maíz..., soja, huevos). Dan lugar a las prostaglandinas inflamatorias (Pg2).

▶ **La diapositiva nº 237, recuerda la procedencia de los Omega 3: Vegetales** (aceites de soja, lino, nueces etc.). Mejor sea de procedencia animal: Pescados de aguas frías (sardina, caballa, salmón, atún, krill etc.). Son fuentes fiables, todos los pasos bioquímicos ya hechos hasta EPA y DHA. Del krill se extrae el aceite de krill, importante fuente de ácidos grasos omega 3, fosfolípidos, vitaminas (A, D y E), colina y una importante sustancia antioxidante llamada Astaxantina, además de pequeñas cantidades de ácidos grasos omega-6 y omega-9.

▶ **La diapositiva nº 238, cita dos clases de pescado de los que se obtiene los Omega 3: Pescado magro:** Acumula su grasa en el hígado en forma de triglicéridos (bacalao). **Pescado graso:** Acumula triglicéridos en su carne (salmón, atún, sardina etc). De estas dos clases de peces se obtiene el aceite de pescado (alto contenido en EPA y DHA).

La diapositiva nº 239, nos refiere que la mayoría de los aceites de pescado del mercado nos aportan cantidades variables de omega 3. NO SON OMEGA 3 PUROS.

La diapositiva nº 240, ofrece el contenido en ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en pescados. Son la caballa, trucha de lago, arenque, sardina de lata, atún, salmón, los que mayor contenido ofrecen (gramos por 100 g de pescado crudo).

La diapositiva nº 241, nos recuerda la baja cantidad de grasas saturadas (35%) y alta cantidad de insaturadas (65%) que nos ofrece la carne de cerdo. Es rica en ácidos grasos monoinsaturados (como el ácido oleico), los cuales contribuyen a reducir los niveles de colesterol LDL y aumentar el HDL. Al igual que los peces, la carne de cerdo posee Omega 3, un nutriente indispensable para el correcto desarrollo del cerebro, los nervios y ojos durante el embarazo y la infancia. Se sabe que los Omega 3 previenen el infarto al reducir el riesgo cardiovascular, disminuyen modestamente la presión arterial y mejoran los síntomas de algunas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea y la psoriasis. Nutricionalmente, la carne de cerdo, aporta una media de 18-20 gramos de proteína por 100 gramos de producto. El contenido proteico varía principalmente, según la especie, la edad y la parte de la canal de donde proceda. Pobre en sodio y rica en potasio, con beneficios para la tensión arterial.

Las diapositivas nº 242 y 243, muestra las rutas metabólicas y fuentes de procedencia de los Omega 3 y 6, que dan origen a las diferentes prostaglandinas inflamatorias (2) y antiinflamatorias (1 y 3). Las carnes, especialmente las rojas, poseen ácido araquidónico (AA) que da origen a prostaglandinas de la serie 2, presentes en los procesos inflamatorios. Del ácido linoleico, de procedencia vegetal, procede el ácido gammalinolénico y de él, el ácido dihomo-gammalinolénico, dando origen a las prostaglandinas de la serie 1, antiinflamatorias, antiagregantes y broncodilatadoras, que regulan el crecimiento, los estrógenos y las secreciones sebáceas. Del ácido alfa-linolénico de procedencia vegetal, deriva la vía del ácido octadecatetraenoico y el ácido eicosatetraenoico, que se conecta a la vía de los Omega 3 (EPA) procedentes básicamente del pescado y krill. Del EPA deriva el DHA, aunque también a partir de éste puede formarse EPA. Este da lugar a las prostaglandinas de la serie 3. A partir del DHA se forman protectinas y resolvinas, maresinas y el NPD1, que es una protectina PD1, sintetizada en los tejidos cerebrales. Todas ellas: prostaglandinas de la serie 3, protectinas y resolvinas... son antiinflamatorias, antiagregantes, antitrombóticos y liporeguladoras.

Es importante reseñar, que el EPA al inhibir la enzima Delta-5-desaturasa (D5D) impide que se forme ácido araquidónico (inflamatorio) a partir del ácido dihomo-gammalinolénico (DGLA), y así DGLA da formación a las prostaglandinas de la serie 1 (E1 antiinflamatorias). Pero el EPA es un inhibidor poco potente de la enzima, de tal forma que si se ingiere mucho Omega 6, esta inhibición del EPA sobre el DGLA es insuficiente, al haber mucha cantidad de DGLA, dando origen entonces al ácido araquidónico (inflamatorio). Este efecto se llama: "desbordamiento de DGLA". La insulina también activa la D5D, por lo que es un factor inflamatorio, y ello explica el creciente número de estudios que relaciona a ésta con las enfermedades isquémicas coronarias. La insulina provoca un aumento de la inflamación silenciosa subclínica, especialmente ante la presencia de ácidos omega 6 de la dieta, favoreciendo también la obesidad. Nutrientes como la cúrcuma por el contrario ayudan a inhibir, a controlar la D5D, por lo que ejercen también por este mecanismo una acción antiinflamatoria, además de otras específicas (Ver diapositiva nº 223). La ingestión saludable de grasa monoinsaturada (aceite de oliva) controla la velocidad de absorción de los hidratos de carbono, de tal forma que se lentifica y reduce los picos insulínicos, con lo que disminuye la estimulación de la D5D, reduciéndose la formación del AA.

Las diapositivas nº 244 a 246, refieren el desequilibrio actual que existe en nuestra sociedad entre el Omega 6 y 3, de tal forma que el consumo excesivo de aceites omega 6 desequilibra a los Omega 3, por un consumo deficiente de pescado, fuente de los Omega 3. Esto unido al consumo excesivo de carne, huevos y lácteos hace que se produzcan más cantidad de eicosanoides (Pg2, tromboxanos, leucotrienos), procedentes del AA. Mientras que ambos de estos ácidos grasos son esenciales para la salud humana, algunos expertos están de acuerdo en que esta relación debería mantenerse en o por debajo de 4:1/5:1. Los niveles de ácido docosahexaenoico se han visto asociados inversamente con el riesgo de cardiopatía coronaria (Simón JA et al, 1995). En la actualidad, en algunas sociedades como la norteamericana, la proporción entre Omega 6 y 3 puede estar entre 15:1/50:1, mientras que en otras, como cretenses, japoneses es de 3:1/5:1. Y en esquimales, se inerte siendo de 1:3, debido al alto consumo de pescado y foca. En nuestras sociedades, a primeros de siglo, existía una desproporción menor, aunque evidente, era de 10:1.

El riesgo para tener un infarto de miocardio súbito (IM o ataque cardiaco) está relacionado con bajos niveles de Omega 3 y puede ser estimado por la puntuación de equivalencia del llamado Índice de Omega-3 en los glóbulos rojos (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999; Albert CM et al, 2002; Lemaitre RN et al, 2003; Lavie CJ et al, 2009; Pottala JV et al, 2010). Basados en la investigación del Centro de Investigación para Lípidos y Diabetes y del Instituto de Corazón de Medicina en la Universidad de Missouri en Kansas City, esta prueba considera el hecho de que la composición de ácidos grasos en el eritrocito refleja la ingesta de EPA + DHA con el paso del tiempo (análogo a la forma en que la hemoglobina A1c afecta los niveles de azúcar en sangre a largo plazo). **Este índice evalúa la presencia en el organismo de dos de los principales ácidos grasos Omega-3: el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), aportados tanto a través de la alimentación como a través de su síntesis en el organismo a partir del ácido alfa-linolénico (ALA).** Dicho índice calcula el porcentaje que constituyen el EPA y el DHA respecto al total de los ácidos grasos presentes en la membrana de los glóbulos rojos. **Las personas que presentan un índice mayor o igual al 8%, tenían el grado más alto de protección contra muerte súbita cardiaca, mientras que un índice de menos o igual a 4% se asociaba con un menor riesgo de protección.** En las regiones donde el consumo de marisco es relativamente alto y las tasas de enfermedades cardiovasculares son relativamente bajas (por ejemplo, Japón y Groenlandia), las personas a menudo tienen unos niveles totales de ácidos grasos omega-3 de más del 15% de los ácidos grasos totales.

Los valores del **Índice Omega-3** se clasifican en 4 categorías:

- **Índice entre 1 y 4:** Riesgo muy aumentado de sufrir accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares, de enfermedades degenerativas cerebrales, y muy alta predisposición a la depresión.
- **Índice entre 5 y 7:** Riesgo significativamente aumentado de sufrir accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares, de enfermedades degenerativas cerebrales, y alta predisposición a la depresión.
- **Índice entre 7 y 8:** Baja probabilidad de sufrir accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares, enfermedades degenerativas cerebrales y baja predisposición a la depresión.
- **Índice superior a 8:** Excelente resultado. Muy baja probabilidad de accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares, de enfermedades degenerativas cerebrales, y de predisposición a la depresión.

El Índice Omega-3 está indicado en todas aquellas personas que deseen gestionar proactivamente su salud así como en las siguientes situaciones: Pacientes con enfermedades cardiovasculares; pacientes con enfermedades crónicas, incluyendo asma, alteraciones metabólicas, de la inmunidad o inflamatorias; pacientes con bajo estado de ánimo o depresión; niños con sospecha de trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH); durante el embarazo, con el fin de asegurar el correcto aporte nutricional al feto.

▶ **La diapositiva nº 247,** muestra como a partir del Ácido Araquidónico (AA) se forman eicosanoides de carácter inflamatorio (prostaglandinas de la serie 2), tromboxanos, leucotrienos, que aumentan la permeabilidad vascular, potencian el dolor y el edema, típicos de la inflamación.

▶ **La diapositiva nº 248,** sintetiza las acciones de los Omega 6 (inflamatorios y antiinflamatorio: GLA) y los Omega 3 (antiinflamatorios), a través de las diversas prostaglandinas, de las series 1 y 3 (antiinflamatorias) y 2 (inflamatoria), y leucotrienos, tromboxanos (inflamatorios). Estos últimos y las prostaglandinas de la serie 2, proceden del Ácido Araquidónico.

▶ **La diapositiva nº 249,** muestra como los ácidos grasos esenciales (omega 3 y 6) son componentes estructurales importantes de las membranas celulares, afectando a la fluidez, permeabilidad, flexibilidad y actividad de éstas. EPA compete con AA en dicha composición de las membranas celulares. Un mayor consumo de EPA conduce a una menor producción de eicosanoides inflamatorios: con disminución de las prostaglandinas tipo 2, tromboxanos 2 y leucotrienos 4; con aumento de sustancias antiagregantes y antiinflamatorias como prostaglandinas 3, leucotrienos 5, tromboxanos 3, prostaciclina 3. **Se incorporan de forma selectiva en membranas de retina y de neuronas, participando en papeles importantes en visión y en función del Sistema Nervioso.**

Además de las rutas comentadas: DGLA y EPA que dan lugar a las prostaglandinas antiinflamatorias de la serie 1 y 3, el organismo puede disponer de resolvinas y protectinas, ambas derivadas del EPA y del DHA. Son potentes antiinflamatorios que ayudan a resolver la infla-

mación. Son los responsables de los beneficios atribuidos a los omega 3. **Las resolvinas, maresinas y protectinas del DHA son más importantes que las del EPA (Ver la diapositiva nº 250).**

La diapositiva nº 251. Las resolvinas y protectinas del DHA tienen importantes efectos antiinflamatorios sobre todo en el SNC. La protectina PD1 sintetizada en los tejidos cerebrales se denomina NPD1.

La diapositiva nº 252, recuerda que cuando se ingieren los omega 3 en cantidad, desplazan al AA de las membranas celulares. Ello provoca una disminución de los eicosanoides proinflamatorios que se derivan del AA.

La diapositiva nº 253, establece las diferencias entre la administración de antiinflamatorios de síntesis y de DHA en procesos inflamatorios. Los aines bloquean las PG2 (inflamatorias), pero también las PG1 (antiinflamatorias). **Cuando se administran suplementos de DHA, se previene la formación de las prostaglandinas (PG2) y de leucotrienos, promoviéndose así mismo, la formación de las PG1y PG3 (antiinflamatorias).**

Resolvinas, Protectinas, Maresinas, Neuroprotectinas PD1, Lipoxinas, Aspirina

Son derivados de los ácidos grasos omega 3: ácido docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA). Son tres tipos de moléculas: resolvinas, maresinas y protectinas, todas ellas encargadas de inhibir la expresión de citokinas pro-inflamatorias por los macrófagos M17. Cuando las protectinas se generan en el interior del tejido nervioso se denominan “neuroprotectinas” (NPD1).

Profundizaremos seguidamente en algunos conceptos sobre estas sustancias, que además aumentan su acción antiinflamatoria con la administración simultánea del acetil salicílico (aspirina).

Las lipoxinas, provenientes del ácido araquidónico, paradójicamente son antiinflamatorias. La aspirina inhibe la producción de tromboxano por las plaquetas y la biosíntesis de prostaglandinas en las células vasculares endoteliales desencadenando la biosíntesis de 15-epi-lipoxinas (ATL) (Fierro IM et al, 2002). **Una vez más, hay paralelismos en la biosíntesis de resolvinas y protectinas y la de las epilipoxinas inducidas por la aspirina a partir del ácido araquidónico.**

La razón de denominar a estas modernas familias de compuestos bioactivos como “resolvinas” (productos de interacción de la fase de resolución de la inflamación) y “protectinas” se debió a que poseen propiedades antiinflamatorias, neuroprotectores, inmunoreguladoras y un poder de resolución potentes (a nivel submicromolar y nanomolar). **Los mediadores derivados del ácido eicosapentaenoico que llevan aparejados efectos biológicos potentes se designan serie E (resolvinas de la serie E, es decir, resolvina E1 [RvE1]), mientras que las que son biosintetizadas a partir del precursor DHA se denominan resolvinas de la serie D (es decir, resolvina D1 [RvD1]).** Los compuestos bioactivos que proceden del DHA que transportaban estructuras de trieno (es decir, docosatrienos) y con propiedades inmunoreguladoras se denominaron protectinas, siendo las neuroprotectinas, las generadas específicamente en el tejido nervioso. El tratamiento con aspirina desencadena una serie epimérica asociada a partir de cada una de las familias al inducir la formación endógena de la serie 17R de resolvinas y protectinas. Estos epímeros recibieron el nombre de RvDs y protectinas activadas por la aspirina (AA), y se ha observado in vivo que poseen efectos antiinflamatorios potentes, que equivalen prácticamente a los evocados por sus homólogos de la serie 17S.

Las lipoxinas son compuestos que se generan a partir de AA (ácido araquidónico) por la vía de las lipooxigenasas, pero a diferencia de los leucotrienos y prostaglandinas **las lipoxinas son inhibidores de la inflamación** (Serham CN et al, 1984. Las principales acciones de las lipoxinas son inhibir el reclutamiento de los leucocitos y componentes celulares de la inflamación, inhibiendo la quimiotaxis de los neutrófilos y la adherencia al endotelio, siendo reguladores negativos endógenos de los leucotrienos inflamatorios (Fiore S et al, 1992; 1994). A diferencia del resto de los derivados del AA, necesitan de dos tipos celulares para ser sintetizados: los neutrófilos producen intermediarios de la síntesis, que son convertidos en lipoxinas por plaquetas al interaccionar con los neutrófilos (Serham CN et al, 1990; Bac Y-S et al, 2003). Disminuyen la permeabilidad vascular, estimulando a la vez un infiltrado de monocitos, antiflogístico, que parece imprescindible para la cicatrización de las heridas.

Algunos fármacos ampliamente utilizados y con una base sólida influyen en la resolución. En este contexto, la aspirina (apreciada por su capacidad para inhibir la formación de mediadores lipídicos como las prostaglandinas) desencadena en realidad la generación de formas epiméricas de ácido araquidónico, así como los mediadores derivados del EPA, que muestran potentes efectos antiinflamatorios y favorecedores de la resolución (Kohli P, Levy B.D, 2009). Las formas epiméricas de las lipoxinas, como por ejemplo las denominadas 15-epi-lipoxinas desencadenadas por la aspirina, comparten sus efectos in vitro e in vivo, al igual que las resolvinas de la serie D derivadas del EPA y del DHA (resolvinas y protectinas que contienen la serie 17R) (Fierro IM et al, 2002; 2003).

Por otra parte, también existen indicios claros de que los glucocorticoides favorecen la captación y la limitación de los neutrófilos apoptóticos. Dado que tanto la aspirina como los glucocorticoides afectan a la resolución y comparten, en el caso de la lipoxina, un lugar de acción común (el receptor de la lipoxina A4), es posible que otros fármacos de uso común influyan sobre las vías de resolución (Perreti M et al, 2002). **Además, en las enfermedades inflamatorias crónicas clínicas actuales puede haber carencias potenciales heredadas o adquiridas en estas vías.**

Desde hace mucho tiempo se sabe que los AGPI ω -3 desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la función y la salud de los órganos. El impacto de estos ácidos en muchas enfermedades permaneció en la sombra hasta la aparición de los estudios del Grupo Italiano para el estudio de la supervivencia tras el infarto de miocardio (Estudio GISSI). La importancia de los AGPI ω -3, como DHA y EPA, a nivel molecular ha sido un tema muy debatido (Ariel A, Serhan CN, 2007). Se creía que el mecanismo de acción primordial de estos ácidos era bloquear la formación de mediadores proinflamatorios mediante una competición de sustrato (Bannenberg G et al, 2007). La identificación del receptor de la resolvina E1, su presencia en los leucocitos y las células dendríticas, y la importancia de estos grupos celulares en las respuestas inflamatorias, subrayan la comunicación entre los primeros acontecimientos en la biosíntesis mediada por lípidos y su relación con el tráfico celular así como la modulación de la inflamación (Arita M et al, 2005).

Las neuroprotectinas

En estudios sobre la formación de resolvinas en el tejido cerebral en respuesta al tratamiento con aspirina, se demostró que se produjeron unos nuevos docosatrienos que inicialmente se denominaron “neuroprotectinas” (Serhan CN et al, 2004; 2004). Las resolvinas y neuroprotectinas son unos lípidos distintivos y altamente estereoespecíficos, que constituyen mediadores locales endógenos con un fuerte efecto antiinflamatorio, además de ciertas funciones inmunoregulatoras a concentraciones nano y picomolares. Son parte del mecanismo molecular que contribuye a la retirada de las células inflamatorias y de la restauración de la integridad celular una vez que la necesidad de una respuesta inflamatoria ha pasado. Es evidente que la presencia de la aspirina solo facilita la resolución de la inflamación. **La aspirina incentiva la conversión de los ácidos omega-3, EPA y DHA a productos 18R-oxigenados como resolvinas de las series E y O, las cuales inducen unas fuertes señales antiinflamatorias** (Christie WW, 2013).

Recordemos que durante la inflamación, se producen numerosos neutrófilos polimorfonucleares que generalmente tienen efectos beneficiosos a la hora de luchar contra la enfermedad, pero a largo plazo, si funcionan deficientemente, pueden dañar tisularmente. Las resolvinas, como las lipoxinas, parece que tienen un papel importante a la hora de regular y por supuesto inhibir estos efectos dañinos. Por ejemplo, concentraciones nanomolares de resolvina E1, reducen la inflamación dérmica, la migración de células dendríticas y la producción de interleucinas. Las 175 resolvinas, parece que cuentan con funciones muy similares a las de la serie 18R, mientras que las (neuro)protectinas parece que operan de la misma manera en el tejido cerebral. **Además, las (N)PD1 protegen las células del epitelio de la retina de la apoptosis inducida por el estrés oxidativo, teniendo además efectos protectores en modelos animales de infarto y enfermedad de Alzheimer.** Entre sus acciones en tejidos no neuronales, promueven la apoptosis de las células T, constituyendo un gran efecto terapéutico en procesos inflamatorios agudos o enfermedades crónicas inflamatorias (Gunstone FD et al, 2007).

Desde el punto de vista nutricional se ha descubierto que la suplementación dietética con ácidos grasos omega-3, tornados junto con aspirina, pueden reducir los síntomas clínicos de muchos estadios de enfermedades, incluyendo desordenes inflamatorios, enfermedades cardiovasculares y cáncer (Christie WW, 2013).

Farmacodinamia del DHA, a través de suplementos de aceite de pescado o de krill

Una vez los triglicéridos de DHA son ingeridos, son hidrolizados a ácidos grasos libres y monoglicéridos fundamentalmente por acción de las lipasas. Los ácidos grasos son transportados al hígado incorporándose a la lisofosfatidilcolina (Liso-PC), lipoproteínas y quilomicrones. Las apoE en el tejido neural y ApoB tienen un papel destacado en el metabolismo del DHA. El DHA libre es formado rápidamente después de la ingestión mediante la hidrólisis de la fracción VLDL y quilomicrones. La albumina se liga al DHA libre no esterificado y a la lisofosfatidilcolina conteniendo DHA. Se acumula particularmente en la liso-PC, siendo el transportador preferido en el cerebro y en otros tejidos diana (retina), mientras que el DHA libre ligado a la albumina alcanza concentraciones mínimas en el plasma. De esta manera el DHA se incorpora a los fosfolípidos en los tejidos neural, retina, eritrocitos y leucocitos procedentes del transporte de la ApoE y particularmente de la liso-PC, mientras que el DHA en las plaquetas procede de la pequeña fracción DHA-albumina.

Las funciones fisiológicas específicas del DHA dependen de la incorporación a los fosfolípidos de las membranas y de un metabolismo muy conservador en la retina y en el córtex cerebral durante semanas e incluso meses, ya que soportan niveles adecuados incluso en una severa deprivación nutricional. Aunque se acumulan cantidades pequeñas de DHA en forma de triglicéridos en el tejido adiposo, la acumulación del DHA se produce fundamentalmente en los fosfolípidos. La oxidación enzimática del DHA se produce a partir de la ruta COX-2, siendo especialmente inducida por AINEs (aspirina) teniendo como productos resultantes docosanoides: resolvinas y protectinas de la serie D (NDP1) y las protectinas resolvinas DI y D2.b. **El krill como complemento alimenticio rico en ácidos grasos omega-3, presenta su aceite en forma de fosfolípidos a diferencia de los omega-3 del aceite de pescado que se presentan en forma de triglicéridos. Los ácidos grasos omega 3 en el aceite de pescado se presentan en forma de triglicéridos, son insolubles en el estómago y en el contenido intestinal que es acuoso, y los productos de su digestión (ácidos grasos libres y monoglicéridos), dependen de las sales biliares para su absorción a través del sistema linfático. Cuando se presentan en forma de fosfolípidos (aceite de krill), se dispersan en el líquido intestinal y forman espontáneamente pequeñas micelas transportables en medio acuoso, por lo que no dependen de las sales biliares para su absorción intestinal. La consecuencia de presentarse en una u otra forma es que el cuerpo puede absorber el 95 a 98% de los ácidos grasos en forma de fosfolípidos del aceite de krill, con un 65% de los procedentes del aceite de pescado que se presentan en forma de triglicéridos. En ambos casos, con la ingestión de ambos, se beneficia la salud cardiovascular (control de colesterol y triglicéridos en hiperlipidemias y prevención de la aterosclerosis) (Wang C et al, 2006; Lavie CJ et al, 2009). Existe una relación inversa entre el consumo de pescado y el riesgo de accidente cerebrovascular. Los mecanismos para esta protección pueden incluir la inhibición de la agregación plaquetaria, formación suprimida de leucotrienos (mediadores lipídicos de neutrófilos y la agregación de macrófagos), la reducción de niveles de fibrinógeno, descensos de la presión arterial y disminución de la resistencia insulínica. A este respecto, Hiroyasu Iso et al, 2001, investigaron esta relación de forma prospectiva durante 14 años de seguimiento a mujeres. Comprobaron esta hipótesis sin encontrar asociación con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico. Así mismo beneficia osteoarticularmente (control de la inflamación y del dolor en artrosis y artritis) (Darlighgton LG, Stone TW, 2001; Deutsch L, 2007). Este efecto antiinflamatorio del aceite de pescado, depende de la dosis, el tiempo y la enfermedad dependiente. Dado que este efecto depende también del equilibrio entre el n-3 y n-6 ácidos grasos, la proporción relativa de EPA y DHA y posiblemente el cotratamiento con la dieta de vitamina E, el efecto de la dosis puede variar entre individuos. En los trastornos inflamatorios crónicos, son necesarias varias semanas para valorar los resultados. Este efecto antiinflamatorio aun suave, posiblemente a través de regulación a la baja de la producción de citoquinas pro-inflamatorias, conduce a la sorprendente mejora terapéutica en pacientes críticamente enfermos (Ergas D et al, 2002). La administración de suplementos de aceite de pescado parece ventajosa especialmente en los trastornos agudos y crónicos, donde se produce una activación inapropiada del sistema inmune. El aceite de pescado tiene un efecto leve sobre la inflamación activa de enfermedades como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Crohn, pero podría prevenir la recaída. En otros estudios se ha revelado como un agente eficaz capaz para reducir tanto el número de articulaciones sensibles en el examen físico y la cantidad de la rigidez matinal en pacientes con artritis reumatoide. En estos casos, los suplementos se han consumido a diario, no siendo aparentes los resulta-**

dos hasta pasar por lo menos 12 semanas o más. Parece que una dosis diaria mínima de 3 g de eicosapentaenoico y docosahexaenoico son necesarias para esperar los beneficios deseados (Kremer JM, 2000). Estas dosis de ácidos grasos n-3 están asociadas con reducciones significativas en la liberación de leucotrieno B a partir de neutrófilos estimulados y de interleucina 1 a partir de monocitos. **Varios investigadores han informado de que los pacientes con artritis reumatoide consumiendo n-3 suplementos dietéticos fueron capaces de reducir o interrumpir sus dosis de base de antiinflamatorios no esteroideos o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.** Los ácidos grasos n-3 prácticamente no se han reportado efectos adversos severos en el rango de dosis utilizado en la artritis reumatoide y son generalmente muy bien tolerados (Kremer JM, 2000). En un anterior estudio, este mismo autor y colaboradores, habían llegado a administrar dosis de EPA de hasta 54 mg/kg/día y 36 mg/kg/día, de DHA a 17 pacientes de Artritis Reumatoide, observando a partir de la semana 18, descensos significativos en el número de articulaciones inflamadas, con reducción también significativa en la producción de neutrófilos leucotrienos B4 y de los macrófagos interleucina-1. Dosis más bajas de Omega 3, produjeron también mejorías pero tardando hasta la semana 24. **Llegan a la conclusión de que los beneficios clínicos de la suplementación de la dieta con ácidos grasos omega-3 se observan con mayor frecuencia en pacientes que consumen dosis más altas de aceite de pescado para intervalos de tiempo que son más largos que los realizados en otros estudios. Observaron en otros pacientes que habían suministrado suplementos dietéticos de aceite de oliva cambios benéficos en la función inmune, afirmando que requieren no obstante una mayor investigación (Kremer JM et al, 1990).**

En enfermedades como la nefropatía IgA, el aceite de pescado puede retrasar o incluso prevenir la progresión de la enfermedad, ya que puede suprimir la acción autorreactiva o hiperreactiva de las células T (Ergas D et al, 2002). También indicados en trastornos femeninos (control de diversos síntomas físicos y emocionales del síndrome premenstrual y del dolor en la dismenorrea) (Harel Z et al, 1996). Mejora de la función cognitiva (en pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, TDAH) (Burgess-JR et al, 2000) y sus posibles aplicaciones en la prevención de cáncer de piel (tanto por vía oral como tópica) (Albino AP et al, 2000).

Las personas alérgicas a los camarones u otros crustáceos podrían desarrollar reacciones alérgicas. Los estudios han informado de que los países con altas tasas de consumo de aceite de pescado tienen bajas tasas de trastorno depresivo. Boris Nemets MD et al, 2002, estudiaron un ácido graso omega-3 específico, el éster etílico del ácido eicosapentaenoico (E-EPA), como un complemento al tratamiento de los episodios depresivos que ocurren en pacientes con trastorno depresivo unipolar recurrente que estaban recibiendo terapia antidepresiva de mantenimiento. Observaron una mejora antidepresiva, no siendo posible distinguir si E-EPA aumentaba la acción antidepresiva a la manera de litio o tenía propiedades antidepresivas independientes.

Hay estudios publicados que han comparado los antidepresivos naturales a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT), que son los agentes de primera línea para el tratamiento de la depresión) (Mischoulon D et al, 2000).

Propiedades Biológicas

En consideración a las numerosas referencias científicas y revisiones el DHA es el ácido graso omega 3 con la mayor relevancia para la salud humana particularmente en la función visual y neurológica, para una rápida función del córtex cerebral y en los conos y bastones de la retina, y una adecuada función renal. (Bazan NG, 1990; Clemens Von Schacky et al, 1999; Salem JR et al, 2001; Rotstein-NP et al, 2003; Haag M, 2003; Duffield JS et al, 2005; Arterburn LM et al, 2006).

El DHA se concentra particularmente donde los tejidos tienen una elevada actividad mitocondrial ejerciendo un papel destacado en la fisiopatología de dichos tejidos ejerciendo funciones específicas: fotoreceptores, neuronas, alveolos pulmonares, células de Purkinje, células dendríticas, nefronas, miocitos, hepatocitos, espermatozoides, óvulos. **El DHA es el principal y probablemente el más importante neuroprotector y factor de supervivencia del tejido neural y de los fotoreceptores.**

El DHA, componente vital de los fosfolípidos de las membranas celulares, especialmente en el cerebro y la retina, es necesario para su funcionamiento correcto.

Los Omega 3 actúan favorablemente sobre la aterosclerosis, la enfermedad coronaria, la enfermedad inflamatoria y trastornos del comportamiento (Connor WE, 2000). **Reduce significativamente la reacción inflamatoria asociada a la isquemia y enfermedades degenerativas inflamatorias mediante la activación de las fosfolipasas y el control de las prostaglandinas, eicosanoides y citoquinas.** El DHA presenta inhibición potente de la síntesis de PGF2 (81%), PGE2 (42%), de la formación de neurofuranos y una disminución de la síntesis de leucotrienos serie 4 del AA (76%), TXA2, disminución del PAF plaquetario, y del α -TNF, IL-6, IL-1b, isoprostanos-F2, y aumenta la PgE2. **Se observa un aumento de las PgE2 vasodilatadoras (COX2) en el glaucoma de ángulo abierto y en todas las enfermedades inflamatorias crónicas como el lupus eritematoso sistémico y discoide, artritis reumatoidea, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn...**

El DHA reduce los niveles de IgA, inmunocomplejos circulantes de IgA, y el depósito mesangial de IgA, y la secreción de IgA por las células del bazo, reduciendo la nefropatía por IgA debido a reducción de la expresión de la interleucina (IL)-6. La actividad del DHA altera la respuesta inmunológica a través de la reducción de las citoquinas IL-5, IL-13, IL-10, e IFN-gamma, en respuesta a todos los alérgenos, reduciendo la actividad del asma, reacciones atópicas, aéreo-alergias y las alergias alimentarias, actuando como inmunomodulador.

El papel del DHA en el sistema inmunológico, también está relacionado en su aspecto favorable en la profilaxis primaria como antiinfeccioso y antiparasitario de infecciones secundarias y recurrentes (Serham CN et al, 2006). **El DHA tiene un efecto inhibitor específico de numerosas líneas tumorales en el cáncer de próstata, colon, páncreas, mama, ovario, pulmón, gástrico, mieloma múltiple** (Caygill-CPJ, Hill MJ, 1995; De Deckere EA, 1999; Erlinger TP et al, 2004; Pasche B et al, 2004).

El DHA modifica la composición de ácidos grasos en la superficie ocular aumentando la fluidez, reduciendo la viscosidad de la película lipídica (fase apolar) y normalizando la tensión superficial de la película lagrimal. También modifica las secreciones lipídicas de las glándulas de meibomio evitando la obliteración meibomiana característica de la blefarokonjuntivitis seca. Evita el estancamiento de la secreción dentro de las glándulas y es bactericida reduciendo la capacidad lipolítica de la flora normal. El DHA inhibe las células Goblet de la conjuntiva responsable de la secreción de mucina y responsables de la película polar. La deficiencia o exceso de andrógenos altera la composición lipídica de la superficie ocular. Un aumento de la dihidrotestosterona aumenta la evaporación de la película lagrimal (fase polar). En los tejidos oculares se hallan importantes cantidades de receptores androgénicos: glándula lacrimal, glándula meibomiana, cornea, conjuntiva, cristalino, epitelio pigmentario de la retina, encontrándose una importante actividad 5- α reductasa tipo 1 y 2, responsable de la producción de la Dihidrotestosterona (DHT). **El DHA es inhibidor de la enzima "5- α Reductasa" que reduce la DHT y mantiene la actividad androgénica (testosterona). Evita la apoptosis de las glándulas lagrimales provocada por la DHT, normaliza la alopecia masculina y femenina y reduce el acné juvenil, sin presentar efectos estrogénicos, ni alterar el ciclo menstrual. Inhibe la hipertrofia prostática benigna (HPB) y el adenoma prostático reduciendo la DHT.**

El DHA tiene funciones específicas en la retina donde se encuentran las mayores concentraciones de DHA en el organismo condicionando la movilización de proteínas vitales y de la rodopsina. Es responsable de la activación de la rodopsina. Regula el ciclo celular y la supervivencia en todos los estadios del desarrollo de las neuronas y particularmente de los fotoreceptores en la retina. **El DHA parece controlar la histogénesis de los fotoreceptores mediante la modulación de los dos más importantes mecanismos que inhiben la degeneración de la retina: la neurogénesis y la apoptosis.** Es un potente factor neurotrófico inhibidor de la apoptosis del tejido neural y de la retina, induciendo plasticidad neurológica, y expresión de otros factores de crecimiento como el factor neurotrófico cerebral (BDNF) regulando la fosforilación y síntesis de docosanoídeos: Neuroprotectina D1 (NPD1: 10R,17S-docosatrieno) que posee un potente efecto antiinflamatorio y una elevada tasa de bioactividad neuroprotectora en rangos picomolares, siendo considerado un objetivo terapéutico de primer orden.

El DHA no es una Fuente directa de energía acumulativa e induce la termogénesis por degradación de triglicéridos saturados reduciéndolos. Los efectos del DHA sobre los lípidos son mixtos. Aumenta la síntesis y el transporte de colesterol por las HDL aumentando los niveles de HDL; **reduce los triglicéridos en hombres saludables y en hombres con hiperlipidemia** (Williams CM et al, 1999; Pownall HJ, 1999; Hodson L et al, 2001). **El DHA es el ácido graso más potente inhibidor de la expresión del enzima ácido graso sintetasa en los peroxisomas (López-**

Terradas Covisa J M, 1999; Martínez M et al, 2000). Los inhibidores de la ácido graso sintetasa son fármacos útiles en control del crecimiento de los tumores y en la obesidad. Probablemente esta inhibición sea mediada por una proteína nuclear ligada a los ácidos.

El DHA reduce la prostatitis reduciendo las prostaglandinas inflamatorias (serie 2) y aumentando las antiinflamatorias (series 3 y 1) (Lands Wem, 2003; Kohli P, Levy BD, 2009). **El consumo nutricional de DHA no solo parece útil en la HPB y la prostatitis sino en el cáncer de próstata, ya que reduce significativamente la capacidad metastásica de las células PC-3 reduciendo la expresión de diversas proteínas responsables de la reorganización del citoesqueleto y la actividad dinámica de la membrana celular.**

Los AGPI-Omega 3, ayudan a estabilizar la actividad eléctrica de los miocitos cardíacos aislados mediante la modulación de los canales iónicos del sarcolema, de manera que se requiere un estímulo eléctrico más fuerte para obtener un potencial de acción y el periodo refractario se prolonga notablemente. La inhibición de las corrientes de sodio dependientes de voltaje, que inician los potenciales de acción en los tejidos excitables, y de las corrientes de calcio tipo L, que inician la liberación de las reservas de calcio sarcoplásmico, y por lo tanto, el aumento de las concentraciones de calcio libre citosólico y la activación de las proteínas contráctiles en los miocitos, parecen ser en la actualidad los principales mecanismos antiarrítmicos probables de estos ácidos poliinsaturados. Debido a que los canales iónicos en las neuronas tienen proteínas de canal esencialmente homólogos a los en el corazón, los ácidos grasos n-3, parece ser también probable que afecte la actividad eléctrica en el cerebro de una manera similar a sus efectos en el corazón, y la acumulación de pruebas apoya esta noción. La evidencia de efectos neurológicos importantes beneficiosos de la dieta PUFA n-3 están cada día surgiendo con más fuerza (Leaf A, 2001). **A efectos de prevención de la muerte súbita, este mismo autor afirma que todas las prostaglandinas y tromboxano producidos a partir del ácido araquidónico (que se ensayaron) son agentes arritmogénicos potentes, excepto la prostaciclina, mientras que ninguno de los productos de la serie 3 de la ciclooxigenasa como ácido eicosapentaenoico o DHA, eran arritmogénicos.** Al contrario, parece que solo cantidades relativamente pequeñas de n-3 ácidos grasos parecen ser necesarias para la protección, quizá 600 a 1.000 mg de ácido eicosapentaenoico más ácido docosahexaenoico al día, pero esta ingesta deben ir acompañados de una reducción de los ácidos n-6 ácidos grasos para proporcionar una relación más cercana a 1: 1 de la dieta (n-6/n-3 ácidos grasos poliinsaturados) en lugar de las proporciones de 10: 1 o mayores, como en las dietas de la mayoría de los estadounidenses y europeos. Este cambio en la dieta es el principal factor de prevención de la muerte súbita cardíaca (Leaf A, 2001).

El DHA puede reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular (Simon JA et al, 1999; Albert CM et al, 2002; Virtanen JK et al, 2005) por diversos mecanismos (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999). **El DHA es un cardioprotector en tratamientos quimioterápicos. Reduce el daño producido por la isquemia reduciendo las arritmias malignas y la lesión del infarto de miocardio** (Lemaitre RN et al, 2003; London B et al, 2007). **Previene la fibrilación ventricular y la auricular** (Kannel WB et al, 1998; Wang TJ et al, 2004; Greenlee RT et al, 2005). Los mecanismos implicados en la homeostasis del calcio en el corazón al igual que en la retina y el sistema nervioso central son de particular importancia: Los canales del calcio L-tipo, el intercambio de Na/Ca y la movilización de los depósitos de calcio intracelular son fundamentalmente las rutas llave en la afectación del sistema cardiovascular. Otros estudios también sugieren que la activación de las fosfolipasas y la síntesis de docosanoídeos y eicosanoídeos, la regulación de los receptores asociados a enzimas y las proteínquinas también juegan un papel muy importante en la mediación del DHA en la salud cardio y neurovascular (Arterburn LM et al, 2006; Burdge GC, 2006; Niemoller TD, Bazan NG et al, 2010).

Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFA) han demostrado ser antiarrítmicos en animales. El DHA no tiene un papel significativo en la reducción de los factores de riesgo en las enfermedades cardiovasculares, sin embargo la reducción de la actividad arteriosclerótica en la hipertensión, está asociada con la reducción selectiva del DHA en la expresión de la glicoproteína (VCAM-1) y la adhesión de los monocitos al endotelio vascular mediante la inhibición del Factor de Necrosis Tumoral. A estos efectos, Clemens von Schacky et al, 1999, afirman que la ingesta dietética de ácidos grasos omega-3 modestamente mitiga el curso de la aterosclerosis coronaria en los seres humanos. Los eicosanoídeos derivados de ácido eicosapentaenoico tienen diferentes propiedades biológicas en lo que respecta a los derivados de ácido araquidónico, es decir, sus efectos globales resultan en la disminución de la vasoconstricción, agregación de plaquetas y la toxicidad de leucocitos (Ristic V, Ristic G, 2003).

El DHA también disminuye la viscosidad de la sangre e incrementa la deformabilidad de los glóbulos rojos, protegiéndolos contra trombosis. El DHA no afecta significativamente a la función plaquetaria, factores de coagulación, concentraciones de fibrinógeno. En la diabetes se hallan niveles muy bajos de DHA, descensos de HDL y elevaciones de triglicéridos, obesidad, trastornos inflamatorios e isquémicos cardiovasculares, microangiopatía, neuropatía periférica, demencia y retinopatía diabética (Horrobin DF et al, 1999; Laaksonen DE et al, 2002). El DHA regula el ciclo celular y la supervivencia en todos los estadios del desarrollo de las neuronas y particularmente de los fotoreceptores en la retina (Rotstein-NP et al, 1997). El DHA parece controlar la histogénesis de los fotoreceptores mediante la modulación de los dos más importantes mecanismos que inhiben la degeneración de la retina: la neurogénesis y la apoptosis (Rotstein-NP et al, 2003). Normaliza el déficit del factor neurotrófico ciliar (CNFG) en los fotoreceptores. Reduce los metabolitos (grupos tiol) y los efectos de las especies reactivas de oxígeno (Schonfeld P et al, 2007). Inhibe el estrés oxidativo y del daño irreversible mitocondrial causante de la degeneración de los fotoreceptores derivados de la oxidación del DHA (Docosatrienos) en la retina (Schonfeld P et al, 2003), como la Neuroprotectina D1 protege las células del epitelio pigmentario (Serham CN et al, 2006). Reduce la citotoxicidad por glutamato. El DHA es responsable de la estabilidad de la estructura terciaria de la rodopsina. **Una deficiencia nutricional de DHA provoca la degeneración de los fotoreceptores por reducción del 40% de la renovación de los discos externos. El DHA actúa como un inespecífico antagonista del calcio inhibiendo la apoptosis de los fotoreceptores.**

El DHA es el principal y probablemente el más importante neuroprotector y factor promotor de la supervivencia del tejido neural y de los fotoreceptores en la retina (Neuringer M, 2000). Su configuración le permite una fluidez y resistencia sustancial en los discos de las membranas, en los conos y bastones y neuronas.

Las enfermedades neurodegenerativas a menudo están asociadas con una muerte prematura de células nerviosas, siendo el objeto de cualquier terapia el prevenir o retardar esta muerte celular. El DHA, por su modo de acción, es capaz también de inhibir la vía de las caspasas en enfermedades neurodegenerativas, como en el Alzheimer, actuando con un factor de supervivencia para el tejido neuronal (Juan Diego Zamora S et al, 2005). **Por el contrario en el caso del cáncer la situación es la contraria, esto es, las células no se saben morir, siendo el objetivo intentar provocar la apoptosis. En este sentido hay unas proteínas llamadas caspasas, cuya activación desencadena una serie de reacciones que conducen a la muerte celular** (Narayanan BA et al, 2001). Se han observado propiedades antiinflamatorias en las dietas ricas en AGPI omega-3. Estudios in vitro han demostrado que las dietas ricas en éstos ácidos promueven la muerte por apoptosis de los linfocitos Th1 proinflamatorios, debido a que se incorporan los ácidos en la membrana de las células y afectan vías de señalización relacionadas con los receptores de la muerte celular (Fas y caspasa 8), además de activar factores de transcripción que producen aún más caspasa 8. Ello es de gran importancia porque dichos linfocitos están implicados en la patogénesis de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes (Switzer K et al, 2004). La alimentación in vivo con el DHA y EPA (ácido eicosapentaenoico) o la mezcla de ambos ha generado un aumento en la tasa de apoptosis en células tumorales de glándula mamaria, hígado y colon de modelos animales. De manera similar su adición a un medio de cultivo induce la apoptosis en líneas celulares de cáncer humano de mama, colon, páncreas, melanomas, linfomas y leucemias (Field C et al, 2004).

Hay evidencias de que el uso del DHA como complemento alimenticio podría reducir el riesgo de Alzheimer. El DHA incrementa los niveles de una proteína de la Apo E (SorLA/IRIL) que juega un papel importante en la prevención del Alzheimer. Se han establecido varios mecanismos: activación de las vías antiinflamatorias, inhibidor potente de los neurofuranos, modulación de las membranas sinápticas con aumento de la fluidez de la membrana sináptica, de manera similar como sucede en los fotoreceptores en la retina, con un descenso de la cantidad de depósitos beta-amiloideos vasculares y la síntesis de NPD1. **Los estudios han demostrado el papel protector de los ácidos grasos omega-3 en el deterioro cognitivo leve, demencia y en el riesgo y la progresión de la enfermedad de Alzheimer en los adultos mayores. Una dieta rica en DHA limita el daño sináptico y los defectos cognitivos inducidos por la placa amiloide. Así mismo, el DHA protege las neuronas de la apoptosis (muerte celular) inducida por la placa amiloide e inhibe la acción de los neurofuranos, unos subproductos resultantes de procesos oxidativos que están presentes en enfermedades de la retina y el Alzheimer.**

Se necesitan no obstante, más estudios para comprender el mecanismo de acción de los ácidos grasos omega-3 sobre la cognición. Las dosis, la proporción de EPA y DHA y el tiempo de suplementación deben ser explorados, **siendo necesario para estas afecciones utilizar dosis elevadas de suplementos** (Dan L Waitzberg, Priscila Garla, 2014).

Si el DHA aumenta la capacidad intelectual es debido a que produce una mayor velocidad de la neurotransmisión en las sinapsis. Por ello está indicado en los desórdenes del déficit de atención e hiperactividad (ADHD) (Schuchardt JP et al, 2010; Milte CM et al, 2011), **y también en depresión severa (Colin A et al, 2003) y desordenes esquizotípicos.**

Probiosis y Omega 3

Los omega 3 pueden contribuir al mantenimiento de las bacterias beneficiosas en el intestino. Según investigaciones, un tipo de ácido graso Omega 3, el EPA (ácido eicosapentaenoico), podría apoyar el crecimiento y la tolerancia de las cepas bacterianas probióticas que colonizan nuestro intestino (Kerry L et al, 2015). Este estudio se llevó a cabo en células intestinales humanas in vitro, donde se querían testar la influencia de una bacteria comensal (*Lactobacillus gasseri*) y dos bacterias patógenas (*Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*) sobre la respuesta inmune celular, y cómo la presencia de ácidos grasos poliinsaturados: EPA (ácido eicosapentaenoico), DHA (ácido docosahexaenoico) y AA (ácido araquidónico) podían jugar un papel importante en el mantenimiento de un buen equilibrio inmunológico. Se demostró que la bacteria comensal *L. gasseri* aumentó la secreción de la proteína de señalización de TGF- β 1 inmune (factor de crecimiento transformante β 1), junto con el aumento de expresión de su gen que codifica la señal. **Hay que recordar que TGF- β 1 tiene un papel importante en la promoción de la tolerancia hacia las bacterias comensales y tiene un papel en la amortiguación de la respuesta inmune después de la inflamación.** Las bacterias patógenas no tuvieron efecto sobre la cantidad de TGF- β 1. Los investigadores señalan que *L. gasseri* podría tener una forma de promover su propia supervivencia en el intestino mediante la inducción de la tolerancia hacia sí mismo, un efecto que las bacterias patógenas no tienen. Cuando añadieron ácido eicosapentaenoico al modelo de cultivo celular junto con *L. gasseri*, hubo un mayor aumento en la expresión del gen TGF- β 1.

De esta forma concluyen afirmando el potencial de la combinación de aceite de pescado con bacterias probióticas para promover la supervivencia de probióticos en el intestino y la amortiguación de las respuestas inflamatorias.

Otros autores, también afirman que la adición de omega 3 al yogur, favorece su funcionalidad, además de hacerlo sobre ciertas características de éste, y de su consistencia, viscosidad y color (Reyes C Macedo et al, 2015).

¿Es conveniente utilizar suplementos de aceite de pescado libres de ácido fitánico?

El ácido fitánico es un ácido graso ramificado derivado del grupo fitol, la molécula central de la clorofila o sustancia que da color verde a los vegetales y que permite que las plantas realicen la fotosíntesis. Muchos animales que se alimentan de vegetales como son los rumiantes: vaca, oveja, cordero, caballo..., o pescados (fitoplancton), producen de manera natural ácido fitánico como resultado de la digestión del fitol antes mencionado. En consecuencia, este ácido es una sustancia que está presente en mayor o menor cantidad en muchos de los aceites de pescado del mercado (a través del fitoplancton marino o microalgas unicelulares que comen), carnes, materia grasa de rumiantes a través de la hierba que comen, así como en todos los productos lácteos de uso habitual: leches, quesos, mantequillas, natas etc. en su fracción grasa. **Dado que nuestra dieta suele ser rica en lácteos, carnes de rumiantes y pescado, se ha estimado que diariamente venimos a consumir entre 50-100 mg de ácido fitánico/día.** Este ácido no es tolerado en determinados colectivos con alteraciones de salud muy concretas y por lo general poco habituales como son: enfermedades perioxomales como la Refsum, Zellweger etc., retinosis pigmentaria (López-Terradas Covisa, J. M, 1999). Sin embargo, en otros ámbitos, el ácido fitánico parece contar con interesantes bondades (ej. a nivel de piel y en la diabetes tipo 2). En la bibliografía de los últimos años, se ha incidido en la toxicidad del ácido fitánico para las mitocondrias, con efectos citotóxicos y apoptóticos en neuronas, fotoreceptores, endotelio vascular, hepatocitos... Incluso para algunos bioquímicos, podría ser un factor independiente responsable del aumento de riesgo de cáncer en los estudios epidemiológicos. Posee efectos agonistas y antagonista con el DHA. Consumiéndolos de forma combinada en los productos Omega 3, y según dosis, según estos autores, pueden activar señales de vías celulares

que producen alteraciones en nuestro organismo, restando eficacia a las acciones benéficas sobre la neuroinflamación del propio DHA. Esta relación entre el DHA y ácido fitánico estriba en que son agonistas del sistema receptor “retinoid X receptors” (RXRs), sistema que juega un papel fundamental en el metabolismo de Vitamina A y retinoides. Esta relación, no obstante, depende también de la dosis de ácido fitánico presente, y si ésta es pequeña es difícil que haya interferencias. Además, hay publicaciones como la de Xiao-Han Tang et al, 2007, que subrayan la acción potenciadora de ambos respecto a los beneficios sobre el sistema (RXRs) en la inhibición de la proliferación celular en determinadas neoplasias como la de próstata, además de su acción sinérgica favorable sobre el síndrome metabólico.

Por tanto, siempre será deseable evitar el ácido fitánico en aquellas personas con alteraciones de salud sensibles al mismo. Ahora bien, de poco sirve evitar el consumo de este ácido en un preparado de aceite de pescado si al mismo tiempo uno no deja de consumir productos lácteos así como carnes de vacuno y pescados grasos ya que sólo con la dieta, consumimos diariamente 50-100 mg/día, mucho más de lo aportado por una perla de aceite de pescado. No solo en consecuencia, es interesante que un aceite, en estos casos descritos, esté libre de ácido fitánico, sino que el aceite posea una tal calidad que esté libre de otros ácidos grasos (saturados, trans, monoinsaturados) así como de metales pesados, dioxinas, furanos y PCBs, (policlorobifenilos) dioxinas...

Indicaciones Clínicas de los Omega 3

Posología de los Omega 3 (NPD1)

Carencias de Omega 3-II

(Diapositivas nº 254 a 290)

INDICACIONES CLÍNICAS DE LOS OMEGA 3

Se deducen de las propiedades biológicas, expuestas en el capítulo anterior. Al comentar ahora las diapositivas nº 254 a 290, volveremos a repasar conceptos.

La Diapositiva nº 254, nos recuerda como los Omega 3 posee un efecto inmunomodulador reduciendo el riesgo de cáncer y metástasis. Su efecto inmunomodulador regula también el proceso inflamatorio. El ácido araquidónico (AA) es el ácido graso que mayoritariamente se incorpora a los fosfolípidos de las membranas celulares siendo el precursor más importante tanto cualitativo como cuantitativamente de eucosanoides proinflamatorios. Por el contrario, el ácido alfa linoléico (omega 3) se incorpora a los fosfolípidos de las membranas celulares, interfiriendo con la conversión del ácido linoleico al ácido araquidónico y por tanto la conversión de ácido araquidónico a eicosanoides proinflamatorios, bloqueando además la formación de citoquinas proinflamatorias como respuesta a lesiones, infecciones o exposición a sustancias procedentes de los omega 6, disminuyendo la acumulación de linfocitos en los lugares de inflamación, bien por inhibición de su proliferación o por incremento de la apoptosis (muerte celular programada). **Las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) o los suplementos, producen eucosanoides beneficiosos que reducen la inflamación en las enfermedades crónicas. Las resolvinas y neuroprotectinas metabolitos de los AGPI omega-3, (DHA), producidos en tejido nervioso, poseen un fuerte efecto antiinflamatorio, además de sus funciones inmunoregulatoras a concentraciones nano y picomolares.** El efecto de AGPI omega-3 puede variar dependiendo de las dosis utilizadas, de la duración de la suplementación y del tipo de ácido graso que se utilice.

La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado en los últimos años, principalmente en los países industrializados. En países europeos y Estados Unidos, la prevalencia de la dermatitis atópica (DA), ha aumentado 20 veces en las últimas 6 décadas, afectando a un 17%-23% de la población. **La "tríada atópica", dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma, son enfermedades en las que predomina un proceso inmune inflamatorio. Hasta un 80% de los niños con dermatitis atópica, desarrollaran asma o rinitis alérgica en su vida. Un menor consumo de ácidos grasos omega-3 en la dieta occidental se asociaría a un aumento de prevalencia de las enfermedades alérgicas, donde predomina una respuesta linfocitaria Th2 exagerada.** El mecanismo de acción de AGPI en la prevención de las enfermedades alérgicas aún no está totalmente definido, pero parece que la activación del PPAR gamma (receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas) y la disminución de los niveles de PGE2 en las etapas precoces de la activación del linfocito T nativo (sin procesar) las que mediarían su rol terapéutico (Honeyman J et al, 2006), disminuyendo en el caso de la dermatitis

atópica el daño en el estrato corneo (Niwa Y et al, 2003). **Los ácidos grasos poliinsaturados podrían tener un papel relevante en los pacientes con infección por VIH.** Así, en pacientes con infección por VIH, encuentran que la ingesta de AGPI omega-3 se correlaciona benéficamente con un incremento de los valores de CD4 (De Luis DA et al, 2005). El consumo de AGPI omega-3 en forma de pescado o suplementos de aceite de pescado, han probado su efecto benéfico en diversos estudios epidemiológicos y experimentales sobre los procesos biológicos involucrados en enfermedades cardiovasculares (Voutilainen S et al, 2001; Yokoyama M et al, 2007). **Los AGPI omega-3 poseen una potente actividad inmunomoduladora y actividad antiinflamatoria, propiedades aplicadas en artritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes** (Deutsch L, 2007; Turner D et al, 2008; Chapkin RS et al, 2009; Lev Tzion R et al, 2014). **En el paciente oncológico la pérdida de peso es común y en estadios avanzados la presencia de caquexia se asocia con menor calidad de vida y a un corto periodo de sobrevida.** Los AGPI omega-3 modulan diversas vías efectoras en los procesos oncológicos; se han utilizado para disminuir la pérdida de peso, promover la ganancia de peso e incrementar la sobrevida de pacientes con caquexia asociada a cáncer (Bosaeus I, 2008). Sin embargo, su efecto dependerá de las diversas estructuras bioactivas según la fuente alimentaria, la biodisponibilidad, la dosis y la concentración local en los tejidos (Kim W et al, 2010). Las dosis medias para este fin son de unos 2 g diarios (Pérez-Cruz E et al, 2013), sin que al parecer se consigan a estos efectos mayores ventajas con dosis superiores (Colomer R et al, 2007). Su efecto anti aging fue abordado en el capítulo correspondiente. En las diapositivas siguientes seguiremos abordando aspectos varios de los AGPI Omega-3.

La diapositiva nº 255, nos muestra como el consumo de AGPI omega-3 del pescado está asociado inversamente con el riesgo de cáncer de mama después de la menopausia. (Kim J et al, 2009). Este estudio fue realizado con 358 pacientes con cáncer de mama incidente y 360 controles sin antecedentes de neoplasia maligna del Hospital Nacional del Centro del Cáncer entre julio de 2007 y abril de 2008.

En el cáncer en general, el DHA cambia la fluidez de las membranas celulares alterando sus propiedades físicas tales como la permeabilidad y la actividad de ciertas proteínas. Este cambio puede alterar de manera drástica el paso de señales, jugando un papel importante a la hora de aumentar la permeabilidad de la membrana de las células cancerosas, haciéndolas más susceptibles a la muerte por agentes quimioterapéuticos. El DHA se une a una proteína llamada RXR-alfa cuyas funciones son: migrar a la mitocondria para inducir la apoptosis en células cancerosas e inhibir al mismo tiempo la actividad de otra proteína llamada beta-catenina (la cual promueve el crecimiento de las células cancerosas así como las metástasis). Yao Q, FU T, Wang LU et al, 2015, comprueban en líneas celulares A549 de adenocarcinoma alveolar pulmonar humano, los efectos antiproliferativos de los Omega 3, inhibiendo la autofagia de las células tumorales que aseguraba su supervivencia, por la renovación de sus componentes celulares. Albino AP et al, 2000, publicaron los resultados de un experimento de laboratorio que muestra claramente que el omega-3: el ácido graso docosahexaenoico (DHA), componente principal del aceite de pescado, resultó muy eficaz en la inhibición del crecimiento de células de melanoma humano. Los investigadores trataron 12 cultivos de células de melanoma metastásicos humanos diferentes (in vitro) con DHA y encontraron que más de 50% de ellos dejó de crecer. **Gómez Candela C et al, 2011, encuentran que una suplementación con 1,5 g de EPA durante un mes, en pacientes con cáncer mejora ciertos parámetros inflamatorios. Otros autores también recomiendan la utilización de los Omega 3 para combatir el síndrome constitucional del enfermo canceroso, como la caquexia, pérdida de peso...** (Jatoi A et al, 2000; Scott HR et al, 2003; Colomer R et al, 2007; Bosaeus I, 2008; Gómez Candela C et al, 2011; Pérez-Cruz E et al, 2013). **En cáncer colorrectal, la administración de AGPI Omega-3 también se ha descrito conseguir una disminución del riesgo de este tumor, además del de mama** (Caygill CPJ, Hill MJ, 1995; Deckere EA, 1999). **Otros investigadores en diversos estudios epidemiológicos han encontrado una correlación inversa entre el consumo de pescado y la incidencia de cáncer de mama:** las mujeres con un nivel relativamente alto de EPA y DHA en su grasa y un nivel relativamente bajo de ácido Linoleico (Omega 6) y sus metabolitos, tenían un riesgo menor de cáncer de mama (Simonsen Neal et al, 1998). Investigadores japoneses realizaron un estudio destinado a determinar la asociación entre el cáncer de pulmón y la dieta. El estudio incluyó a 748 hombres y 297 mujeres de 40 a 79 años que habían sido diagnosticados con cáncer de pulmón y 2.964 masculinos y 1189 controles de las mujeres libres de cáncer. **Encontraron que los hombres y las mujeres**

que comían cocidos o pescado crudo, que contienen ácidos grasos omega 3, ácidos grasos esenciales, cinco veces a la semana o más tenían la mitad la incidencia de adenocarcinoma de pulmón en comparación con los participantes que comieron el pescado crudo o cocinado menos de una vez una semana. Las mujeres que consumieron tofu (cuajada de soja) cinco veces a la semana o más se encontró que tenían la mitad del riesgo de adenocarcinomas, en comparación con las mujeres que consumieron tofu menos de una vez a la semana. El aumento del consumo de pescado seco o salado no resultó beneficioso ni para los hombres ni las mujeres, debido a que se destruyen los aceites omega-3 EPA y DHA presente en el pescado crudo y cocido al tratamiento (Takezaki T et al, 2001). **La administración de suplementos dietéticos con ácidos omega-3 grasos poliinsaturados, con un antioxidante como la vitamina E, fueron un apoyo paliativo importante para los pacientes de cáncer con enfermedad metastásica en etapa terminal** (Gogos Charalambos A et al, 1998). **Así mismo en Cáncer de próstata, la administración de los Omega 3, también parece disminuir su riesgo** (Próstata Fórum, July 2000). **Así mismo pueden inhibir la invasión de las células del cáncer de próstata, lo que podría reducir la amenaza de la metástasis. Comer una dieta con el equilibrio correcto de grasas omega-3 y omega-6, también puede ayudar a mantener el cáncer de próstata en la glándula, de manera que se puede monitorizar de forma segura y resulte fácil tratar con cirugía o radioterapia** (Brown et al, 2006). Los Omega 3, son también coadyuvantes en otros tipos de tumores además de los descritos, como gástrico, páncreas... **Las dosis media empleada en Oncología pueden oscilar de 4 a 12 g/día de Omega 3 (NPD1-DHA).**

La diapositiva nº 256, muestra que el consumo de DHA omega-3 durante el embarazo y lactancia es fundamental para el desarrollo neurológico y el crecimiento del feto y del recién nacido (Santiago Palacios et al, 2013). El DHA es un elemento esencial en la formación del cerebro, sistema nervioso y ojos del feto y del lactante durante el embarazo y la lactancia. Esta es una de sus propiedades más importantes y una de las más desconocidas y cabe destacar que es una propiedad esencial sólo del DHA y no atribuible a los demás Omega 3. **Existe una relación directa entre la dieta materna e infantil con el nivel de DHA en la retina**, siendo este nivel crítico como nutriente esencial para el desarrollo neural y de la retina en los últimos tres meses de embarazo (Neumann MA et al, 1996).

Actualmente sabemos que el cerebro humano, crece de una manera muy compleja y existen muchos factores que pueden afectar su desarrollo como la nutrición y la estimulación. **El período crítico para que se lleve a cabo un crecimiento y desarrollo cerebral adecuado es durante los primeros cinco años de vida, que es cuando más crece nuestro cerebro** (Grantham-McGregor S et al, 2007; Rosales Francisco et al, 2009). **Una gran cantidad de DHA va al feto para la formación de su cerebro, principalmente desde el tercer trimestre del embarazo y continúa durante los cinco primeros años de vida** (Koletzko Berthold et al, 2005; Niers Laetitia et al, 2007; Coronado Herrera M et al, 2010). La ingesta insuficiente de ácidos grasos omega-3, hace aumentar los ácidos grasos ω -6 en el cerebro. Una disminución de DHA en el cerebro en desarrollo conduce a déficits en la neurogénesis, en el metabolismo de los neurotransmisores, y en el aprendizaje y en la alteración de la función visual en los animales. El estado de DHA del recién nacido y alimentado con leche materna depende de la ingesta materna de DHA y varía ampliamente. **Los estudios epidemiológicos han relacionado la baja DHA materna a un mayor riesgo de desarrollo neural pobre en el niño.** Por lo tanto, hay pruebas suficientes como para concluir que la nutrición de ácidos grasos materna es importante para la transferencia de DHA al bebé antes y después del nacimiento, con consecuencias a corto y largo plazo para la función neuronal. Sin embargo, la variación genética en los genes que codifican las enzimas desaturasas de los ácidos grasos, también influyen en el metabolismo del ácido graso esencial, y puede aumentar los requerimientos en algunos individuos (Innis SM, 2008).

Diversos estudios refuerzan la evidencia de que los niños que han recibido un aporte adecuado de DHA en el período fetal y durante los primeros años de vida muestran un desarrollo cerebral superior y una mayor capacidad funcional (Birch Eileen E et al, 2000). Los niños que han tenido un mayor aporte de DHA en su edad fetal, así como también en los primeros años de vida, presentaban un mayor desarrollo cerebral a la vez que un mayor coeficiente intelectual (Carlson Cooper, 2007). La administración de DHA-omega 3, son importantes para un correcto desarrollo de las estructuras retinianas y cerebrales (Coletta JM et al, 2010). La eliminación del DHA en la lactancia e infancia produce deterioro de la función visual y distrofia de los fotoreceptores en modelos animales. De la presencia del DHA depende el control de la apoptosis embrionaria, la distribución irregular de los fotoreceptores en la retina, la depresión foveal al final

del desarrollo embriológico, así como la velocidad de la conducción nerviosa, umbral y amplitud en el Electroretinograma de los conos y bastones. **Incluso grupos de niños en edad escolar pueden aumentar notablemente su rendimiento después de ingerir aceite de pescado rico en omega 3.** Por ello, y prioritariamente en determinadas situaciones que afectan al estado emocional, al comportamiento o al aprendizaje de los niños, **el Pediatra conviene recomiende unos aportes suplementarios de DHA, al no ser posible alcanzarlos a través de un mayor consumo de pescado.** El uso de suplementos de DHA favorece el desarrollo neurológico y muscular del niño. Los bebés que no obtienen DHA de la leche materna o de las leches artificiales, en concentración adecuada sufren un retraso del desarrollo de la agudeza visual comparados con los que reciben una cantidad adecuada de DHA. Se sabe que el DHA desempeña un papel importante en el desarrollo estructural de las membranas sinápticas y de los nervios. **El DHA favorece la función visual, el aprendizaje y la memoria.**

La acumulación de DHA y AA en este tiempo da lugar a un desarrollo y crecimiento rápido del tejido cerebral. La disponibilidad inadecuada de DHA durante el desarrollo fetal e infantil se cree que puede ser un factor importante en el desarrollo de los desórdenes del comportamiento, así como desórdenes funcionales y neurológicos. **El DHA está presente en la leche materna humana, pero no en la reconstituida, por lo que se debe fortificar esta leche con DHA** (Neumann MA et al, 1996). Otros estudios han comprobado que el consumo de DHA en la dieta, ya sea por medio de lactancia materna o con fórmulas infantiles suplementadas con DHA, es esencial para el desarrollo infantil, ya que contribuye al desarrollo cognitivo y visual de los niños (Morale Sarah E et al, 2005; Niers Laetitia et al, 2007; Rosales Francisco et al, 2009; Coronado Herrera M et al, 2010). A su vez, la OMS, la Fundación Británica para la Nutrición (BNF) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) recomiendan que las fórmulas para neonatos estén enriquecidas con DHA, para asegurar un correcto desarrollo del cerebro.

La suplementación maternal con DHA 200-400 mg/día, debe de comenzar en la semana 15 del embarazo (comienzo del cuarto mes) o en el tercer trimestre. Esta dosis de suplemento parece aumentar los niveles de DHA de la madre, pero no está demostrado que aumenten en el feto. Sin embargo, dosis maternas más grandes de 1.200 mg-2.000 mg/día, sí que aumentan los niveles de DHA en el feto. Los niveles maternos de DHA descienden en el tercer trimestre del embarazo. Mujeres con niveles más altos de DHA durante el alumbramiento, dan lugar a bebés con mayor madurez del sistema nervioso central, basados en el patrón dormir-despertar. La ingestión materna de DHA no alteran las citokinas humanas de la leche, tales como la interleukina-beta, el factor alfa de necrosis tumoral, ni los niveles de AA.

Otras indicaciones para la mujer han sido indicadas para un consumo de AGPI Omega-3 (diapositiva nº 256): Los AGPI omega-3 reducen hasta 2,6 veces el riesgo de hipertensión asociado al embarazo. Reduce el riesgo de Eclampsia, así como el riesgo de la Depresión del embarazo y puerperio. El consumo de aceites ricos en AGPI-CL Omega 3 durante el embarazo reduce el riesgo de parto prematuro. Previo al embarazo, el consumo de Omega 3, aumenta la viabilidad del óvulo fecundado y la calidad del esperma. Su consumo es útil también en la dismenorrea al disminuir las prostaglandinas inflamatorias, reduciendo los síntomas perimenopáusicos, así como la sarcopenia por la edad (antiaging). Reduce el riesgo de cáncer de mama (ver diapositiva nº 255). Ultimamente se está valorando el beneficio de su consumo en mujeres portadoras de ovarios poliquísticos. La suplementación de EPA podría ser una estrategia válida para el tratamiento de la endometriosis, según las investigaciones de Netsu S et al, 2008, en experimentación animal en ratas.

En todos estos casos, se recomienda la suplementación con 500 mg diarios de AGPI Omega-3 durante todas las épocas de la vida de la mujer, que deben aumentarse hasta 1 g para la prevención cardiovascular secundaria; 1,5 g para el manejo de los síntomas vasomotores ó 2-4 g en pacientes con hipertrigliceridemia (Santiago Palacios et al, 2013).

El ácido docosahexaenoico (DHA) contribuye al mantenimiento de la visión en condiciones normales.

Las diapositivas nº 257 a 260, nos remiten a Afecciones Oculares, haciendo una especial mención de la retinosis pigmentaria. Nos recuerdan además que la retina es el tejido humano con mayor concentración de DHA. Este es vital para la formación de la misma en el feto. Por ello, los niños que han recibido un adecuado aporte de DHA presentan una mayor agudeza visual. El DHA se puede utilizar en cualquier proceso degenerativo ocular: Síndrome del ojo seco, glaucoma, degeneración macular, retinopatía diabética, retinitis. La retinosis pigmentaria

es una degeneración de la retina de origen genético, en la cual se pierde la visión periférica conservándose la central. Son necesarios suplementos de DHA para poder frenar el avance de la enfermedad, pero no su curación, ni devolver la visión periférica ya perdida. Como consecuencia de la acción apoptótica del DHA, Bergson et al, 2004, analizando un subgrupo de retinosis pigmentaria, demostraron que los pacientes que iniciaron al mismo tiempo un tratamiento con vitamina A (15.000 UI/día) y DHA (1.200 mg/día), el curso de la enfermedad se hizo significativamente más lento a 2 años.

El DHA interviene en la prevención y cuidado de la retina en situaciones de isquemia como sucede en diabetes, glaucoma y enfermedades cardiovasculares. El DHA inhibe la apoptosis del endotelio vascular, la anhidrasa carbonica, la neovascularización y la microangiopatía. Es antiagregante plaquetario, reduciendo significativamente la reacción inflamatoria de la isquemia: reduce el PAF plaquetario, leucotrienos de la serie 4, la PgF₂, TXA₂, aumentando la PGI₂. En menor medida reduce la PGE₂, TNF, IL-6, IL-1b, neurofuranos, isoprostanos-F₂, aumentando la síntesis de eicosanoides vasodilatadores. La isquemia de la retina y nervio óptico provoca una fatal cascada: Hipoxia-Exo citotoxicidad por Glutamato - elevación del Ca⁺⁺ intracelular-apoptosis y necrosis. Estas alteraciones fisiopatológicas están presentes en muchos trastornos oftalmológicos, habiéndose estudiado en diversas enfermedades como la Retinitis Pigmentosa (Achar V et al, 2008), Glaucoma, Degeneración Macular y en la Retinopatía Diabética. **El DHA reduce el edema por isquemia transitoria, ayuda a normalizar la presión intraocular y la retinopatía diabética. La dosis base media para afecciones oculares de NPD1-DHA es de unos 4 g/día.** Los subproductos de la oxidación en la retina (Malondialdehído, MDA) son transportados a través del cuerpo vítreo, estando asociados con la formación de cataratas y opacidades del cristalino. **El DHA reduce la formación de cataratas y alteraciones del vítreo asociadas a la edad y el edema de los fotorreceptores por daño en la estructura de membrana.** En los tejidos oculares se hallan importantes cantidades de receptores androgénicos: glándula lacrimal, glándula meibomiana, cornea, conjuntiva, cristalino, epitelio pigmentario de la retina, encontrándose una importante actividad 5- α reductasa tipo 1 y 2, responsable de la producción de la DHT. La Dihidrotestosterona (DHT) induce la apoptosis de las glándulas lagrimales, mientras que la testosterona es un inhibidor de la apoptosis de las mismas. **El DHA es inhibidor la enzima "5- α Reductasa" que reduce DHT, manteniendo la actividad androgénica (testosterona). De esta forma, se evita la apoptosis de las glándulas lagrimales provocada por la DHT y se normaliza la fase polar de la película lagrimal.** Los derivados de la oxidación del DHA (Docosatrienos) en la retina, como la Neuroprotectina D1, protegen las células del epitelio pigmentario. **En el Síndrome del Ojo Seco,** el DHA modifica la composición de ácidos grasos en la superficie ocular aumentando la fluidez, reduciendo la viscosidad de la película lipídica (fase apolar) y normalizando la tensión superficial de la película lagrimal. También modifica las secreciones lipídicas de las glándulas de Meibomio evitándose así la obliteración meibomiana característica de la blefarokonjuntivitis seca. Evita el estancamiento de la secreción dentro de las glándulas y reduce la capacidad lipolítica de la flora normal. La deficiencia o el exceso de andrógenos altera la composición lipídica de la superficie ocular. Un aumento de la dihidrotestosterona aumenta la evaporación de la película lagrimal (fase polar).

A nivel de la retina, el DHA es el principal neuroprotector y factor promotor de la supervivencia del tejido neural y de los fotorreceptores. Reduce la exo-citotoxicidad por glutamato. El DHA es responsable de la estabilidad de la estructura terciaria de la rodopsina. El continuo proceso necesario para la renovación de los segmentos externos de los bastones requiere un suministro de DHA. Una deficiencia nutricional de DHA provoca la degeneración de los fotorreceptores por reducción del 40% de la renovación de los discos externos (Neuringer M, 2000). El DHA actúa como un antagonista del calcio a través de un mecanismo que inhibe la apoptosis de los fotorreceptores, aumentando la agudeza visual disminuyendo el edema macular (San Giovanni JP et al, 2005). En algunas situaciones se produce angiogénesis como mecanismo compensatorio de la isquemia, como en la retinopatía diabética con severa isquemia, o en el edema macular cistoide (post-cirugía de catarata, traumatismo...). **En estas situaciones hay que reducir la angiogénesis como si de un caso de cáncer se tratara, teniendo en cuenta que aumentar la dosis de NPD1-DHA más de 12 g/día hasta resolver el cuadro, o mejorar de forma significativa la angiogénesis, de uno a tres meses. El uso concomitante del ácido acetil salicílico (AAS) podría estar justificado,** a efectos de aumentar de forma significativa la formación de epímeros docosanoides de NPD1, que aumenten notablemente su poder antiinflamatorio. También podría asociarse algún hidrolizado de proteínas de cartílago de tiburón.

La diapositiva nº 261, encabeza la serie inflamatoria. En las diapositivas siguientes, se comentaran los procesos inflamatorios que son susceptibles de beneficiarse del consumo de los AGPI Omega-3. **No solo en consecuencia, como el dibujo señala se abordan los procesos articulares, sino se abordan también las enfermedades inflamatorias respiratorias como el asma y digestivas como la colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn. Incluimos también en esta serie las afecciones cardiovasculares y lipídicas, ya que como ya sabe el lector, la inflamación de bajo grado desempeña un papel importante en el proceso arterioesclerótico, base de la clínica isquémica coronaria y arterial periférica, junto con los trastornos lipídicos base de la placa de ateroma.**

La diapositiva nº 262, nos recuerda que el suministro de una dieta enriquecida en ácido oleico (Omega 9) y ácidos grasos polinsaturados de la serie omega-3 tiene efectos beneficiosos en las enfermedades de carácter inflamatorio en general, disminuyendo la sintomatología y los marcadores histológicos y bioquímicos de riesgo. Más adelante se comentaran aspectos de la importancia del consumo del aceite de oliva, aunque en este capítulo, nos referimos exclusivamente a los aceites Omega-3.

La diapositiva nº 263, informa que en los procesos artríticos (artritis reumatoide y osteoartritis) el consumo de suplementos de Omega 3, puede disminuir hasta en un 76% la secreción de leucotrienos inflamatorios.

Recordemos que la generación de especies reactivas de oxígeno (radicales libres) es un factor importante en el desarrollo y mantenimiento de la artritis reumatoide en seres humanos y modelos animales. Una fuente de radicales libres es el óxido nítrico producido dentro de los sinoviocitos y condrocitos, dando lugar a peroxinitrito radical altamente tóxico. Varias citoquinas, incluyendo factor de necrosis tumoral alfa (TNF) están involucrados en la formación de radicales libres, en parte por el aumento de la actividad de la sintasa de óxido nítrico. De hecho, el óxido nítrico puede mediar algunos de los efectos deletéreos de la citocinas sobre la resorción ósea. La aspirina, tetraciclinas, esteroides y metotrexato puede suprimir la óxido nítrico sintasa. Los antioxidantes dietéticos incluyendo el ascorbato y los tocoferoles a dosis altas, han reportados beneficios en especial en la osteoartritis. También hay evidencia de estos efectos en el consumo de la beta-carotenos y el selenio, siendo este último un componente de la enzima antioxidante glutatión peroxidasa. Los ácidos grasos poliinsaturados con efecto beneficioso en los procesos articulares, son los omega 6 y 3. Los omega 6. Como ya hemos comentado anteriormente, dan lugar a la formación de prostaglandinas E1 de carácter antiinflamatorio, pero el consumo de estos omega 6 tiene que guardar un equilibrio con los Omega 3, ya que de hecho, un alto consumo de Omega 6, puede provocar un efecto de desbordamiento del ácido dihomo gamma linolénico (DGLA) y derivar metabólicamente a la formación de ácido araquidónico (AA), (inflamatorio), además de provocar también la formación de las citoquinas pro-inflamatorias TNF y la interleucina-6, y de especies reactivas de oxígeno. Los Omega 3 (EPA y DHA) nos aportan resolvinas, protectinas, maresinas antiinflamatorias. El EPA nos aporta también la prostaglandina antiinflamatoria E3.

Los suplementos de aceite de pescado y Krill, ricos en Omega 3, se han reivindicado como beneficiosos en la artritis reumatoide, posiblemente por la supresión del sistema inmune y su repertorio de citoquinas (Darlington LG, Stone TW, 2001; Deutsch L, 2007). La dosis base para estos procesos es de 4 g/día, pudiéndose doblar la dosis en caso de brotes. A estas dosis, no pueden emplearse aceites de calidad dietética sino de parafarmacia, es decir purificados y libres de metales pesados. El NPD1-DHA además se encuentra libre de ácido fitánico.

Esta misma diapositiva nº 263 nos informa como el consumo de AGPI Omega-3, inhibe en el asma, la conversión del AA en leucotrienos inflamatorios, reduciéndose también la producción de PAF (factor de activador plaquetario). Para algunos autores el EPA es más efectivo que el DHA en la inhibición de los mediadores proinflamatorios (Mickleborough SL et al, 2008). Los Omega 3, modifican a la baja la generación de mediadores lipídicos que siguen la vía de producción de eicosanoides inflamatorios, con un papel importante en la resolución de la inflamación y con efecto broncodilatador. Son resolvinas de tipo E derivadas del EPA. En consecuencia, se atenúa la gravedad del asma (Kumar A et al, 2016). Otros autores, sin embargo, en revisiones efectuadas, no encontraron resultados favorables significativos (Reisman J et al, 2006).

La diapositiva nº 264, nos refiere la revisión infantil realizada por Nagura et al, 2000, donde encuentran que suplementos de AGPI Omega-3 administrados a niños con asma bronquial reducen los síntomas asociados a la enfermedad y presentan una menor respuesta a

la acetilcolina reduciendo la actividad de la enfermedad asociada a la supresión de la reactividad inmune. Otros autores como Hodgel L et al, 1998, observaron en un estudio realizado sobre 39 niños de 8 a 12 años que recibieron Omega 3, como encuentran una reducción del factor de necrosis tumoral alfa inflamatorio en los niños que tomaron el aceite. Otros como Hageman JHJ et al, 2012, efectuaron una revisión sobre dietas ricas en Ácidos Grasos Omega-3, o suplementos con aceite de pescado sobre la salud de mujeres embarazadas y sus bebés en la lactancia y los primeros años después del parto en las enfermedades respiratorias alérgicas e infecciosas, resumiendo las publicaciones efectuadas a partir de 2009 hasta Julio de 2012. Durante el embarazo encontraron efectos inconsistentes en la descendencia: dos mostraron ningún efecto y tres mostraron efectos protectores de los ácidos grasos omega-3 AGPICL sobre las enfermedades respiratorias o la dermatitis atópica. Dos estudios encontraron que los bebés alimentados con leche materna, más alta de omega-3 AGPICL, habían reducido manifestaciones alérgicas. **Encontraron que la introducción temprana de pescado en los niños mejoró la salud respiratoria reduciéndose la alergia en los cuatro estudios.** Tres ensayos controlados aleatorios mostraron que la provisión de AGPICL durante la infancia o la niñez reducían la alergia y/o enfermedad respiratoria, mientras que uno no encontró ningún efecto. Nagakura T et al, en un estudio que realizaron en 29 niños afectados de asma bronquial durante 10 meses, administrando Omega 3 y al grupo control aceite de oliva, encontraron que la suplementación de la dieta con aceite de pescado rico en el ácido eicosapentaenoico omega-3, ácidos grasos poliinsaturados y ácido docosahexaenoico, resultó beneficioso para estos niños con asma bronquial en un entorno estrictamente controlado en términos de alérgenos inhalantes y la dieta.

La dosis de DHA para las afecciones inflamatorias viene a ser de 50 mg por kilo de peso. Para un adulto de 70 kilogramos, es de unos 3,5 g. En caso de los niños, la proporción es similar. Para ellos, existen preparados con presentación líquida en gotas para facilitar su administración, aunque se puede perfectamente perforar la perla de aceite y extraerlo, mezclándolo con alimentos como el yogur, siendo bien admitido por los infantes. Además recordemos que el efecto probiótico del yogur se potencia con los Omega 3 (Reyes C Macedo et al, 2015).

La diapositiva nº 265: refiere como derivados del AA producen altos niveles de PG2. En enfermedades digestivas como la Enfermedad de Crohn, la administración de Omega 3 disminuye la inflamación intestinal. Así mismo, en Colitis ulcerosa, mejoran los tejidos intestinales, reduciéndose el sangrado rectal y hay un aumento de peso.

El NPD1-DHA puede hacer remitir los brotes agudos de la colitis ulcerosa. En el Síndrome del Intestino Irritable, puede normalizar la actividad y tránsito intestinal. La primera evidencia de la importancia de la ingesta dietética de n-3 ácidos grasos poliinsaturados se deriva de las observaciones epidemiológicas de la baja incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en los esquimales (Belluzzi A et al, 2000). En la Enfermedad de Crohn, los ácidos grasos omega 3 son seguros y pueden ser efectivos para el mantenimiento de la remisión en la EC cuando se administran en cápsulas con cubierta entérica. Sin embargo, no hay suficientes datos para recomendar el uso sistemático de los ácidos n-3 para el mantenimiento de las remisiones en la EC y CU (Turner D et al, 2008; Lev Tzion R et al, 2014).

En Fibrosis quística, las pruebas son insuficientes para establecer conclusiones firmes o recomendar el uso sistemático de los suplementos de ácidos grasos omega-3 en pacientes con fibrosis quística. Los suplementos pueden no obstante proporcionar algunos beneficios con relativamente pocos efectos adversos (Rao SS et al, 2014).

Es numerosa la bibliografía que respalda los beneficios de los suplementos de pescado o de krill para la salud cardiovascular. La iremos citando a la par que exponemos estos beneficios.

La diapositiva nº 266, nos resume el efecto de los Ácidos Grasos Omega-3 en el Sistema Cardiovascular y Lípidos: INHIBEN CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA. PREVIENEN LA TROMBOSIS. AUMENTO DE LA DILATACION ARTERIAL. DISMINUYEN LA PRESION ARTERIAL. PREVIENEN LA ARRITMIA Y LA PARADA CARDIACA.

El n-6 a n-3 de ácidos grasos poliinsaturados en la comida es muy importante, y una óptima relación de 4 a 1 en la dieta es una cuestión importante. Las dietas occidentales tradicionales muestran una deficiencia absoluta o relativa actual de n-3 ácidos grasos poliinsaturados, y una relación de 15-20 a 1, a favor de n-6. Una dieta de pescado y aceite de pescado son fuentes de eicosapentaenoico y docosahexaenoico. El consumo excesivo de acei-

tes vegetales refinados y procesados cambian la naturaleza de los ácidos grasos poliinsaturados y sus derivados metabólicos tienen propiedades aterogénicas (Ristic V, Ristic G, 2003). Los adultos jóvenes son muy sensibles a los cambios inducidos por la dieta sobre el colesterol plasmático, incluso cuando se logra la sustitución isocalórica de grasa saturada por n-6 poliinsaturados o grasas monoinsaturadas (Hodson et al, 2001). En un estudio en diabéticos tipo 2, la administración de suplementos AGPI omega 3 hizo disminuir los triglicéridos y el colesterol VLDL, aunque aumentó el colesterol LDL (aunque los resultados no fueron significativos en subgrupos), no poseyendo ningún efecto estadísticamente significativo en los controles glucémicos o en la insulina en ayunas. Deducen que se necesitan más ensayos que midan como variables principales de resultado, eventos vasculares o muerte (Hartweg J et al, 2009). **En otro estudio, Yam D et al, comprobaron como la administración de Omega 3 a pacientes afectos de dislipemia, hipertensión arterial, redujo significativamente los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.** Así, en el grupo de pacientes a los que se les administró los AGPI Omega-3 observaron un descenso del colesterol sérico (17,2%), el LDL-colesterol (16,2%), los triglicéridos (39,6%), y la insulina (35,2%) en los sujetos con hiperinsulinemia (> 20 microunidades/ml). La hipertensión arterial (> 140/90 mmHg), que se correlacionó positivamente con la hiperinsulinemia, disminuyó significativamente, en especial la presión arterial sistólica. No se observaron cambios significativos en el HDL-colesterol y glucosa. En el grupo placebo se observó una disminución también significativa ($p < 0,05$) en los valores de colesterol LDL de 10,6%, pero no hubo cambios significativos en otros parámetros. No se reportaron efectos secundarios durante el estudio en cualquiera de los participantes. Pownall HJ, 1999, comprueba también la reducción de triglicéridos en el suero tras la administración de los Omega 3. Para Yokoyama M et al, 2007, también el EPA es un tratamiento prometedor para la prevención de eventos coronarios y eventos coronarios en especial no fatales, en pacientes hipercolesterolémicos japoneses.

Las diapositivas nº 267 a 269, nos sintetizan la acción de los Omega 3 sobre el colesterol y triglicéridos. Sobre el aumento de los triglicéridos, la propia Sociedad Americana de Cardiología, recomienda la administración de 2 a 4 gramos/día. En la hipertriglicidemia endógena, y como suplemento a la dieta, están sobre todo indicados cuando las medidas dietéticas por sí solas resultan insuficientes para generar una respuesta adecuada: tipo IV en monoterapia; tipo IIb/III en combinación con estatinas, cuando el control de los triglicéridos sea insuficiente.

Sobre el colesterol total y LDL, y considerando ya lo dicho, otros autores sin embargo, evidencian resultados dispares, encontrando que también se incrementan los valores del colesterol HDL hasta de un 19%.

Ha habido estudios donde se han correlacionado los niveles de DHA en granulocitos con los niveles de PCR (Proteína C Reactiva), encontrándose que los sujetos que la tenían elevada eran los que presentaban unos valores más bajos de DHA y viceversa, **traduciéndose que existe una correlación inversa entre la PCR y DHA en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria estable**, sugiriendo además que existe un nuevo mecanismo por el cual el consumo de pescado puede disminuir el riesgo de enfermedad de la arteria coronaria, disminuyendo la actividad inflamatoria (Madsen T et al, 2001).

La diapositiva nº 270, muestra como los Omega 3 reducen la mortalidad tras un infarto de miocardio en un 21% como lo demuestra el “Estudio GISSI-Prevenzione” (GISSI-Prevenzione, 1999). Estos Ácidos Grasos Omega 3 interfieren positivamente en todos los factores que están implicados en el daño endotelial, la formación de la placa de ateroma y su inestabilidad, su tendencia a romperse y generar trombos (De Caterina y Basta, 2001).

Los AGPI Omega 3 pueden modular el estado inflamatorio de la placa ya formada, disminuyendo en 3-4 semanas los niveles plasmáticos de sustancias pro-inflamatorias, como los leucotrienos, produciendo una regresión en la inestabilidad de la placa ateromatosa. Este estudio fue realizado en 188 pacientes. Las placas ateroscleróticas incorporaron fácilmente los Omega-3 de los suplementos de aceite de pescado, e indujeron cambios con un menor número de macrófagos en la placa. Sin embargo, el aumento del consumo de Omega 6, no afectó a la composición de ácidos grasos de la placa carotídea. Esta estabilidad de las placas conseguida con los Omega 3 podrían explicar las reducciones de eventos cardiovasculares fatales y no fatales asociados con el aumento de estos AGPI (Thies et al, 2003).

Diversos autores defienden que los AGPI Omega-3, mejoran los factores de riesgo cardiovascular, tanto con la dieta rica en pescado como con suplementos. Así, Mozaffarian D et al, 2005, muestran como los Omega 3 procedentes de fuentes de mariscos pueden reducir el

riesgo de cardiopatía coronaria. En otro estudio, Simon JA et al, 1995, observaron cómo los niveles de Ácido Docosaheptaenoico (DHA) se asociaron inversamente con el riesgo de cardiopatía coronaria en un modelo multivariado que controló además los efectos del colesterol de lipoproteínas de alta densidad y la proporción de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad. También, Penny M Kris-Etherton et al, 2002, evidenciaron como los aceites de pescado Omega-3 disminuyen el riesgo de Enfermedad Cardiovascular. **Otros estudios evidencian una acción protectora de los Omega 3 sobre la aterosclerosis coronaria en humanos pero de forma modesta y además empleando dosis altas: 6 g/día durante tres meses y luego 3 g (día 21 meses más)** (Clemens Von Schacky MD et al, 1999).

En Claudicación intermitente, los ácidos grasos omega 3 parecen tener pocos efectos beneficiosos hematológicos y no existen pruebas de que mejoren de forma consistente los resultados clínicos (calidad de vida, distancia de caminata, índice de presión tobillo braquial o hallazgos angiográficos). Se necesita investigación adicional para evaluar completamente los efectos a corto y largo plazo de los ácidos grasos omega 3 sobre resultados clínicamente más relevantes en pacientes con claudicación intermitente antes de que puedan recomendarse para su uso habitual (Campbell A et al, 2013).

La prueba más convincente de los beneficios cardiovasculares de ω -3 PUFA proviene de 4 ensayos clínicos controlados de cerca de 40.000 participantes asignados al azar para recibir el ácido eicosapentaenoico (EPA) con o sin ácido docosaheptaenoico (DHA) en estudios de pacientes en prevención primaria, después de un infarto de miocardio, y más recientemente, con la insuficiencia cardíaca (IC) (Lavie CJ et al, 2009). Discuten la evidencia de estudios epidemiológicos retrospectivos y de grandes ensayos controlados aleatorios que muestren los beneficios de ω -3 PUFA, especialmente EPA y DHA, en la prevención primaria y secundaria CV, y proporcionen una idea de los posibles mecanismos de estos beneficios observados. El objetivo de consumo de EPA + DHA debe ser, según estos autores, de al menos 500 mg/día para las personas sin enfermedad cardiovascular subyacente abierta y de 800 a 1.000 mg/día, al menos, para las personas con enfermedad coronaria conocida e historia familiar (Ebrí Torné B, Ebrí Verde I et al, 2006). Opinan los autores citados, que se necesitan, no obstante, más estudios para determinar la dosis óptima y la proporción relativa de DHA y EPA ω -3 PUFA que proporcionen una protección cardíaca máxima en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular, así como en el tratamiento de la aterosclerosis, arritmias, y trastornos del miocardio primarios.

► **La diapositiva nº 271,** sintetiza los mecanismos por los que los AGPI Omega 3, ejercen su acción terapéutica. **Tras el infarto de miocardio, estabilizan las membranas de los cardiomiocitos interaccionando con los canales de Na, K y Ca, reduciendo el riesgo de arritmias** (como se especificará más adelante). Sustituyen además competitivamente al ácido araquidónico, por lo que reducen la inflamación, formando eucosanoides antiinflamatorios, y que además disminuyen la agregación plaquetaria y aumentan la vasodilatación, frenando el proceso de arterioesclerosis y reduciendo la mortalidad en pacientes postinfarto (GISSI-Prevenzione, 1999). En Hipertrigliciridemia, inhiben enzimas que intervienen en la síntesis de TG, aumentan la betaoxidación de los ácidos grasos, actúan como un mal sustrato para la síntesis de TG. Todo ello lleva a una disminución de la síntesis hepática de triglicéridos. **Todos estos mecanismos, nos conducen a una disminución global del Riesgo Cardiovascular.**

La administración de suplementos AGPI omega-3 para diabetes tipo 2 disminuye los triglicéridos y el colesterol VLDL, aunque como se ha citado, puede aumentar discretamente el colesterol LDL, sin tener ello ningún efecto peyorativo estadísticamente significativo, así como tampoco sobre los controles glucémicos o la insulina en ayunas. **Los Omega 3 y la Leucina ayudan a reducir requerimientos de Insulina en personas con Diabetes tipo 1,** según Mayer Davis EJ et al, 2013. **En su investigación donde participaron más de 1.300 niños y jóvenes diabéticos, comprobaron cómo los niveles más elevados de ácidos grasos Omega 3 mostraban tener una relación directa con la mayor preservación de las células Beta, es decir que a mayor cantidad de ácidos grasos los niveles de Péptido C estaban más elevados.** Se reducían así los requerimientos de insulina, previniéndose así la aparición de complicaciones crónicas. **Recordemos ejemplos de comidas que contienen Leucina como productos lácteos, carnes, huevos, productos de soja, nueces y trigo; y entre los alimentos ricos en Omega 3, los pescados azules como el Salmón y la Sardina.** No obstante a lo dicho, no hay ningún plan de alimentación estándar que funcione de forma universal para todas las personas con diabetes. La terapia de nutrición debe de ser individualizada para cada paciente por un terapeuta adecuado. **Además de un patrón saludable de alimentación, la actividad física regular y la farmacoterapia son com-**

ponentes claves de la gestión de la diabetes (Alison B Evert, Mayer Davis EJ et al, 2013). Para comer bien, lo mejor es comer alimentos ricos en nutrientes (es decir, los alimentos ricos en fibra que ofrecen altos niveles de nutrientes en el tamaño de las porciones adecuadas). Los objetivos nutricionales deben basarse en la evaluación de los patrones individuales de alimentación, las preferencias personales y culturales, el acceso a la elección de alimentos saludables, y la voluntad y la capacidad de hacer cambios en la elección de alimentos y bebidas, así como sus objetivos metabólicos. Un seguimiento continuo con un personal apropiado es crucial para el éxito. La diabetes es una enfermedad que está en gran medida auto-gestionada por los propios pacientes que requieren el apoyo profesional. Las recomendaciones también necesitan ser ajustadas con el tiempo según los cambios en las circunstancias de vida de los pacientes, las preferencias, y curso de la enfermedad (Alison B Evert, Jackie L Boucher, 2014). En un seguimiento de hombres adultos de mediana edad durante cuatro años, atendiendo preferentemente a la alteración de la glucosa en ayunas ligado a la resistencia insulínica, Laaksonen DE et al, 2002, recomendaron la ingesta de grasa vegetal en vez de la animal, para la prevención de trastornos de la glucosa y metabolismo lipídico. **¿Y qué mejor grasa vegetal, añade el autor de esta obra, que el aceite de oliva tanto crudo como en cocina?**

Los aceites de pescado tienen una acción vasodilatadora. Inhiben la vasoconstricción de los vasos de resistencia del antebrazo en los seres humanos (Chin JP et al, 1993). **Para algunos autores la forma de cocinado del pescado tiene influencia en la hemodinámica cardíaca** (Mozaffarian D et al, 2006). **Así, en un estudio sobre una amplia población, observaron como el consumo de atún u otro pescado al horno o a la parrilla se asoció con una resistencia vascular sistémica menor ($p = 0,002$), un mayor volumen de eyección ($p < 0,001$) y una mayor relación E/A en el ecocardiograma ($p = 0,004$): una medida de la función diastólica más normal. Por el contrario, el pescado frito o una hamburguesa de pescado se asoció con anomalías ventriculares izquierda de la contractilidad ($p = 0,02$), una fracción de eyección reducida ($p < 0,001$), un menor gasto cardíaco ($p = 0,04$), una tendencia hacia una mayor dimensión ventricular diastólica izquierda a ($p = 0,07$), y una mayor resistencia vascular sistémica ($p = 0,003$). Llegan a la conclusión de que el consumo de atún u otro pescado a la parrilla o al horno se asocia con una mejor hemodinámica cardíaca, pero el consumo de pescado frito estaba asociado con anomalías estructurales indicativos de disfunción sistólica y potencial de padecer aterosclerosis coronaria. (Nota del autor de esta obra “Nutrición y Salud”: Si la fritura de del pescado se hubiera realizado con aceite virgen de oliva, los resultados hemodinámicos posiblemente hubieran sido muy diferentes, ya que este aceite resiste grandes temperaturas y en consecuencia la oxidación).**

La hipertensión es uno de los factores más importantes de riesgo de ECV. Entre otros efectos, la hipertensión provoca la activación del endotelio (Brown AA et al, 2001), lo que a su vez origina la producción endotelial de moléculas de adhesión (como ICAM-1, VCAM-1) y la infiltración de células sanguíneas a la pared vascular, contribuyendo al engrosamiento de la arteria y al desarrollo de la aterosclerosis (Report of the British Nutrition Foundation's Task Force, 1992). **Existen evidencias científicas de que los ácidos grasos n-3 pueden estimular la producción endotelial de óxido nítrico** (Harris WS et al, 1996). **Esta molécula provoca la relajación de las células del músculo liso permitiendo la dilatación de los vasos sanguíneos, que reduce a su vez la presión sanguínea y la activación endotelial. Se ha demostrado no obstante, que sólo cantidades elevadas de aceites de pescado (un mínimo de 3 g/día) producen un descenso significativo, aunque moderado, de la presión sanguínea** (Appel LJ et al, 1993; Morris MC et al, 1993). Las cantidades de pescado que habría que consumir para obtener estas dosis efectivas son tan elevadas que en la práctica sólo se alcanzan mediante el consumo de suplementos o alimentos enriquecidos con AGPI n-3.

La diapositiva nº 272, muestra como la Hipertensión Arterial es un factor de riesgo independiente de Enfermedad Cardiovascular que produce un daño y activación del endotelio, lo que conduce a una infiltración de células en la pared arterial. Hay estudios epidemiológicos que no encuentran una relación entre el consumo de pescado y la reducción de la presión arterial. Otros estudios llevados a cabo con suplementos EPA, DHA (más 3 g/día) han mostrado reducciones en hipertensos, con poco o ningún efecto en voluntarios normotensos. Típicamente el consumo diario de 5-6 g de DHA, EPA reduce la presión sistólica en 3,4 mm Hg y la diastólica en 2 mm Hg, reduciendo el riesgo de infarto y enfermedad coronaria (Deckere et al, 1998). **Se necesitarían un mínimo de 3 g DHA + EPA al día sólo alcanzable mediante el consumo de suplementos o (10 porciones de pescado graso/semana) (BNF, 1999).**

Otros autores estudiaron un posible efecto antihipertensivo del aceite de pescado. Revisaron un total de 90 ensayos aleatorios de aceite de pescado a través de MEDLINE (1966 a Marzo 2001). Después de efectuar una purga por la duda de datos fiables, incluyeron un total de 36 ensayos, 22 de los cuales tenían un diseño doble ciego. **La mediana de la dosis de aceite de pescado fue de 3,7 g/día.** Concluyeron el estudio afirmando que el aceite de pescado, en sujetos de edad avanzada e hipertensos, reduce la PA sistólica de 2,1 mmHg [intervalo de confianza del 95% (IC): 1,0-3,2; $P < 0,01$] y la PA diastólica en 1,6 mmHg (IC del 95%: 1,0-2,2; $p < 0,01$). El efecto antihipertensivo de dosis más bajas de aceite de pescado ($< 0,5$ g/día), sin embargo, queda por establecer (Geleijnse JM et al, 2002).

Los Omega 3 tienen un papel favorable en la conducción eléctrica en el sistema Purkinje y de la contractibilidad del corazón y de la musculatura lisa vascular. Los ácidos grasos omega-3 actúan sobre los elementos fundamentales de los canales iónicos, intercambiadores y moduladores de la actividad eléctrica cardíaca. Pueden disminuir la incidencia de arritmias ventriculares-auriculares y muerte súbita cardíaca (London B et al, 2007). Recordemos que la fibrilación auricular (FA) es la más común de los trastornos graves del ritmo cardíaco y es responsable de una elevada morbilidad y mortalidad en la población general. Su prevalencia se duplica con cada década de edad, de 0,5% a la edad de 50-59 años y casi un 9% a la edad de 80-89 años. También, ha aumentado su frecuencia en el transcurso de los años: ha pasado de un 3,2% en los varones de 65-84 años durante los años 1968-1970, hasta un 9,1% en 1987-1989 (Kannel WB et al, 1998). **La obesidad es un importante factor de riesgo potencialmente modificable para la FA. El exceso de riesgo de AF asociado con la obesidad parece estar mediada por la dilatación de la aurícula izquierda.** Estos datos prospectivos plantean la posibilidad de que se intervenga activamente desde la sociedad para promover un peso normal en la población (Wang TJ et al, 2004). En otro estudio, Siscovick DS et al, 1995, encontraron que la ingesta de Omega 3 de los mariscos se asoció con un menor riesgo de paro cardíaco primario.

Sacks FM y Katan M, 2002, comprobaron en otro estudio que las grasas poliinsaturadas n-3 de los aceites de pescado podían eliminar las arritmias cardíacas y reducir los triglicéridos, pero tenían poco efecto sobre los niveles de LDL o colesterol HDL. Sellmayer et al, 1995, comprueban como 2,4 g/día de EPA Y DHA, reducen las arritmias en un 48% frente al placebo 25% (girasol). Sigh et al, 1997, observaron, administrando a pacientes 1,8 g/día de EPA, una reducción del riesgo de parada cardíaca de un 22% frente a un 11% del placebo (**Ver diapositiva nº 273**). Se observa también en ella, como los Omega 3 producen eucosanoides de la serie 3 que poseen una función antiarrítmica, inhibiendo la tendencia arritmógena producida por los eucosanoides de la serie 2. Los ácidos grasos libres saturados y monoinsaturados no tienen actividad antiarrítmica (Reyes Caorsi Walter, 2009).

Los niveles plasmáticos de EPA y DHA se han asociado con reducción del riesgo de muerte súbita, cardiopatía isquémica e infarto de miocardio. Se ha interpretado que ello era debido a diversos factores protectores, entre los que se incluyen los efectos sobre la función de las plaquetas, disminución de los triglicéridos, acción sobre factores inflamatorios y arrítmicos, aumento de la estabilidad de la propia placa aterosclerótica. En mujeres posmenopáusicas se asocian con una menor progresión de la aterosclerosis coronaria, objetivando también como los niveles altos de ácido docosahexaenoico en plasma están asociados con una reducción de la progresión de la aterosclerosis coronaria en las mujeres con enfermedad arterial coronaria.

La diapositiva nº 274, destaca el efecto antiarritmógeno de los AGPI Omega 3, reduciendo la actividad adrenérgica e incrementando la actividad vagal, modulando los canales de membrana del calcio y sodio. En 40 pacientes de 63,5 años, con insuficiencia cardíaca, clase funcional NYHA II-III, y una fracción de eyección media del 33%, tratados con dosis de 5 gramos de AGPI Omega 3 durante 30 días y luego 1 g diario, tras 6 meses de tratamiento, se observó una significativa reducción de la frecuencia cardíaca máxima, media y mínima con una disminución importante en el número de episodios de taquicardia ventricular no sostenida y de la frecuencia máxima durante la taquicardia ventricular (un factor clave en el proceso del desarrollo de la fibrilación ventricular). Se aprecia una disminución significativa en los niveles plasmáticos de norepinefrina, epinefrina, y dopamina, así como de citoquinas (IL-1, IL-6, TNF-alfa) (Estudio GISSI-HF, que estudió a 7.057 pacientes con insuficiencia cardíaca).

La diapositiva nº 275, destaca como los Omega 3 pueden prevenir la fibrilación auricular después de la cirugía de bypass aortocoronario (Caló L, Santini et al, 2005). Estos autores trataron al menos con AGPI Omega 3, durante seis días con 2 g/día, a pacientes después de cirugía

de bypass aorta coronaria. Observaron un riesgo significativamente menor: un 54,4%, de desarrollar fibrilación auricular postoperatoria.

Reducción de episodios de taquicardia auricular paroxística (Biscione et al, Italian Heart Journal 2005): Administran 1 g/día de AGPI Omega 3 durante cuatro meses a pacientes con taquicardia paroxística, documentada en el control periódico de su marcapaso bicameral e inducen una significativa reducción del número de episodios de taquiarritmias atriales-fibrilación).

Menor incidencia de FA en 4815 adultos de más de 65 años, administrando Omega 3 durante 12 años, incluso después de ajustar la presencia de infarto miocardio o insuficiencia cardíaca y características demográficas y clínicas de la población estudiada (Mozzafarian D et al, Circulation 2004).

La diapositiva nº 276, expone el estudio: “Physician’s Health Study” sobre 22.000 médicos durante 17 años con el fin de investigar los beneficios y riesgos de la suplementación dietética y farmacológica en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y cáncer. **Observan un reducido riesgo de muerte súbita en hombres sin evidencia de enfermedad cardiovascular. Observan como las concentraciones plasmáticas de AGPI Omega 3 son inversamente proporcionales al riesgo de muerte súbita** (Albert CM, Campos H, Stampfer MJ. N England J Med 2002; 346: 1113-8).

En otro estudio, se observó una reducción del 29% en la mortalidad a dos años, y del 32% en los episodios isquémicos fatales, tras infarto de miocardio, en 2.000 pacientes con una edad superior a los 70 años, administrando tres porciones de pescado a la semana. (Burr ML, Gilbert JF, Elwood PC. Dart Diet and Reinfarction Trial. Eur Heart J 1989; 10 (6): 558-567).

En otro estudio, Brouwer IA et al, en seis años de seguimiento de pacientes tratados con o sin Omega 3, no observaron entre ellos diferencias significativas.

En relación al “Physicians’ Health Study”, Djoussé L, Gaziano JM, analizaron la ingesta de huevos a la semana y la repercusión sobre el riesgo cardiovascular, **observando como el consumo de menos o igual a seis huevos/semana, no eleva el riesgo. Más de siete huevos, dobla el riesgo de mortalidad por todas las causas, siendo mucho más acusado este riesgo en población diabética.**

La diapositiva nº 277, aporta diferentes estudios sobre el Omega 3, mostrando los beneficios cardiovasculares del consumo de pescado o suplementos:

- **Seven Countries Study:** de 20 años de duración Aquellos voluntarios que consumieron al menos 30 g de pescado al día redujeron en un 50% la mortalidad por enfermedad coronaria.
- **Western Electric Study:** el grupo de voluntarios que consumió más de 35 g de pescado al día redujeron en un 40% el riesgo relativo de mortalidad por causa de enfermedad coronaria.
- **US Physicians Study:** el consumo semanal de pescado está asociado a una reducción del 50% del RR de muerte súbita por enfermedad coronaria.
- **DART** (Diet and Reinfarction Trial): se estudió el efecto del consumo de pescado en la mortalidad total, que se vio reducida en un 29% después de 2 años de estudio.
- **GISSI-Prevenzione Trial:** se estudió el efecto del omega 3 en pacientes con IM. Los pacientes se dividieron en 4 grupos a los que se administraron: a) Omega 3, b) Omega 3 + Vit E, c) Vitamina E, d) Placebo. **Los grupos con omega 3 vieron reducida su mortalidad por ECV en un 10-15%.**

Los Omega 3 pueden combinarse con otros tratamientos de la esfera cardiovascular: medicamentos antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)..., siendo conveniente en pacientes que lleven tratamiento anticoagulante con Sintrom, una supervisión a este respecto.

Posología y forma de administración de los Omega 3 (Suplementos, tanto en forma etilada o de triglicéridos): De 1 g en prevención cardiovascular, o hasta 4 g, tras infarto de miocardio. En Hipertrigliceridemia: Tratamiento inicial de dos gramos diarios. Si no se obtiene una respuesta adecuada, puede aumentarse la dosis a cuatro gramos. Es mejor tomarlo en las comidas para favorecer su absorción. Los Fosfolípidos de Krill pueden tomarse independiente de las comidas, dado que no necesitan las sales biliares para su absorción.

Útiles en Enfermedades Inflamatorias como la Dermatitis Atópica y Autoinmunes: (Psoriasis, Lupus, Esclerodermia, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, Síndrome de Sjögren,

Anemia Hemolítica Autoinmune, Diabetes tipo I, Esclerosis Múltiple...). Disminuyen así mismo el riesgo de Enfermedades Cardiovasculares.

Los Omega 3 tienen una gran importancia en Pediatría, contribuyendo al desarrollo neurológico y al correcto funcionamiento cerebral (hiperactividad, falta de atención, dislexia, depresión...Mejoran el rendimiento intelectual. Su consumo se relaciona con un mayor Coeficiente Intelectual. Contribuyen también a la correcta función del Sistema Inmune. Necesario para el normal funcionamiento de la retina (**Ver diapositiva nº 278**).

Como se ha comentado en la diapositiva, los Omega-3 y los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-6, juegan un papel central en el desarrollo y funcionamiento normal del cerebro y el sistema nervioso central. Tanto los PUFAs de cadena larga (AGPI-CL), como el ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido araquidónico (AA), en particular, están implicados en numerosos procesos neuronales, que van desde efectos sobre la fluidez de la membrana a la regulación de la expresión génica. Las deficiencias y los desequilibrios de estos nutrientes, no sólo durante la fase de desarrollo, sino a lo largo de toda la duración de la vida, tienen efectos significativos sobre la función cerebral. **Numerosos estudios observacionales han demostrado un vínculo entre los trastornos del desarrollo infantil y los desequilibrios del cociente entre los omega-6: omega-3. Trastornos neurocognitivos, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), dislexia, dispraxia y trastornos del espectro autista se asocian a menudo con la falta relativa de ácidos grasos omega-3.** En este contexto, los desequilibrios PUFA se discuten como posibles factores de riesgo para los trastornos del neurodesarrollo. Varios estudios controlados han investigado los beneficios clínicos de la suplementación con AGPI-CL en niños y adolescentes afectados, con resultados a veces contradictorios (Schuchardt JP et al, 2010).

Se ha propuesto que la dislexia de desarrollo puede estar asociada con deficiencias relativas en ciertos ácidos grasos altamente insaturados. En los niños con déficit de atención/trastorno de hiperactividad, pueden observarse signos clínicos de deficiencia de ácidos grasos. En un estudio desarrollado por Richardson AJ et al, 2000, fueron examinados 97 niños disléxicos en relación a la capacidad de lectura y de habilidades relacionadas, explorando así mismo posibles diferencias de sexo. Los resultados apoyaron esta hipótesis de que la deficiencia de ácidos grasos contribuye a la gravedad de los problemas disléxicos. Dentro de las niñas, la asociación no fue definitiva.

En otros estudios, se ha demostrado un papel protector de los ácidos grasos omega-3 en el deterioro cognitivo leve, demencia y en el riesgo y la progresión de la enfermedad de Alzheimer en los adultos mayores, aunque según sus autores, se necesitan más estudios para comprender el mecanismo de acción de los ácidos grasos omega-3 sobre la cognición. A este respecto, también las dosis de EPA y DHA y el tiempo de suplementación deben ser explorados (Dan L Waitzberg et al, 2014).

El ácido araquidónico (ARA) y ácido docosahexaenoico (DHA) son los principales constituyentes de las membranas celulares y juegan un papel importante en la preservación de la función fisiológica y psicológica. Los datos de experimentación animal, indican que las alteraciones en la potenciación a largo plazo (LTP), el proceso de la plasticidad en las conexiones sinápticas subyacentes, se asocian con una disminución de ARA y DHA en la membrana de ratas de edad avanzada; y que el tratamiento de estos animales con cualquiera de estos ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) invierte la disminución relacionada con la edad en LTP y la disminución de la concentración de ácidos grasos de la membrana. Basado en estos hallazgos, Kiso Y, 2011, realiza una revisión sobre los efectos de ARA y DHA en el declive relacionado con la edad en la función del cerebro y el sistema cardiovascular. **Los deterioros cognitivos hallados en los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y en aquellos con lesiones cerebrales orgánicas, mejoraron significativamente con ARA y la suplementación con DHA.** ARA y la suplementación con DHA también aumentaron la reserva de velocidad de flujo coronario en personas de edad avanzada. **Llegan en consecuencia a la conclusión de que ARA y DHA pueden ser beneficiosos en la prevención y/o la mejora de la disminución relacionada con la edad en el cerebro y la función del sistema cardiovascular.**

Otros autores también apoyan la eficacia de los Omega 3 en ayudar a niños y jóvenes con **déficit de atención e hiperactividad** (Steven I et al, 1995; Burgess JR et al, 2000). Midiendo los niveles de PUFA o AGPI (Ácidos Grasos Poliinsaturados) en los eritrocitos de 75 niños de 7 a 12 años de edad con TDAH, objetivan que el 36% de la muestra con dificultades de aprendizaje, presentaban valores más bajos que los que no tenían TDAH (Milte CM et al, 2011).

Esta deficiencia de Omega 3 encontrada, justifica que es útil en estos niños, adolescentes o adultos con problemas de concentración y aprendizaje, la suplementación con DHA. Su administración, especialmente de NPD1-DHA, dosis de 1 a 2 g/día, repercute en una mayor memoria y capacidad cognitiva y de aprendizaje en el control del comportamiento y la atención.

Algunos de los mecanismos propuestos para explicar el efecto neuroprotector del DHA son: 1) regulación de la expresión de genes potencial mente neuroprotectores; 2) activación de procesos antiinflamatorios; 3) modulación de las membranas sinápticas, junto con cambios fisicoquímicos y estructurales. El DHA puede incrementar la capacidad intelectual debido a una mayor velocidad de la neurotransmisión en las sinapsis, tanto en los desórdenes del déficit de atención e hiperactividad (ADHD) como en la depresión severa y desórdenes esquizotípicos.

Las diapositivas nº 279 y 280, sintetizan aspectos ya comentados: El desorden de hiperactividad y déficit de atención es el desorden neurológico más habitual en niños. Se caracteriza por la incapacidad para concentrarse de una manera mantenida, prestar atención a las tareas y controlar acciones impulsivas. Afecta al 3-7% de los niños, más en niños que en niñas. Se detecta una presencia de bajos niveles de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (Omegas), en muchas ocasiones asociado a depresión. Se detecta una alteración en la enzima delta-6-desaturasa, lo que provoca unos bajos niveles de Omega 3 y 6, al interrumpirse las vías metabólicas de los Omega 6 (Acido Linoleico (LA) y Omega 3 (Acido Alfa Linolénico (ALA) **(Ver diapositiva nº 279).**

Los bajos niveles de ácidos grasos esenciales se relacionan con hiperactividad, déficit de atención y trastornos de comportamiento. El consumo de Omega 3 ha mostrado poder mejorar el comportamiento de estos niños en: falta de atención, hiperactividad, carácter oposicional/desafiante, desórdenes conductuales, conductas depresivas.

En la diapositiva nº 280 también se detalla, que en este cuadro clínico, puede haber una mayor degradación de los Omega 3 por oxidación: unos altos niveles de oxidantes (fumadores pasivos, grasas trans, fármacos...) y deficiencias de antioxidantes, especialmente de vitaminas: A, C y E.

El DHA constituye el 20% de la masa seca cerebral y el 30% de la retina. El EPA aumenta la integridad de las membranas, lo que aumenta la función de los receptores de neurotransmisores. El EPA es necesario para la formación de los eucosanoides que participan en la liberación de los neurotransmisores. El EPA y DHA mejoran los niveles y la captación de neurotransmisores y la transmisión sináptica. **La Vitamina A mejora la conversión de los Omega 3.**

La diapositiva nº 281, comenta los aspectos del Sistema Inmunológico: En algunos niños, son frecuentes las infecciones repetitivas (gripes, resfriados, bronquitis...). Muchas veces debidos a problemas de senos nasales y a un uso frecuente de antibióticos. Las Vitaminas A, C y E son antioxidantes que mejoran el funcionamiento del Sistema Inmune. Deficiencias de Vitamina C conllevan una menor resistencia a las infecciones. **La Vitamina D ha demostrado disminuir la incidencia de gripe y los episodios de asma. Es esencial para el desarrollo de huesos, músculos y dientes.** Existe un mayor riesgo de deficiencia en vegetarianos y niños con poca exposición solar. **La Vitamina A es básica para el Sistema Inmune, mejorando la integridad de las membranas en la mucosa intestinal y el sistema respiratorio. Los Omega 3 mejoran la respuesta inmune. Son útiles para disminuir el eczema, hidratando la piel y disminuyendo el prurito.**

El NPD1 es una protectina derivada del DHA y formada en el Sistema Nervioso. Como resultado de la oxidación del DHA se producen dos grupos de sustancias llamadas resolvinas (D1, D2, D3 y D4), y protectinas (neuroprotectinas: NPD1). Es una molécula antiinflamatoria potente (Serhan CN et al, 2006). En el proceso inflamatorio cobran una especial importancia mecanismos celulares y moleculares para su resolución (Switzer K et al, 2004; Kim W et al, 2010), revelando un papel clave los eucosanoides como lipoxinas y las familias de mediadores químicos endógenos, como son las resolvinas y protectinas (Serhan CN et al, 2008). Entre estos mecanismos celulares tiene importancia citar la estimulación de las células CD8 por las células dendríticas de las Placas de Peyer, nódulos linfáticos periféricos y el bazo. De esta manera las células T quedan inducidas de memoria inmunológica para acceder a los sitios anatómicos donde radica la inflamación, y así reaccionar ante los antígenos, blanco (Mora JR et al, 2003). La disregulación de mediadores químicos está asociada con enfermedades de inflamación prolongada, por lo que el diseño de miméticos farmacológicos de origen natural,

ofrece nuevos objetivos (Kohli P, Levy BD, 2009). **Los Omega 3 modulan las respuestas inflamatorias e inmunes y para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas** (Chapkin RS et al, 2009).

Se piensa que estas acciones ocurren a través de su capacidad para estimular la expresión de genes que codifican ciertas proteínas y suprimir otros. Esos efectos parece que ocurren no solo en el cerebro sino en la retina, donde el NPD1 promueve la supervivencia de las células del epitelio pigmentario. **El NPD1 NPD1-DHA actúa en la inhibición de la Apoptosis Neural y Neurogénesis en diferentes niveles de nuestro organismo: Fotoreceptores de la Retina (conos y bastones), Nefrona, Endotelio vascular, Musculatura; en el control de la Angiogénesis e Inmunoterapia de las Células Dendríticas; en la formación del Factor Neurotrófico; en la inhibición del Factor de Crecimiento Vaso-Endotelial (VEGF)**, que es el principal agente y más potente inductor de la Angiogénesis (Retina) en las enfermedades degenerativas visuales, y en las metástasis en general. A dosis dependientes, también es el mayor inhibidor fisiológico de la Acido Graso Sintasa, teniendo como consecuencia la supresión de la síntesis de triglicéridos y de colesterol. Una de las funciones más destacadas, con importantes sinergias, es la preservación de la Función Bioenergética mediada por la preservación y activación de la Cadena Respiratoria de Electrones y la Fosforilación Oxidativa en la bicapa de la Mitocondria. La NPD1 tiene una potente actividad antiinflamatoria y neuroprotectora en concentraciones tan pequeñas como picogramos/ml. Mediador de leucotrienos, docosanoides, prostaglandina... Esta actividad antiinflamatoria es más amplia y potente en tejidos blandos, mucosas, pulmón y musculatura lisa y estriada (aterogénesis).

Los ácidos grasos poliinsaturados constituyen un tercio de todos los lípidos de la materia gris del cerebro. El DHA desempeña un papel importante en el desarrollo estructural de las membranas sinápticas y de los nervios. Existen evidencias de que el DHA favorece la función de la retina, visual, de aprendizaje, de memoria...

La proporción Omega 6/Omega 3, influye en la neurotransmisión y en la formación de prostaglandinas, procesos que son vitales en el mantenimiento de la función normal del cerebro (Haag M, 2003).

La depresión está asociada con un aumento del calcio intracelular. Una entrada excesiva de calcio en el interior de las células afecta al funcionamiento de las mitocondrias y puede resultar en la muerte celular o apoptosis. Se ha demostrado que en estos casos el DHA actúa como un calcioantagonista, previniendo la entrada masiva de calcio a las células y consiguiendo con ello la supervivencia de la célula. Esta propiedad explica también el efecto positivo que el DHA ejerce a nivel cardiovascular, reduciendo la contractibilidad del corazón y favoreciendo la vasodilatación de los vasos sanguíneos (por relajación del músculo liso), lo cual resulta en una disminución de la resistencia periférica. Según se va avanzando en edad se produce un aumento de los ácidos grasos saturados, reduciéndose los niveles de DHA, y modificándose las propiedades de membranas que ven reducida su fluidez. Paralelamente, el riesgo de enfermedades degenerativas asociadas a la edad aumenta. Deficiencias nutricionales severas de DHA pueden inducir neuropatía periférica, atrofia del nervio óptico y alteraciones irreversibles del cuerpo ciliar y de los fotoreceptores. Kiso Y, 2011 centra su revisión sobre los efectos de ARA y DHA en el declive relacionado con la edad en la función del cerebro y el sistema cardiovascular. Concluye que ARA y DHA pueden ser beneficiosos en la prevención y/o la mejora de la disminución relacionada con la edad en el cerebro y la función del sistema cardiovascular.

En diversos trastornos neuropsiquiátricos tales como la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, comportamientos suicidas..., hay irregularidades en los niveles de glutamato, uno de los principales neurotransmisores a nivel cerebral. El efecto del glutamato es siempre excitatorio. En ciertas enfermedades como en la depresión y esquizofrenia, los niveles de glutamato se mantienen elevados, dando lugar a un proceso denominado excitotoxicidad, dando lugar a una pérdida neuronal por apoptosis a nivel del hipocampo, al producirse una mayor entrada de Calcio a las células y activación de enzimas como proteasas y otras. **El neurotransmisor GABA (un neurotransmisor inhibitorio que ayuda a controlar los efectos excitatorios del glutamato) también tiene alterado su funcionamiento en estas enfermedades.** Este fenómeno de excitotoxicidad también está presente en los daños medulares, infarto, daño cerebral de origen traumático y enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central, como la Esclerosis Múltiple, Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Parkinson, Enfermedad de Huntington, o el alcoholismo, así como en situaciones de hipoglicemia y epilepsia.

El DHA reduce la excitotoxicidad por glutamato, siendo un apoyo su administración en las afecciones comentadas. **Sus acciones en el Sistema Nervioso, favorecen la síntesis de neurotransmisores y el crecimiento de ciertas neuronas como los astrocitos, favoreciendo la supervivencia neuronal, especialmente en cuadros inflamatorios, reduciendo los metabolitos (grupos tiol...) y los efectos de las especies reactivas de oxígeno (radicales libres).** Inhibe el estrés oxidativo, y a nivel visual, el daño irreversible mitocondrial causante de la degeneración de los fotorreceptores. Estudios con animales han demostrado que una dieta baja en omega-3 resulta en niveles disminuidos de dopamina, un neurotransmisor cerebral que interviene en múltiples procesos, como el control de los movimientos, respuesta emocional, capacidad de experimentar placer o dolor. En enfermedades como el Parkinson, hay una destrucción de las neuronas que fabrican dopamina en la sustancia negra del cerebro (neuronas dopaminérgicas) que resulta en una falta de control en los movimientos. **La toma de DHA contribuye a normalizar los niveles de dopamina, previniendo destrucción de células nerviosas.**

DHA y alcohol: Se ha comprobado que el consumo crónico de alcohol puede afectar la liberación de DHA por parte de los astrocitos y su incorporación a las neuronas. Asimismo, el etanol también es capaz de inducir un catabolismo del DHA por oxidación. **El DHA es un componente de importantes fosfolípidos cerebrales tales como la fosfatidilserina y la fosfatidiletanolamina.** Se ha comprobado que los niveles de estos fosfolípidos están especialmente disminuidos en pacientes depresivos o con trastornos neurológicos. El DHA es un componente de estos fosfolípidos y su toma regular puede ayudar a normalizar sus niveles, viéndose una mejora significativa en el comportamiento del paciente afectado.

La ingesta de n-3 ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) en muchos países industrializados es relativamente baja y su aumento en el consumo **tiene efectos protectores y modificación de condiciones tan diversas como la aterosclerosis, arritmias ventriculares, la esclerosis múltiple, la depresión mayor y las enfermedades inflamatorias y autoinmunes.** Además, los n-3 PUFAs han demostrado su utilidad para aliviar el dolor en pacientes con artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y en una serie de otras condiciones dolorosas. Esto se ha atribuido a la inhibición de eicosanoides y la producción de citoquinas pro-inflamatorias por los tejidos periféricos. Los n-3 PUFAs también se han demostrado útiles para inhibir la producción de eicosanoides en células gliales, canales de sodio, inhibiendo las quinasas de proteínas neuronales y modulando la expresión génica. Son estabilizadores del humor, con efectos simpaticolíticos. **Los n-3 PUFAs atenúan directamente los procesos que subyacen en el dolor neuropático e inflamatorio** (Haim Shapiro, 2003).

Las enfermedades vasculares, neurodegenerativas y autoinmunes han sido las más estudiadas. A estos efectos de su utilización clínica, es significativo el potente efecto agregante que tiene la adrenalina en el estrés, asociado a la aparición de brotes en enfermedades autoinmunes como la colitis ulcerosa u otras. **Tiene además el NPD1 múltiples indicaciones como en la fibromialgia y la fatiga crónica, reduciendo los triglicéridos, la alopecia androgénica, aumentando la fertilidad masculina (Se encuentra altamente concentrado en el espermatozoide).** En el embarazo reduciendo el riesgo de preclampsia, y para favorecer el desarrollo neurológico y visual del niño. Durante la lactancia es útil tanto para la madre como para el niño, siendo esencial para la función visual (rodopsina) y neurológica a través de las proteínas G. La NPD1-DHA aumenta la memoria y la capacidad cognitiva. Su efecto protector se extiende a otro tipo de células como la nefrona y la mucosa intestinal. Es uno de los más potentes moduladores de las Células Dendríticas importantes para modular la inmunidad celular y citoquinas. Esta modulación se cree que evita el rechazo de órganos trasplantados y controla la actividad autoinmune. Los niveles de DHA del NPD1-DHA se concentran en la serie roja y blanca, pero no en la plaquetaria, no alterando por ello la agregación plaquetaria incluso a dosis altas. **Mejora la función renal en la insuficiencia renal aguda o crónica, nefropatías severas** (Jeremy S Duffield et al, 2006). Las dosis oscilan de 8 a 12 g/día en estos casos. **Util también en el Síndrome del Intestino Irritable.** En el Tratamiento del brote agudo de la Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, Colitis Microscópica (Colágica o Linfocítica) en dosis de 8 g/día. **Util en la reducción de la espasticidad con mejora de la movilidad en la Esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes, a dosis de 8-12 g/día. (Dosis de mantenimiento de 4 g/día).** Mejora de la capacidad motora, ataxia, cognitiva, en síndromes con enfermedades neurodegenerativas y miopatías mitocondriales (Pediatria); autismo. En epilepsia y junto a medicamentos especializados ha ayudado a la inhibición de las convulsiones.

En población joven y sana, aumenta la función normal de la Memoria y de la función visual. Retraso o frenación del desarrollo de la miopía durante el periodo de estudio y crecimiento. Mejora de la Dermatitis atópica. Acné androgénico-juvenil. Acné Rosáceo. Retinopatía diabética. Retinosis Pigmentaria y distrofias de la retina. Síndrome del Ojo Seco. Blefarokonjuntivitis. Enfermedad de Sjögren. Aumento de la densidad ósea.

En enfermedades autoinmunes, puede hacer disminuir la frecuencia de los brotes, marcadores inmunológicos e inflamatorios. Reducción de las miopatías asociadas a medicamentos estatinas. Antiangiogenico oncológico. Gammapatía monoclonal.

En modelos de animales de experimentación, el incremento dietético del ácido docosahexaenoico retrasa la expresión de la Enfermedad de Alzheimer y mejora el rendimiento cognitivo. Estos hallazgos plantean la posibilidad de beneficios preventivos similares en los seres humanos. También se ha demostrado que los AGPI omega 3 reducen el riesgo vascular, la inflamación y el daño oxidativo. Los estudios clínicos disponibles que comparan la presencia de **enfermedad de Alzheimer** entre personas ancianas con diferentes niveles de ingesta dietética de AGPI omega 3 sugieren una **reducción significativa del riesgo de dicha enfermedad entre aquellos con niveles mayores de consumo de pescado y AGPI omega 3** (Lim WS et al, 2009). Las personas que padecen de Alzheimer, tienen afectada la expresión de los genes que regulan las enzimas que permiten la formación de NPD1 a partir de DHA. Esto puede explicar por qué los niveles de NPD1 en los cerebros de las personas afectadas de Alzheimer apenas alcanzan un 10% comparado con los niveles encontrados en personas sanas. NPD1 induce un programa de expresión de genes: neuroprotector y antiapoptótico que regula la secreción de los péptidos beta-amiloideos, resultando de ello una regulación de los procesos inflamatorios, una mayor supervivencia neuronal y una mejor preservación de la función celular cerebral.

Existen pruebas de que la administración dietética o suplementaria de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega 3 reduce el riesgo de deterioro cognitivo o demencia en personas ancianas sanas, sin demencia preexistente. Las pruebas provenientes de estudios biológicos y epidemiológicos sugiere que la ingesta reducida de AGPI omega 3 se asocia a un mayor riesgo de demencia (Lim WS et al, 2009).

Los estudios han informado de que los países con altas tasas de consumo de aceite de pescado tienen bajas tasas de trastorno depresivo. A este respecto Boris Nemets, 2002 estudió un ácido graso omega-3 específico: el éster etílico del ácido eicosapentaenoico (E-EPA), como un complemento al tratamiento de los episodios depresivos que suceden en pacientes con trastorno depresivo unipolar recurrente y que estaban recibiendo terapia antidepressiva de mantenimiento con litio. No le fue posible distinguir si E-EPA aumentó la acción antidepressiva con un mecanismo semejante al litio o tuvo propiedades antidepressivas independientes.

La depresión y el estrés promueven la producción de citoquinas proinflamatorias. En un estudio, Janice K Kiecolt-Glaser et al, 2007, abordaron cómo las interacciones entre los niveles de AGPI y síntomas depresivos estaban relacionados con la síntesis de citoquinas proinflamatorias. **Comprobaron que Las dietas con alto contenido en Omega 6, que elevan el ratio de Omega 6/Omega 3, pueden aumentar el riesgo de depresión y enfermedades inflamatorias.**

Los ácidos grasos $\omega 3$ pueden inhibir las vías de transducción de señales neuronales de una manera similar a la de carbonato de litio y valproato, dos tratamientos eficaces para el trastorno bipolar. Andrew L Stoll, 1999, realizó un estudio para examinar si los ácidos grasos $\omega 3$ poseían propiedades estabilizadores del ánimo en el trastorno bipolar. Concluyó su estudio, afirmando que los Omega 3 mejoraron el curso de corta duración de la enfermedad bipolar, con una buena tolerancia de los pacientes.

La depresión se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Esta elevación parece ser debido a un aumento significativo del riesgo de enfermedad de la arteria coronaria e infarto de miocardio y, una vez establecida la enfermedad isquémica del corazón, a la muerte súbita cardíaca. Los datos recientes sugieren que el aumento de las tasas de enfermedad cardiovascular en pacientes con depresión pueden ser el resultado de uno o más factores fisiológicos subyacentes aún no reconocidos que predisponen al paciente a la depresión y la enfermedad cardiovascular. Dos factores posiblemente relacionados que pueden tener una relación causal con ambos trastornos depresivos y enfermedades cardiovasculares son una deficiencia de ácidos grasos omega-3 y niveles elevados de homocisteína (Severus WE et al, 2001). **La depresión está asociada también con la diabetes, alteraciones inmunológicas, esclerosis múltiple, cáncer, osteoporosis y envejecimiento:** en cada caso las personas de-

primidas tienen un resultado peor que los individuos no deprimidos. En todas estas condiciones hay evidencia de alteración del metabolismo de fosfolípidos y deficientes procesos de transducción de señales relacionadas con los ácidos grasos. Un deterioro de ácido graso y del metabolismo de fosfolípidos puede ser una causa primaria de la depresión en muchos pacientes y pueden explicar las interacciones con otras enfermedades. Horrobin DF et al, 1999, proponen varios nuevos genes candidatos para la participación en la depresión y el trastorno bipolar. **La toma de DHA junto con fármacos antidepresivos, favorecen su acción.** La depresión y el trastorno bipolar son dos de las enfermedades más comunes en el mundo desarrollado. Mientras que algunos pacientes pueden ser tratados eficazmente con medicamentos disponibles, muchos de ellos no responden, sobre todo en la depresión relacionada con el trastorno bipolar. En el trastorno bipolar, de varios ensayos utilizando Omega 3, en uno se halló beneficios positivos para los síntomas depresivos, pero no para la manía, no informándose de ningún evento adverso (Montgomery P et al, 2009).

Existe evidencia sustancial de un posible apoyo al papel beneficioso de los ácidos grasos omega-3 en la esquizofrenia, aunque se necesitan los datos de tratamiento. La investigación preliminar de ocho estudios que incluyeron un total de 517 personas que tenían un diagnóstico de **esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo**, extendidos de seis a 16 semanas de duración, tanto en entornos hospitalarios y comunitarios, ha sugerido que la suplementación de la dieta con ácidos grasos omega 3 u omega 6, puede tener un efecto positivo sobre los síntomas psicóticos (Irving CB et al, 2006). Los ácidos grasos omega-3 también pueden ser útiles en el tratamiento de la demencia. **Además, los ácidos grasos omega-3 pueden demostrar ser un tratamiento seguro y eficaz para los trastornos psiquiátricos en el embarazo y en la lactancia materna** (Freeman MP, 2000).

Para revisar el papel de los ácidos grasos esenciales en función de la membrana del cerebro y en la génesis de la enfermedad psiquiátrica, Colin A, Reggers J et al, 2003, analizaron bases de datos Medline en busca de artículos publicados con enlaces entre las siguientes palabras clave: ácidos grasos esenciales, ácidos grasos omega-3, ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido araquidónico, la neurotransmisión, la fosfolipasa A2, la depresión, la esquizofrenia, el rendimiento mental, déficit de atención con trastorno de hiperactividad, y la enfermedad de Alzheimer. Estos ensayos de intervención en humanos muestran que los ácidos grasos omega-3 tienen posibles efectos positivos en el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos, pero se necesitan más datos para hacer directivas concluyentes en este sentido.

POSOLOGÍA DE LOS OMEGA 3 (NPD 1)

Las cantidades excesivas de ácidos grasos omega-6 y su relación con los omega 3, ratio muy alto, como se encuentra en las dietas occidentales de hoy en día, promueven la patogénesis de muchas enfermedades, incluyendo las cardiovasculares, el cáncer e inflamatorias y autoinmunes, mientras que mayores niveles de ácidos grasos omega-3 PUFA (con una baja relación omega-6 omega-3) ejercen efectos supresores. En la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, una relación de 4/1 se asoció con una disminución de 70% en la mortalidad total. Una proporción de 2,5/1 redujo la proliferación celular rectal en pacientes con cáncer colorrectal, mientras que una proporción de 4/1 con la misma cantidad de omega-3 PUFA no tuvo ningún efecto. La menor proporción de omega-6/omega-3 en las mujeres con cáncer de mama se asoció con un menor riesgo. **Una proporción de 2-3/1 suprimió la inflamación en pacientes con artritis reumatoide, y una relación de 5/1 tuvo un efecto beneficioso en los pacientes con asma, mientras que una proporción de 10/1 tuvo consecuencias adversas. Estos estudios indican que la relación óptima puede variar con la enfermedad considerada.** Esto es consistente con el hecho de que las enfermedades crónicas son multigénicas y multifactoriales. **Por lo tanto, es muy posible que la dosis terapéutica de los ácidos grasos omega-3 dependa del grado de gravedad de la enfermedad que resulta de la predisposición genética.** Una relación más baja de ácidos grasos omega-6/omega-3 es más deseable para reducir el riesgo de muchas de las enfermedades crónicas de alta prevalencia en las sociedades occidentales, así como en los países en desarrollo, que se exportan al resto del mundo (Simopoulos A P, 2002).

Existe evidencia de que un consumo modesto de pescado (por ejemplo, 1-2 porciones/semana), especialmente las especies más altas en los ácidos grasos n-3 ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), reduce el riesgo, significativamente estadístico, de muerte coronaria en un 36% y la mortalidad total en un 17%, y pueden afec-

tar favorablemente a otros resultados clínicos. La ingesta de 250 mg-1.000 mg/día de EPA y DHA parece suficiente para la prevención primaria. Las mujeres gestantes y lactantes, deben de consumir 2 porciones de mariscos/semana. Se debe de limitar el consumo de determinadas especies de pescado, generalmente los grandes, por la presencia del metilmercurio, sobre todo individuos con un consumo de (≥ 5 raciones/semana). Aunque los efectos sobre la salud del metilmercurio de bajo nivel en los adultos no están claramente establecidos, no obstante, su presencia puede disminuir moderadamente los beneficios cardiovasculares de la ingesta de pescado. **Es preferible el consumo de peces pequeños, como la anchoa, sardina, salmonete...**

Los niveles de dioxinas y bifenilos policlorados en peces son bajos, y el potencial carcinogénico y otros efectos se ven compensados por los beneficios potenciales de la ingesta de pescado. **En la fuerza de la evidencia y las magnitudes de los posibles efectos, los beneficios del consumo de pescado superan los riesgos potenciales.** Para las mujeres en edad fértil, los beneficios del consumo de pescado, con excepción de unas pocas especies seleccionadas, también son mayores que los riesgos (Mozaffarian D et al, 2006).

Las dosis habituales de mantenimiento en enfermedades inflamatorias crónicas, como hemos visto, oscilan de 2 a 4 gramos/día. Dosis iguales o superiores a 6 capsulas/día son utilizados en procesos agudos, recidivas, en enfermedades graves como la colitis ulcerosa, cáncer, demencia y enfermedades neurológicas. Estas dosis pueden ser aumentadas hasta 8 y 12 g o más (100-400 mg/kg/día) en algunos casos, valorándolo según la respuesta clínica.

Como prevención primaria de enfermedades, incluidas las neurodegenerativas la dosis suele ser de 1 g/día. Durante el embarazo (sobre todo a partir del tercer trimestre) y durante la lactancia es conveniente su administración, dosis de 1 g/días alternos, pudiéndose tomarlo a diario. Se ejerce con ello, no solo ventajas sobre la madre sino sobre el feto, favoreciendo su desarrollo intrauterino a nivel de su Sistema Nervioso y Retina, debiéndose continuar su administración al niño, por lo menos durante los dos primeros años, extensible hasta los cinco. Según la edad, en los suplementos se indican las dosis para niños, no siendo igual, si el niño es sano y hay que atender solo a su desarrollo cerebral, retiniano, y psicognitivo (de 2 a 7 g/semana), que si tiene alguna enfermedad. Entonces, como en el adulto, hay que recordar que la dosis antiinflamatoria suele ser de 50 mg/kg/día. En los niños, la profilaxis primaria de alergias, dermatitis, déficit de atención primaria es de 500 mg-4.000 mg/día. Trastornos neurodegenerativos congénitos: la dosis estudiada es de 1.000-4.000 mg/día. La dosis terapéutica para las enfermedades degenerativas de la retina (Retinosis pigmentaria, degeneración macular... son de 4.000 mg/día. **En casos severos, pueden darse 100-200 mg/kg/día. En el Tratamiento de la insuficiencia renal, trasplante renal, (inmunoterapéutico) asociado con inmunosupresores, síndrome nefrótico y enfermedades inflamatorias renales e isquémicas, las dosis oscilan entre 4 a 12 g/día. (Niños: 200-600 mg/kg/día). La dosis en la profilaxis primaria en enfermedades inflamatorias intestinales es de 4.000 mg/día; en la profilaxis secundaria como monoterapia o asociado a dosis bajas de corticoides es de 4.000-8.000 mg/día. Otras indicaciones, como en la hipertrofia prostática, alopecia androgénica, disfunción eréctil, SOP en la mujer, síndrome de ojo seco y otras muchas indicaciones ya comentadas en este capítulo las dosis terapéuticas medias son de 2 a 4 g/día. Tenemos que recordar en definitiva, que por lo general, los efectos de NPD1-DHA son dosis dependiente, y que pueden aumentarse las dosis según sea la respuesta clínica. La tolerancia es excelente.**

Carencias de omega-3

Las causas son múltiples: problemas nutricionales (dietas poco equilibradas); problemas metabólicos (mal funcionamiento digestivo); gasto excesivo por desgaste físico o psíquico (el cerebro consume el 20% total de la energía en reposo, y del 40-60% en actividad), pero también al elevado consumo de sustancias neurotóxicas: consumo de alcohol, THC-cannabis, anfetaminas, cocaína, ketaminas..., iatrogenia de fármacos lipofílicos como benzodiacepinas, antidepresivos y analgésicos opiáceos; disruptores endocrinos (sustancias químicas, de contaminantes ambientales, generalmente de fabricación industrial, que una vez dentro del organismo modifican el equilibrio de las hormonas); aditivos alimentarios y metales pesados.

Las diapositivas nº 282 a 290, resumen conceptos expuestos.

Diapositiva nº 282. El NPD1 DHA es un DHA libre de ácido fitánico. Es un aceite altamente purificado de atún, en forma de triglicérido, muy asimilable. Se encuentra Libre de metales pesados y otros contaminantes. No contiene gluten ni derivados lácteos.

Diapositiva nº 283. El NPD1 es dosis dependiente. La NPD1 presenta mecanismos de acción diferente y no relacionados con los del DHA. El NPD1 presenta potente actividad terapéutica: Anti-inflamatoria. Anti-apoptosis. Anti-isquémico. Anti-angiogénica. Anti-neurodegenerativo (neuroprotector). Para ello es necesaria una dosis de NPD1-DHA elevada (>50 mg/kg/día) siendo la respuesta terapéutica dosis-dependiente.

Diapositiva nº 284. El NPD1 como antiinflamatorio: Hemos olvidado que la inflamación no es el enemigo, sino que es un proceso que debe de ser conducido y controlado hasta su resolución, por lo que hay que provocar una inmodulación, no una supresión radical. Independientemente de la enfermedad inflamatoria, un exceso de Omega 6 favorece el proceso inflamatorio.

Diapositiva nº 285. La Neuroprotectina NPD1 tiene una potencia mucho mayor que el DHA en la protección de los daños de la córnea, retinopatía y asma entre otras. EL DHA ES POR TANTO EL ACIDO GRASO OMEGA 3 MAS IMPORTANTE EN LA DIETA.

Diapositiva nº 286. Efectos del NPD1 DHA sobre el Sistema Cardiovascular: Regula los niveles de triglicéridos y colesterol, sin efectos secundarios. Aumenta el colesterol HDL. Aumenta la vasodilatación arterial. Efecto hipotensor reduciendo la presión sistólica y diastólica. Inhibe la agregación plaquetaria.

Diapositiva nº 287. El NPD 1 y el Alzheimer. Es una fuente de protectinas que protegen las neuronas. Disminuye la producción de proteína beta-amiloide reduciendo la formación de placas. La Neuroprotectina repara los daños en las neuronas y las protege del estrés oxidativo y la inflamación.

Diapositiva nº 288. NPD1 en Demencias: Mejora las capacidades cognitivas, protegiendo las neuronas del daño oxidativo. El DHA reduce la formación de la proteína beta-amiloide.

Diapositiva nº 289. Los bajos niveles de Omega 3 se asocian con Depresión puerperal. Mal desarrollo cerebral (estructural y función) en bebés. TDAH. Mala conducta social. Labilidad emocional. Depresión juvenil y adulta. Suicidio. Mala estructura cerebral. Mala cognición: memoria, tiempo de reacción, función ejecutiva en toda clase de edad.

Diapositiva nº 290: Independientemente de la bibliografía general que hemos adjuntado, en esta diapositiva se amplían las fuentes, respecto a diferentes parámetros beneficiados, como la disminución de la frecuencia cardiaca, aumento de la variabilidad de frecuencia cardiaca, disminución de la tensión arterial, disminución de la función plaquetaria, disminución de los biomarcadores de la inflamación, disminución de triglicéridos, disminución de las moléculas de LDL más pequeñas y densas (más aterógenas), aumento de las moléculas de LDL grandes (típicas del patrón normolipémico).

Acido Monoinsaturado (Omega 9): Aceite de Oliva Fisiopatología del Aceite Virgen Extra de Oliva-III

(Diapositivas nº 291 a 300)

ACIDO MONOINSATURADO OMEGA 9: ACEITE DE OLIVA

El aceite de oliva constituye una pieza fundamental dentro de la Dieta Mediterránea (Matías Verdú FJ et al, 2007). Un estudio llevado a cabo por investigadores españoles ha demostrado que el aceite de oliva virgen es el que mejores resultados ofrece frente a la aterosclerosis. Otros estudios anteriores ya habían comprobado que el aceite de oliva virgen, componente principal de una dieta cardiosaludable, ayuda a controlar la presión arterial, disminuye la oxidación del colesterol LDL (principal causante de la aterosclerosis) y mejora el perfil lipídico de la sangre (Morros Sarda A et al, 2000). El ácido Oleico, además del Aceite de Oliva (55-80%) se encuentra en otras fuentes como en el fruto de Aguacate (50%), nueces de Macadamia (45%), semillas de albaricoque (35%), las almendras (33%). **Entre los diversos aceites de cocina, el aceite de oliva es único ya que tiene alto contenido de ácido oleico.** En contraste, la mayoría de otros aceites de cocina (palma, cacahuete, soja y girasol) se componen principalmente de n-6 poliinsaturados ácidos grasos. **La presencia de un doble enlace hace que el ácido oleico sea no sólo menos susceptible a la oxidación, sino que también contribuye a la alta estabilidad y larga vida útil de aceite de oliva** (Owen et al, 2000a, b). El aceite de oliva contiene tocoferoles, que representan más del 85% del total de tocoferoles.

Los compuestos fenólicos del aceite de oliva se pueden dividir en tres categorías: fenoles sencillos, secoiridoides, y los lignanos. Todos estos componentes inhiben la autooxidación. **Los componentes ácidos no grasos del aceite de oliva incluyen el hidroxitirosol, tirosol, la oleuropeína, apigenina, luteolina, pinoresinol, ácido cafeico, ácido vanílico, ácido syringico, ácidos p-cumárico ácido y o-cumárico, ácido protocatéquico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxifenilacético, y el ácido 3,4-dihidroxifenil** (Granados-Principal et al, 2010). **El aceite de oliva virgen extra contiene altos niveles de escualeno, un triterpeno poliinsaturado, que es un precursor para la biosíntesis de colesterol y de hormonas esteroideas.** El principal componente de esteroides de oliva virgen extra es el B-sitosterol. En adición, posee cantidades menores de campesterol, D7-estigmastenol, estigmasterol, espinasterol, y avenasterol. Esos agliconas y sus diversos derivados son los más abundantes fenoles en el aceite de oliva. Por lo tanto, el hidroxitirosol y tirosol son fenoles simples y la oleuropeína es un secoiridoides (Perona et al, 2006). En el sistema cardiovascular, los estudios sobre el efecto de monoacilglicerol que contienen ácido palmítico (MAG-P), ácido esteárico (MAG-S), o el ácido oleico (MAG-O) en la posición **hacen posible una actividad inhibitoria antiaterogénica** (Cho K-H et al, 2010). Estos ácidos y las hormonas relacionadas con nutrientes pueden contribuir al control de la ingesta de alimentos, así como para el mantenimiento del equilibrio de peso (Jo et al, 2009).

El aceite de oliva “Orujo” se obtiene mediante procesos químicos de los residuos resultantes de la extracción mecánica de aceite de oliva virgen. Ha habido autores que han estudiado en el orujo las propiedades de los antioxidantes presentes. Dos triterpenoides naturales contenidos en él, como son el ácido oleanólico y eritrodiol, se comportan como agentes vasodilatadores. Estos efectos inducidos por estos triterpenoides pentacyclicos fueron estudiados en la aorta torácica por Rodríguez-Rodríguez R et al, 2004. Sugieren que el mecanismo de relajación parece estar mediado principalmente por la producción endotelial de NO, sin poderse excluir otros mecanismos. **Concluyen que el ácido oleanólico y eritrodiol pueden ser un interesante potencial terapéutico como nuevos fármacos vasodilatadores, protegiendo así el sistema cardiovascular. Por lo tanto, la ingesta de “orujo” aceite de oliva, como fuente de estos compuestos, puede ser beneficioso en este sentido.**

Hay estudios que han tratado de evaluar las diferentes sustancias antioxidantes presentes en diversas gamas de aceites de oliva y semillas. Se detectaron cantidades apreciables de fenoles simples (hidroxitirosol y tirosol) en los aceites de oliva, con diferencias significativas entre extra virgen (41,87 +/- 6,17) y los aceites de oliva vírgenes refinados (4,72 +/- 215; p <0,01). Los principales fenoles eran secoiridoides y lignanos. Aunque el aceite virgen extra contiene una mayor concentración de secoiridoides (27,72 +/- 6,84) que los aceites de oliva refinados (9,30 +/- 3,81) esta diferencia no fue significativa. Por otra parte, la concentración de lignanos fue significativamente mayor (P <0,001) en virgen extra (41,53 +/- 3,93) en comparación con los aceites de oliva vírgenes refinados (7,29 +/- 2,56). **Todas las clases de compuestos fenólicos mostraron ser potentes antioxidantes** (Owen RW et al, 2000).

El aceite de mayor pureza y calidad es el que se obtiene de prensar o exprimir las aceitunas por primera vez, de ahí el nombre de aceite de oliva virgen. Los beneficios del aceite de oliva virgen son mucho mayores que los del aceite de oliva normal o que los del aceite de orujo de oliva refinado. **Para que un aceite de oliva se considere virgen extra debe además tener además una acidez inferior a 1% (el grado de acidez del aceite de oliva mide la cantidad de “impurezas” del aceite, no su acidez química).** El aceite de oliva fino está elaborado a partir de mezcla de aceites virgen y extra virgen y de una acidez no superior al 3% (Vallés Bel-sue F, 2005). **En cuanto a si el aceite debe ser virgen o extra virgen, la importancia es de tipo gastronómica pero no nutricional.** Desde esta perspectiva y por tanto de salud, los efectos beneficiosos son exactamente iguales, pues esto depende de su riqueza en ácido oleico y componentes menores, y no de sus cualidades organolépticas que es lo que define la tipificación de aceite de oliva virgen y extra virgen.

El Aceite de oliva no sólo proporciona un mayor porcentaje de la energía sino que sus componentes polifenólicos bioactivos promueven la salud humana por sus actividades antioxidantes y a través de la regulación positiva de la sintetasa del óxido nítrico y glutatión peroxidasa con disminución de la resistencia insulínica. Estos efectos se deben probablemente a una combinación de su alto contenido de ácido oleico (bajo potencial de oxidación en comparación con ácido linoleico) y su contenido de una variedad de antioxidantes de las plantas, en particular la oleuropeína, el hidroxitirosol y tirosol (Wahle KW et al, 2004). **La presencia de un doble enlace en su fórmula química y la presencia de los antioxidantes polifenólicos aumentan su vida útil en comparación con otros aceites vegetales.** Estos fenoles tienen muchos efectos beneficiosos neurovasculares y sobre el sistema cardiovascular con una proporción equilibrada de grasas monoinsaturadas y de ácidos grasos poliinsaturados (Ruano et al, 2005; Covas et al, 2006; Carluccio et al, 2007). **Los compuestos fenólicos de aceite de oliva y ácido oleico tienen una alta biodisponibilidad en seres humanos, con beneficios sobre la composición de los lípidos, plaquetas y la función celular, efectos anti-inflamatorios que se derivan de la ingestión del aceite extra, gracias a los compuestos fenólicos del aceite de oliva que reducen el estrés oxidativo, inhibiendo la translocación del factor nuclear NF-k B, cuya sobreactivación se relaciona con inflamación y cáncer** (Brunelleschi et al, 2007; Nancy P et al, 2008). Estos efectos son apoyados por la baja tasa de enfermedades relacionadas con el cerebro y sistema cardiovascular, entre las poblaciones que reside en la región mediterránea y una reducción de la incidencia de enfermedades neurodegenerativas crónicas. **Los compuestos fenólicos han demostrado proporcionar protección contra enfermedades marcadas por un componente inflamatorio.** Ello es debido al ácido esteárico (MAG-S), o el ácido oleico (MAG-O) en la posición sn-2, y a los componentes ácidos no grasos del aceite de oliva: Tirosol, hidroxitirosol, apigenina, luteolina, pinosresinol, ácido gálico, p-hidroxibenzoico, ácido vanílico, ácido cafeico, ácido cinámico, ácido syringico, oleuropeína y oleocantal. **El aceite de oliva**

también disminuye la presión arterial y protege de la diabetes. El Aceite de oliva no sólo actúa por sus actividades antioxidantes, sino también a través de la regulación positiva que ejerce sobre la síntesis del óxido nítrico y glutatión peroxidasa y aumento de la secreción de insulina con una disminución de la resistencia a su acción metabólica, así como la regulación a la baja de moléculas de adhesión (Vessby B et al, 2001; Ruano et al, 2005; Covas et al, 2006; Carluccio et al, 2007; Bendini et al, 2007; Granados-Principal et al, 2010). **Otro de sus componentes, el Escualeno posee una actividad citoprotectora selectiva en células normales para la toxicidad producida por los quimioterápicos, sin proteger a las células tumorales. Todos estos resultados sugieren que el Escualeno podría ser un interesante candidato para optimizar el tratamiento quimioterápico en pacientes oncológicos al minimizar los efectos secundarios del tratamiento** (Das B et al, 2003). El Escualeno se acumula fundamentalmente en la piel. El sebo tiene un 12% de Escualeno. Neutraliza el oxígeno reactivo y protege la piel humana de la peroxidación lipídica producida por la exposición a la luz ultravioleta u otras fuentes de daño oxidativo.

Una de las mayores y más novedosas implicaciones que posee el aceite de oliva es la relacionada con el cáncer, ya que numerosos estudios epidemiológicos contrastados apuntan claramente a que el consumo habitual de aceite de oliva previene el desarrollo de determinados tipos de tumores. Se sabe que sustancias como el Escualeno presentes en cantidades elevadas, entre el 0,2 y el 0,7%, (Su nombre deriva de "Scualus" porque se descubrió en el aceite de hígado de tiburón) y los terpenoides, están consideradas como agentes antitumorales y antioxidantes, y ejercen un papel preventivo frente a tumores como el de colon. A este respecto, la hipótesis propuesta por Stonenham M et al, 2000, es que el aceite de oliva puede influir sobre los ácidos biliares que a su vez podrían influir en el metabolismo de poliaminas en los enterocitos del colon, de forma que reducirían la progresión de la mucosa normal a adenoma y carcinoma.

En modelos experimentales murinos, se ha comprobado que inhibe la tumorigénesis de tumores inducidos químicamente, concretamente de colon, pulmón y piel. Hay autores que sostienen que el relativo alto contenido de Escualeno, es el responsable de la reducción de casos de cáncer asociada al consumo del aceite de oliva (Newmark HL; Rao CV; Reddy BS, 1998). **Otros estudios epidemiológicos han sugerido también que el consumo frecuente de aceite de oliva puede ser un factor protector contra la formación de cáncer de pulmón.** El escualeno es un inhibidor de la actividad de la reductasa y se ha propuesto para inhibir la farnesilación de oncoproteínas ras. En ratones a los cuales se les había inducido tumores pulmonares con agentes químicos tumorales, fueron luego alimentados con dietas AIN-76A que contienen aceite de 5% de maíz (control), 19,6% de aceite de oliva, o 2% de escualeno. El aceite de oliva en la dieta y el escualeno pudo inhibir eficazmente la tumorigénesis de pulmón inducida por estos agentes químicos (Smith TJ et al, 1998). **Ejerce un papel preventivo frente a tumores como el de mama y colon, esófago, ovarios, endometrio, pulmón, cavidad oral, gástrico, pancreático y de faringe** (Owen RW et al, 2004). También puede ser un interesante candidato para optimizar el tratamiento quimioterápico en pacientes oncológicos al minimizar los efectos secundarios del tratamiento (Walerta F et al, 2007).

La hipótesis de que una dieta alta en grasas promueve el desarrollo de cáncer de mama después de la menopausia es apoyado por datos internacionales que muestran una fuerte correlación entre la ingesta de grasa y las tasas de cáncer de mama, y una modesta asociación positiva en los estudios de casos y controles, con una dieta menos alta en grasas. **En este contexto, otros estudios experimentales y humanos, implican a un alto consumo de omega-6 PUFAs, el cáncer de mama, colon y, posiblemente, de la próstata. Mientras, los omega-3 PUFA y los ácidos grasos monoinsaturados, tales como el oleico ácido (omega-9) son protectores** (Martin-Moreno JM et al, 1994; Trichopoulou A et al, 1995; Bartsch H et al, 1999).

El aceite de oliva virgen extra es el que más concentración de antioxidantes contiene: Alfatocoferoles, betacarotenos, hidroxitirosol, tirosol, terpenoides, oleocantal, α -tocoferol (consumir dos cucharadas de este aceite cubre la mitad de las necesidades diarias de vitamina E), compuestos fenólicos diversos (ácidos fenólicos y flavonoides), fitosteroles (que como el sitosterol reduce la absorción del colesterol de la dieta), escualeno.

Un nuevo compuesto químico descubierto en el aceite de oliva virgen podría contribuir a explicar algunos de los beneficios de la Dieta Mediterránea. Esta molécula, denominada **Oleocantal, es un compuesto orgánico responsable del sabor ligeramente picante que se siente en la garganta, especialmente en el velo del paladar al degustarlo, tiene un efecto**

antiinflamatorio similar al del ibuprofeno, inhibiendo las ciclooxigenasas, enzimas responsables para la oxidación del ARA en prostaglandinas y tromboxanos, además de ser antioxidante. Según estiman los autores de este ensayo, 50 gramos de aceite de oliva, virgen extra, equivalente a la ración diaria de la dieta Mediterránea, corresponderían a una dosis de nueve miligramos de ibuprofeno (Beauchamp et al, 2005; Smith et al, 2007). Aunque esta cantidad no alcanza ni al 10% de la dosis utilizada como analgésico, sí podría ser responsable de algunos de los efectos beneficiosos atribuidos a las dietas basadas en el aceite de oliva, ya que como afirman los autores: “los beneficios cardiovasculares de la aspirina se obtienen también con dosis muy pequeñas”.

El aceite de oliva parece prevenir el proceso de oxidación cutánea (Fernández Cruz A, 2008). Se ha utilizado a nivel tópico en gran cantidad de afecciones cutáneas, sobre todo en eczemas, erupciones, etc., que producen irritación y prurito, observando una notable mejoría. Hay evidencia, demostrada en los últimos años, de que el aceite de oliva tópico tiene efectos beneficiosos sobre la piel: se ha utilizado con buenos resultados en las dermatitis causadas por el frío, la sequedad del medio ambiente o el exceso de calor, por sus efectos hidratantes (Alwaili NS et al, 2005), y para algunos autores defiende de la fotocarcinogénesis producida por la radiación ultravioleta (Budiyanto A et al, 2000). **Es eficaz en problemas de cuero cabelludo, devolviéndole al cabello, fuerza, brillo, y humedad al cuero cabelludo. Calma las sensaciones de prurito y escozor.** Las propiedades antiinflamatorias (Oleocantal y Vitamina E) permiten acelerar los procesos de curación y mejorar estéticamente la cicatrización de las heridas y úlceras, aliviando el dolor. En las limpiezas de detritus, esfacelos y restos orgánicos o suciedad en las úlceras, heridas y quemaduras, es uno de los mejores productos para efectuar el barrido de los mismos sin deteriorar las zonas de tejido de nueva creación, respetando y conservando de forma excelente las zonas perilesionales, no macerándolas (Cano C et al, 2002). **En los periodos postcicatriciales, el uso del aceite de oliva en forma de masajes va devolviendo a la piel de forma paulatina su textura y elasticidad anterior.** Este alimento tiene un efecto positivo no solo en afecciones dermatológicas sino también en la prevención de un rango extenso de enfermedades como cáncer, diabetes, cardiopatías... (Mozaffarian D et al, 2005). **En afecciones dermatológicas como la Psoriasis puede ayudar a evitar la descamación y mejorar el aspecto de la piel; así mismo, por su acción antioxidante, es útil en procesos como el acné necrótico y eczemas seborreicos.** También se han destacado su acción sobre la prevención de queloides, y sus acciones emolientes.

Por todos estos beneficios se recomienda incluir en la dieta diaria un consumo regular del aceite de oliva, además de la vía tópica.

La disminución de incidencia de aterosclerosis en los países mediterráneos han acuñado el término de Dieta Mediterránea, si bien es un concepto muy amplio, ya que abarca múltiples efectos que el aceite de oliva ejerce (Alarcón de La Lastra et al, 2001): Efecto beneficioso sobre radicales libres por los polifenoles del aceite de oliva, decreciendo el estrés oxidativo y los metabolitos del ácido araquidónico (Moreno JJ et al, 2001); efectos beneficiosos en diabetes y síndrome metabólico; mejora del control de la diabetes y del perfil lipídico con disminución de triglicéridos y aumento de colesterol HDL, con una menor incidencia del síndrome metabólico, disminuyendo así mismo el riesgo cardiovascular; mejora de la función endotelial, modulando el estrés oxidativo (Lagrost L, Barter PJ, 1992; De Bruin TWA et al, 1993; Segura F et al, 1997); efectos hipotensores (Alonso A et al, 2004); prevención de la Enfermedad Coronaria por mejora del espectro lipídico (Heyden S, 1994) por regresión de la placa de ateroma (Esmoris LG, 1992) y por efectos sobre la coagulación (Petroni A et al, 1995; Trujillo J et al, 1996). **El aceite de oliva virgen reduce en un 66% la arteriopatía periférica.**

Investigadores españoles del CiberObn publican datos que indican que una intervención dietética con abundante provisión de aceite de oliva extra-virgen obtiene una reducción relativa de riesgo del 66% de arteriopatía periférica. Se trata del primer ensayo clínico que muestra que una intervención dietética puede reducir el riesgo de arteriopatía periférica. La Enfermedad puede afectar a más del 5% de la población mayor de 50 años y entraña más riesgo de arterioesclerosis en las coronarias y arterias cerebrales. Durante más de cuatro años de intervención y seguimiento, el análisis se llevó a cabo en 2.539 participantes que recibieron educación para seguir una dieta baja en grasas. Otro grupo, con 2.452 participantes, también recibió educación en dieta mediterránea, pero se les regalaba frutos secos en vez de aceite de oliva virgen. El grupo de frutos secos también experimentó una reducción significativa del riesgo, del 50% (del 19% al 70%) en comparación con grupo control (Ruiz Canela M y González, 2014). Este ha-

llazgo valida los mayores beneficios de la dieta mediterránea frente a la arterioesclerosis encontrados en el ensayo clínico aleatorizado denominado Predimed. Este es el mayor ensayo clínico encaminado a analizar los efectos de la dieta mediterránea sobre las complicaciones de la arterioesclerosis. Otro gran estudio prospectivo, involucró a una población de 22.043 adultos en Grecia, que completaron una amplia encuesta alimentaria, mediante una “Escala Dieta Mediterránea”. Se utilizó regresión de riesgos proporcionales para evaluar la relación entre la adherencia a la **Dieta Mediterránea** y la mortalidad total, así como la mortalidad por cardiopatía coronaria y la mortalidad por cáncer, con ajustes por edad, sexo, índice de masa corporal, actividad de nivel físico y otros posibles factores de confusión. **Encontraron los investigadores una asociación inversa entre la adherencia a esta dieta y la muerte debida a la enfermedad de las arterias coronarias y por cáncer. Llegaron a la conclusión de que una mayor adhesión a la Dieta Mediterránea tradicional se asocia con una reducción significativa en la mortalidad total** (Trichopoulos A et al, 2003).

Una dieta mediterránea puede reducir el riesgo de ictus e IAM en pacientes de alto riesgo, pero por primera vez, un ensayo aleatorio sugiere que esta dieta puede estar relacionada con un menor riesgo de enfermedad arterial periférica. (Estudio Predimed-Plus. Proyecto de Investigación. Versión 23. Junio 2014). **En el estudio, realizado por la Facultad de Medicina de Navarra sobre 171 pacientes que padecieron un infarto de miocardio comparando con igual número de la misma edad y sexo sin enfermedad cardíaca, se estudió la alimentación que tomaban previamente y se observó que cuanto más aceite de oliva se había consumido, menor era el riesgo de presentar un infarto de miocardio. Dentro del mismo Estudio General Predimed, Martínez González MA et al, descubrieron que el Aceite Virgen Extra de Oliva, reduce el riesgo de forma primaria de fibrilación auricular.** La mortalidad cardiovascular (ECV, coronaria, cerebral, miembros inferiores) es distinta en diferentes países, de tal forma que en países como o Finlandia y en Estados Unidos, es tres veces superior a lo que ocurre en España, Grecia, Francia y, sobre todo, Japón, dependiendo esta relación de las cifras de colesterol en sangre en dependencia de la dieta, además de por factores genéticos. **Sobre el aparato digestivo modula la secreción de jugo gástrico. Aumenta el vaciado de la vesícula biliar y en consecuencia se reduce el riesgo de coleditiasis, disminuyendo así mismo la secreción exocrina pancreática y la función secretora gástrica en respuesta a la alimentación. Una dieta rica en aceite de oliva se asocia con un alto porcentaje de curación de la úlcera gástrica y proporciona una mayor resistencia contra la ulcerogénesis producida por drogas antiinflamatorias esteroideas. La ingesta de aceite de oliva también se ha demostrado que modula la función inmune, en particular los procesos inflamatorios asociados con el sistema inmune. Posee una acción antiinflamatoria sobre articulaciones (relación inversa en Grecia entre consumo de aceite de oliva y aparición de artritis reumatoide, así como mejor absorción de grasas en niños prematuros).**

Exponemos textualmente por su importancia el resumen consenso de la Conferencia Internacional que sobre los efectos del Aceite Virgen de Oliva que se celebró en Jaén (Pérez Jiménez F et al, 2005):

- 1) El Envejecimiento representa una gran preocupación en los países desarrollados debido al número de personas involucradas y las aeciones relacionadas con ella, como la Aterosclerosis, Enfermedad de Parkinson, la Enfermedad de Alzheimer, Demencia Vascular, Deterioro Cognitivo, Diabetes y Cáncer.
- 2) Los estudios epidemiológicos sugieren que **una dieta mediterránea (que es rica en aceite de oliva virgen) disminuye el riesgo de Enfermedad Cardiovascular.**
- 3) **La dieta mediterránea, rica en aceite de oliva virgen, mejora los principales factores de riesgo de Enfermedad Cardiovascular**, como el perfil de lipoproteínas, la presión sanguínea, el metabolismo de la glucosa y el perfil antitrombótico. La función endotelial, inflamación y estrés oxidativo también se modulan positivamente. Algunos de estos efectos se atribuyen a los componentes menores del aceite de oliva virgen. **Por lo tanto, la definición de La Dieta Mediterránea debería incluir el aceite de oliva virgen.**
- 4) Diferentes estudios observacionales realizados en seres humanos han demostrado que **la ingesta de grasas insaturadas mono puede tener un efecto protector contra el deterioro cognitivo relacionado con la edad y la enfermedad de Alzheimer.**
- 5) Los microelementos de aceite de oliva virgen son biodisponibles en seres humanos y han demostrado propiedades antioxidantes y su capacidad para mejorar la función endotelial. Además también son capaces de modificar la hemostasia, mostrando propiedades antitrombóticas.

- 6) En los países donde las poblaciones cumplieron una dieta típica mediterránea, como España, Grecia e Italia, donde el aceite de oliva virgen es la principal fuente de grasa, las tasas de incidencia de cáncer son más bajas que en los países del norte de Europa.
- 7) El efecto protector del aceite de oliva virgen puede ser más importante en las primeras décadas de la vida, lo que sugiere que el beneficio de la ingesta dietética de aceite de oliva virgen debe iniciarse antes de la pubertad, y se mantenga a través de la vida.
- 8) Los estudios más recientes apoyan consistentemente que La Dieta Mediterránea, basada en el aceite de oliva virgen, se acompaña de un envejecimiento saludable y una mayor longevidad. Sin embargo, a pesar de los avances significativos de los últimos años, la prueba final sobre los mecanismos específicos así como la contribución de los diferentes componentes del aceite de oliva virgen a sus efectos beneficiosos requiere más investigaciones.

Fisiopatología del Aceite Virgen Extra de Oliva

El aceite de oliva, el componente graso principal de la dieta mediterránea, se caracteriza por su riqueza en ácidos grasos monoinsaturados, así como por su contenido elevado en agentes antioxidantes. Este aceite presenta numerosas funciones biológicas beneficiosas para el estado de salud. Una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados ofrece una fluidez adecuada a las membranas biológicas. Meropi D Kontogianni et al, 2013, comparan en un estudio, las actividades antiinflamatorias del aceite de linaza y el de oliva (OO). El aceite de linaza (FO) es rico en ácidos grasos n-3 α -linolénico (ALA), que también presenta efectos anti-inflamatorios. Este estudio aleatorio cruzado tuvo como objetivo explorar si el enriquecimiento de la dieta con FO podría alterar beneficiosamente marcadores inflamatorios y el perfil de lípidos, en comparación con OO, en un muestreo de adultos jóvenes sanos. Treinta y siete participantes completaron el estudio. No se observaron diferencias entre las dos intervenciones, tanto en la adiponectina, TNF- α , CPR de alta sensibilidad como en los niveles de glucosa y el perfil lipídico. Ambos aceites redujeron significativamente tanto el colesterol total (-5,0%) como el colesterol LDL (-6,7%). En Dieciséis voluntarios sanos cuyas edades estaban comprendidas entre los 25 y 65 años, Gimeno E et al, 2002, observaron que después de la ingestión de aceite de oliva virgen, se produjo un aumento en antioxidantes y ácido oleico en el colesterol LDL, así como una mejora de su resistencia a la oxidación. Apoyan la idea de que la ingestión diaria de aceite de oliva virgen podría proteger de la oxidación de LDL.

Las sustancias antioxidantes presentes en el aceite de oliva son capaces de eliminar los radicales libres y permitir una adecuada protección contra la peroxidación. El aceite de oliva disminuye los niveles plasmáticos de LDL-colesterol y aumenta los de HDL-colesterol, por lo tanto, disminuye el riesgo de sufrir problemas de corazón. En este contexto, se ha sugerido que el aumento del consumo de ácidos grasos monoinsaturados en lugar de los ácidos grasos poliinsaturados hace que las lipoproteínas circulantes sean menos sensibles a la peroxidación y por lo tanto disminuyen el desarrollo de la aterosclerosis. El aceite de oliva también se ha demostrado su importancia, para contribuir a un mejor control de la diabetes que acompaña a la Hipertigliceridemia y puede reducir el riesgo de cáncer de mama y colorrectal. **Por otro lado, varias investigaciones han sugerido que el aceite de oliva puede ser beneficioso en enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como la artritis reumatoide.** En este sentido, algunos informes han indicado que el aceite de oliva modifica la producción de citoquinas inflamatorias. (Alarcón de la Lastra C et al, 2001). La lipemia postprandial es importante en el desarrollo de la enfermedad de las arterias coronarias debido a las lipoproteínas plasmáticas postprandiales ricas en triglicéridos y las concentraciones de colesterol HDL suprimidas. En un estudio en población diabética tipo 2, se analizaron diferencias entre una dieta con grasas saturadas y otras con aceite de oliva (grasas monoinsaturadas). El aceite de oliva indujo menores concentraciones de triglicéridos y las concentraciones de colesterol HDL más altos que con mantequilla, sin provocar cambios significativos en los ácidos de glucosa, insulina, o grasos. Además, el aceite de oliva indujo mayores concentraciones de GLP-1 (glucagón-like-péptido 1) hecho que puede indicar una relación entre la composición de ácidos grasos, las respuestas de incretinas, y el triacilglicerol postprandial en pacientes con diabetes tipo 2 (Thomsen C et al, 2003).

En otros estudios se ha verificado si la reducción del colesterol sérico altera la composición lesional de las placas ateroscleróticas. Kockx M et al, 1998 administraron pravastatina sódica a conejos con hiperlipidemia hereditaria, un modelo animal con deficientes receptores de

LDL, durante 48 semanas. Los niveles de colesterol LDL en suero se redujeron en un 22% ($P < 0,05$). Los datos para la aterosclerosis indicaron una disminución significativa en porcentaje del área de la superficie de la lesión (reducción de 26%) y en engrosamiento de la íntima (reducción de 30%) en la aorta abdominal, así como en la estenosis coronaria (reducción de 29%). Los datos en las lesiones histológicas evidenciaron una disminución significativa en el porcentaje de área de los macrófagos y los depósitos de lípidos extracelulares en las lesiones aórticas (reducción de 32%) y lesiones coronarias (reducción de 45%). Observaron también un aumento significativo en el porcentaje del área de colágeno en las lesiones aórticas y en el porcentaje de área de las células del músculo liso en las lesiones coronarias. Las placas tenían un aspecto estable como resultado del tratamiento con pravastatina. En consecuencia, una reducción a largo plazo del colesterol LDL en suero es capaz de suprimir la progresión de la aterosclerosis establecida.

Ha habido también múltiples estudios valorando los efectos del aceite de oliva virgen sobre la Circulación: Aspectos homeoreológicos, sobre los lípidos sanguíneos y sobre la composición lipídica de la membrana del eritrocito humano, tratando de explicar sus beneficiosos efectos. En uno de ellos se estudió a sujetos sanos e hipertensos (normo e hipercolesterolémicos) administrándoles el aceite virgen de oliva. Los resultados se compararon con los de otra dieta enriquecida con aceite de girasol alta-oleico. Ambos aceites (oliva virgen y girasol alto-oleico) aumentaron significativamente la concentración plasmática de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en los tres grupos experimentales, aunque tan solo disminuyeron la concentración plasmática de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los sujetos sanos. **Hubo una reducción drástica de la relación colesterol/fosfolípidos en la membrana de eritrocito de sujetos sanos, mientras que hubo un aumento significativo en el eritrocito de pacientes hipertensos tras las dietas monoinsaturadas.** El contenido en esteres de colesterol disminuyó en los tres grupos experimentales. **El aceite de oliva virgen, a diferencia del aceite de girasol alto-oleico, aumentó el contenido en ácidos grasos poliinsaturados (incluyendo el ácido araquidónico, y los ácidos docosapentaenoico y docosahexaenoico de la familia n-3 de la membrana de eritrocito de pacientes hipertensos. Estos efectos fueron mayores, cuanto mayor fue el riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia).** Se concluye de este estudio, que tanto el aceite de oliva virgen como el de girasol alto-oleico mejoran el perfil aterogénico en el plasma sanguíneo de humanos, si bien el aceite de oliva virgen (y no el aceite de girasol alto-oleico) actúa favorablemente sobre los procesos de homeostasis de las membranas celulares (Ruiz Gutiérrez VFJ et al, 1998), y tiene también un efecto favorable sobre los procesos de homeostasis membrana (Sola R et al, 1998).

El hidroxitirosol, componente del aceite virgen extra, puede llegar al tejido cerebral (Wu et al, 2009). Ejerce en el cerebro una acción dependiente de la dosis disminuyendo el flujo de lactato deshidrogenasa lo que demuestra su potencialidad neuroprotectora en el modelo roedor de hipoxia cerebral (González-Correa et al, 2008). Inhibe la agregación plaquetaria lo que sugiere posea un potencial antitrombótico (Correa et al, 2009). La acumulación de pruebas indica que los componentes de aceite de oliva interfieren con la respuesta inflamatoria dentro de la lesión aterosclerótica mediante el bloqueo endotelial, y la activación e inhibición de citoquinas inflamatorias y macrófagos, modulando los enzimas que degradan la matriz.

La dieta enriquecida en aceite de oliva extra virgen reduce la sensibilidad de las plaquetas agregadas, disminuyendo el Factor vonWillebrand y el tromboxano B 2 en sus niveles en plasma (Pérez-Jiménez et al, 2006; Ruano et al, 2007). También se disminuyen los niveles de homocisteína, mejorando la función de las células endoteliales. No solo se disminuyen estos valores, sino que tiene capacidad esta dieta, para disminuir los niveles en ayunas del Factor VII modulando su activación postprandial. También reduce la expresión del factor tisular en las células y, por último, los estudios llevados a cabo en diferentes situaciones experimentales han demostrado que también podría aumentar la actividad fibrinolítica y la reducción de la concentración plasmática de tipo-1 Plasma inhibidor del activador (López-Miranda J et al, 2007). Además, el aceite de oliva virgen extra también impide la inflamación mediante la inhibición de factor activador de plaquetas, un mediador de lípidos que desempeña un importante papel no sólo en el proceso de coagulación, sino también mediante la activación de las células inmunes y su unión a la pared endotelial (Karantonis et al, 2006).

La acumulación de pruebas sugiere que el aceite de oliva en la dieta mediterránea no sólo mejora la función endotelial, con respuesta vasodilatadora, estabilizando el tono vascular local, sino que también produce una acción antitrombótica y anti-inflamatoria. El ole-

ocantal media una acción antiinflamatoria al inhibir la COX-1 y COX-2 (Bogani et al, 2007; Beauchamp et al, 2005). Además, el consumo de aceite de oliva modula también la función inmunológica. **Todos estos procesos mejoran la estabilidad vascular** (Ruano et al, 2005; Carluccio et al, 2007; Fuentez et al, 2008). Una alimentación crónica de la dieta con Aceite de Oliva Virgen fue capaz de atenuar la respuesta vascular de aorta a la fenilefrina de rata, mejorando la función endotelial (Herrera MD et al, 1994).

Puede afirmarse que la mayoría de estos estudios se caracterizan por un intento en demostrar la capacidad del aceite de oliva virgen para inducir (en el plasma sanguíneo) un perfil lipídico antiaterogénico, con un descenso en los niveles de colesterol total y colesterol unido a las LDL, aumento de las lipoproteínas de alta densidad HDL, y una mejora de la función endotelial. En este sentido, Lagrost L y Barter PJ, 1992, han demostrado que el ácido oleico contribuye a aumentar drásticamente la interacción entre las lipoproteínas LDL y VLDL con la subfracción HDL_a en el plasma sanguíneo. Según los ciclos metabólicos exógenos y endógenos de las grasas procedentes de los alimentos, se deduce que el aceite de oliva virgen y el aceite de girasol alto oleico pueden aumentar el transporte reverse del colesterol, lo cual es muy beneficioso para evitar accidentes vasculares por la formación de placas fibrolipídicas en las arterias (Sola R et al, 1993); ya que más del 40% de la acumulación focal de lípidos en la íntima arterial, formando placas de ateroma durante el episodio evolutivo de la enfermedad coronaria, está constituido por colesterol esterificado con el ácido linoléico. Puede argumentarse en consecuencia, que la aportación de ácido oleico procedente de la dieta puede influir de manera competitiva por el ácido linoleico en la formación de esteres de colesterol (Woolf, 1990). **Por ello, el aceite de oliva virgen puede influir notablemente en la prevención y/o tratamiento, (regresión) de las enfermedades cardiovasculares asociadas con procesos isquémicos.**

En un estudio realizado por (Nydahl MC et al, 1994, se compararon los efectos de una dieta enriquecida con monoinsaturados (MUFA) con una enriquecidas con poliinsaturados (PUFAs) ácidos grasos en la composición de las lipoproteínas en suero en pacientes con hiperlipidemia. No encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas entre las dietas. El colesterol sérico medio y LDL disminuyeron en un 17% y 19%, respectivamente, en la dieta de ácidos grasos monoinsaturados. Las cifras correspondientes en la dieta PUFA fueron 19% y 23%, respectivamente. La concentración de colesterol HDL se redujo significativamente después de los cambios dietéticos. Concluyeron que MUFA y PUFA, dentro de una dieta con un contenido restringido de grasa saturada y grasa total, son intercambiables respecto a los efectos reductores de lípidos en pacientes con hiperlipidemia de vida libre. En otro estudio, Pérez Jiménez E et al, 1995, quisieron observar en varones sanos normolipémicos, si había diferencias sobre los efectos en las concentraciones de lípidos en plasma, con dos dietas ricas en ácido oleico, preparadas con dos aceites vegetales diferentes: el aceite de oliva y aceite de girasol alto en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), sin observar diferencias significativas. Hodson et al, 2001, encontraron que al reemplazar en diversas dietas las grasas saturadas, ya con n-6 grasas poliinsaturadas o monoinsaturadas, se produjo una reducción de las cifras de colesterol total del 19%, el colesterol LDL en un 22 y el colesterol de alta densidad en un 14%, en la sustitución por grasas Omega-6 poliinsaturadas (Ensayo I); mientras que la sustitución de grasas saturadas por grasas monoinsaturadas (ensayo II) disminuyó el colesterol total en un 12%, el colesterol LDL en un 15%, y el colesterol de alta densidad en un 4%, respectivamente. En pacientes diabéticos obesos tipo 2, las grasas monoinsaturadas producen una mayor pérdida de peso que únicamente la supresión de las grasas saturadas, basándose las dietas entonces en alimentos ricos en hidratos de carbono, con mejoría del patrón lipídico y glucemias. **Además los MUFA influyen favorablemente en la presión arterial, la coagulación, la activación endotelial, la inflamación, y la capacidad termogénica. Ros E, 2003, afirma que las dietas MUFA son una alternativa a las dietas bajas en grasa en los pacientes diabéticos con sobrepeso** (Ros E, 2003).

El consumo de dietas enriquecidas en grasas monoinsaturadas se ha relacionado con una menor tasa de enfermedad coronaria, al producirse una disminución de los niveles plasmáticos de colesterol LDL, en sustitución además de una dieta rica en grasas saturadas. Por esta razón, una dieta alta en grasa monoinsaturada, se propugna para prevenir la enfermedad cardiovascular, especialmente en los países mediterráneos. **Además, es de reseñar la evidencia sustancial del efecto de la grasa monoinsaturada de la dieta sobre una amplia gama de beneficios para la salud más allá de colesterol, tales como la oxidación de las lipoproteínas, la coagulación, la fibrinólisis y el endotelio** (Pérez Jiménez F et al, 2002).

En una experimentación animal en conejos blancos australianos (Wiseman SA et al, 1996) demostraron que los antioxidantes, compuestos fenólicos que están presentes sólo en el aceite de oliva virgen extra (hidroxitirosol y tirosol-p), pueden contribuir a la capacidad antioxidante endógeno del colesterol LDL, lo que resulta en un aumento de la resistencia a la oxidación tal como se determina in vitro. En la membrana del eritrocito de pacientes hipertensas hipercolesterolémicas también se han observado diferencias significativas con respecto a los eritrocitos de mujeres sanas. En consecuencia, el aceite de oliva virgen produce un aumento significativo de la insaturación en la membrana de eritrocito de pacientes hipertensos, particularmente en los hipercolesterolémicos, en consonancia con un aumento drástico de la fluidez de membrana (Hagve TA, 1988). A este respecto, Ruiz Gutiérrez VFJ et al, 1998, encuentran un aumento importante y significativo de la relación colesterol/fosfolípidos en la membrana de eritrocito de pacientes hipertensos. Este hecho, afirman en modo alguno ha de considerarse como desfavorable, sino probablemente, comentan, se produce como corrector de los desequilibrios originados en la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos en la membrana de dichas células.

Es muy probable que el contenido en antioxidantes del aceite de oliva virgen sea esencial para prevenir el riesgo de oxidación en las LDL (Wiseman SA et al, 1996). Para Hopkins P, Williams R, 1981, los factores de riesgo primarios de la arterioesclerosis: la hiperlipoproteinemia (hipercolesterolemia) y la hipertensión arterial actuarían fundamentalmente en las dos primeras etapas, siendo el tabaco el que actuaría en las dos últimas, aun reconociendo hoy día que la trombosis es el fenómeno fundamental en la precipitación del evento agudo, sin suprimir su papel en el desarrollo crónico de la arteriosclerosis. Si mediante la manipulación de la dieta se puede modificar la composición de los fosfolípidos y ácidos grasos de las membranas celulares, los procesos de homeostasis, la actividad y afinidad de receptores, y los mecanismos de transducción de la señal extracelular (proliferación y diferenciación celular) a estímulos externos o internos, parece evidente que las etapas evolutivas de las enfermedades cardiovasculares puedan controlarse (e incluso retrasarse) tras la ingesta de aceite de oliva virgen (Ruiz Gutiérrez VFJ et al, 1998). Otros mecanismos benéficos, además de la eliminación de radicales libres, han sido señalados en el aceite de oliva virgen, como la interacción de los compuestos fenólicos con las rutas de señalización celular modulándolas o actuando ellos mismos como molécula señal. Estos aspectos, llevan a Camargo A et al, 2011, a afirmar que el consumo de un desayuno con aceite de oliva virgen, rico en compuestos fenólicos, reduce los procesos de proliferación celular en células mononucleares, lo que podría ser un mecanismo de protección del desarrollo de arteriosclerosis. **La Oleuropeína protege a las lipoproteínas de baja densidad de la oxidación.** (Visioli F, Galli C, 1994). **Hay estudios que han mostrado que al sustituir las grasas saturadas por monoinsaturadas no sólo no se reduce el colesterol HDL, sino que incluso lo aumenta. También se ha comprobado que se aumenta la concentración de apolipoproteína A-I, a la que se le atribuye un papel antiaterogénico importante.** Para Prada JI, 1995, las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados son las que producen el perfil lipídico más favorable para la prevención de las Enfermedades Cardiovasculares (ECV). En otro estudio, Visioli F et al, 2005, evaluaron comparativamente, en pacientes con dislipemia ligera, el potencial vasoprotector del aceite de oliva virgen extra. A 22 pacientes les administraron 40 ml/día de cualquier aceite virgen extra o refinado. Este consumo se asoció con cambios favorables en los marcadores inflamatorios. Sobre la base de los conocimientos actuales, estos efectos pueden estar asociados con la cardioprotección.

Vessby B et al, 2001, investigaron si la cantidad y la calidad de la grasa en la dieta podrían tener importancia para el desarrollo de resistencia a la insulina y los trastornos metabólicos relacionados. **Encontraron que la disminución de ácidos grasos saturados y un aumento del ácido graso monoinsaturado, mejoraron la sensibilidad a la insulina pero no tuvo efecto sobre la secreción de insulina.** Williams CM et al, 1999, observaron así mismo, que este efecto beneficioso de la calidad de la grasa en la sensibilidad a la insulina no se evidenciaba si el consumo de grasa saturada era alto (> 37%). **Observaron además, que sustituyendo la grasa saturada por la monoinsaturada, pueden alcanzarse reducciones significativas en las concentraciones totales de colesterol y LDL, incluso cuando la ingesta total de esta grasa sea alta.**

Los efectos anti-inflamatorios que se derivan de la ingestión de los compuestos fenólicos del aceite de oliva han demostrado tener una protección contra enfermedades marcadas un componente inflamatorio. A estos efectos, la suplementación de aceite de oliva en la dieta humana mejora los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: li-

pídicos, elevación tensional, mejora del metabolismo de la glucosa, perfil antitrombótico (Pérez-Jiménez et al, 2005). Estos efectos antiaterogénicos del aceite de oliva pueden explicar la baja tasa de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular en la Población Mediterránea. Así mismo, el aumento del consumo de aceite de oliva y su ingesta continuada reducen los niveles de colesterol en sangre y el deterioro cognitivo por la edad, la artritis reumatoide, y en menor grado, una variedad de cánceres (López-Miranda et al, 2007). Otros efectos de su consumo, es producir un retraso en la evacuación gástrica asegurando un mejor “ataque” del estómago hacia los alimentos por parte del jugo gástrico y mejorar la saciedad. **Su ingestión ayuda a combatir el estreñimiento al lubricar las paredes intestinales y favorecer la secreción biliar que es el principal peristaltógeno intestinal. Asimismo, parece tener un efecto terapéutico sobre las úlceras pépticas.** Por esta acción colagoga es un vehículo excepcional para la absorción de la totalidad de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), que se ingieren con el resto de los alimentos. **Facilita la absorción de los productos de la digestión, ya que el ácido oleico junto a la bilis, aumentan la permeabilidad capilar del área intestinal.** Es rica en vitamina E, mediante la cual determinados mecanismos reducen la producción de prostaglandina E2 de forma que ejerce un efecto protector frente a los problemas arterioscleróticos. El aceite de oliva, aumenta la relación entre HDL/LDL (High Density Lipoprotein/Low Density Lipoprotein), con descenso s del LDL con lo que se evita que las LDL se acumulen en las paredes internas de las arterias, formando placas de ateroma que son las responsables de la arteriosclerosis y en última instancia de la trombosis cerebral e infartos. También aporta vitamina A, que es un buen protector de la visión. **Posee una acción ligeramente hipotensora, y antioxidante, de forma que está demostrado su papel en la disminución del estrés oxidativo, lo que lo convierte en un ingrediente altamente recomendado tanto en la infancia como en la vejez** (Carrillo P, 2009). Favorece la absorción del calcio mejorando la mineralización. Modula la función inmune y los procesos inflamatorios, con efectos saludables frente a agentes infecciosos. Ejerce un efecto beneficioso sobre el sistema respiratorio, ya que los efectos peroxidativos provocan un aumento de la actividad enzimática, vital para la transducción de la energía celular. **La función cognitiva se mantiene mejor en personas de edad avanzada, cuando en la alimentación a lo largo de su vida ha ingerido aceite de oliva de modo habitual y preferente.** Efectos sobre la piel, el sistema endocrino: mejor control de diabetes, menor obesidad a igualdad de ingesta calórica, menor incidencia de síndrome metabólico.

Digno de mención es el hallazgo de que en personas por encima de 65 años, se ha observado, en Italia, que cuanto mayor es el consumo de ácidos grasos insaturados (el 85% era de aceite de oliva), menor es la disminución, a lo largo de los años, del nivel cognitivo. El aceite de oliva, permite amortiguar los mecanismos que conducen a la arteriosclerosis, considerada una enfermedad inflamatoria. Todos estos beneficios del aceite de oliva virgen extra, son debidos en parte a su capacidad antioxidante. Recordemos en este aspecto como para la neutralización de radicales libres inflamatorios, **existen antioxidantes endógenos y exógenos: Los endógenos son las enzimas (proteínas) con capacidad antioxidante, que no se consumen al reaccionar con los radicales libres y son dependientes de sus cofactores tales como el cobre, el hierro, el zinc, el magnesio y selenio. Los exógenos provienen de la dieta, y a diferencia de las enzimas se consumen al reaccionar con los radicales libres, y deben ser reemplazados. Están divididos según la zona donde actúan: Los que ejercen su acción a nivel de la membrana lipídica son: La Vitamina E; los carotenos; los polifenoles y flavonoides; el ubiquinol 10 (reducido por la Q10). Los que actúan en medio acuoso son: El ácido ascórbico. Los relacionados con metales pesados son: Ferritina; transferrina; lactoferrina; ceruloplasmina.** El aceite de oliva es considerado como un inhibidor natural que disminuye el riesgo de oxidación. Posee un perfil lipídico muy similar al de la piel del ser humano”. **El llamado “oro líquido”, ha sido y es, un ingrediente clave a la hora de intentar paliar los problemas del tejido cutáneo por sus innumerables propiedades hidratantes, antioxidativas, suavizantes y protectoras.**

El endotelio está implicado en muchos de los procesos relacionados con el desarrollo de la aterosclerosis, considerada hoy día una enfermedad inflamatoria. En realidad, los factores de riesgo tradicionales para la aterosclerosis predisponen a la disfunción endotelial, que se manifiesta como un aumento en la expresión de citocinas y moléculas de adhesión específicas. La Epidemiología sugiere que las dietas mediterráneas se asocian con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, debido a la disminución de la adhesión de los monocitos al endotelio que producen, ya que ésta es crucial en la aterogénesis temprana. A estos efectos, Carluccio MA et al, 2003, evaluaron si los polifenoles del aceite de oliva y vino tinto típico afectan a la adhesión de leucocitos al endotelio y a la expresión de moléculas de adhesión de los mono-

cidos. Encontraron que los fitoquímicos y polifenoles antioxidantes del aceite de oliva y vino tinto, incluyendo la oleuropeína, el hidroxitirosol, tirosol, ácido oleanólico, y resveratrol, en concentraciones nutricionalmente relevantes, inhibieron la expresión de moléculas de adhesión endotelial; hechos que explican parcialmente la ateroprotección de la dieta mediterránea.

Aunque es conocida esta acción de las dietas ricas en ácido oleico sobre la aterosclerosis y los lípidos plasmáticos, las funciones de los componentes menores han sido menos investigadas. Estos componentes menores constituyen sólo el 1-2% de aceite de oliva virgen (AOV) y se componen de hidrocarburos, polifenoles, tocoferoles, esteroides, triterpenoides y otros componentes que normalmente se encuentran en trazas. **A pesar de su baja concentración, los constituyentes de ácidos no grasos tienen su importancia dados sus efectos diferentes sobre la enfermedad cardiovascular. La mayoría de estos compuestos han demostrado propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y propiedades hipolipemiantes. Tales mecanismos implican la liberación de óxido nítrico, eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos) y moléculas de adhesión, en la mayoría de los casos por la activación del factor nuclear kappaB por especies reactivas de Oxígeno, modulando la actividad endotelial y actuando sobre la disfunción vascular** (Perona JS et al, 2006).

Los trabajos realizados en la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis del Hospital Universitario Reina Sofía y la Facultad de Medicina de Córdoba, dentro de la línea de investigación: “aceite de oliva”, recibieron en el año 2004, el reconocimiento de la FDA y de la “American Journal Clinical Nutrition”. La FDA (Agencia de administración de alimentos y medicamentos de EE.UU.), reconoce el aceite de oliva como producto beneficioso para reducir el riesgo de sufrir una enfermedad coronaria. En concreto, la FDA propone que la etiqueta que lleve el aceite de oliva explique que hay “evidencias científicas, limitadas y no concluyentes, de que ingerir 23 gramos de aceite de oliva diariamente puede reducir el riesgo de padecer enfermedades coronarias debido a las grasas monoinsaturadas presentes en el aceite de oliva”. Para lograr este beneficio, el aceite de oliva debe remplazar una cantidad similar de grasas saturadas y no incrementar el número total de calorías ingeridas diariamente. **La gran aportación del aceite de oliva se debe a que actúa, principalmente, reduciendo la tensión arterial, mejorando los procesos inflamatorios relacionados con la arteriosclerosis, induciendo la disminución de la tendencia a padecer fenómenos trombóticos y embólicos. Mejora así mismo, el control de la diabetes y la predisposición y el riesgo a padecerla, controlando todos los factores relacionados con el síndrome metabólico e incluso reduce el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer (especialmente de mama). Para Fernández Cruz, el aceite de oliva virgen extra, insiste en que, “en algunos casos, tiene efectos similares a las mejores estatinas, ya que se ha observado que puede reducir la mortalidad de origen cardiovascular a los seis años”. Análisis realizados en la Universidad de Münster, en Alemania, han demostrado que previene la obstrucción de la placa de ateroma** (Fernández Cruz A, 2008).

Los radicales libres juegan un papel fundamental en la alteración neuronal que tiene lugar en enfermedades neurodegenerativas y en el envejecimiento cerebral. Se ha asociado la dieta Mediterránea con la reducción del riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas. A este respecto, Alconchel Gago F et al, 2014, realizaron un estudio experimental animal en ratas para probar si el ácido oleico y el hidroxitirosol, componentes del aceite de oliva virgen extra tuvieron un efecto antioxidante protector en el cerebro ante el estrés oxidativo inducido por el ácido 3-nitropropiónico. Los resultados obtenidos demostraron que el ácido oleico y el hidroxitirosol, actúan como poderosos antioxidantes y reducen los niveles de los productos de peroxidación lipídica, bloqueando un posible agotamiento del glutatión reducido en el cerebro tras la administración de ácido 3-nitropropiónico.

Una de las líneas más interesantes y atractivas de la investigación de los factores de riesgo para padecer la Enfermedad de Alzheimer, es analizar su posible asociación con hábitos de estilo de vida, tales como la dieta. A este respecto, Sofi et al, 2010, realizaron un metaanálisis donde comprendieron estudios prospectivos a efectos de investigar la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el estado de salud. **Mostraron una asociación significativa entre una mayor adherencia a la dieta mediterránea y un menor riesgo de las principales enfermedades degenerativas crónicas, incluyendo la Alzheimer.** Así mismo, informaron estos autores, la asociación favorable de esta dieta con una mejor salud y calidad de vida.

La mayoría de los ácidos grasos entran en el cerebro de la sangre a través de la barrera hematoencefálica (BBB), que es un sistema celular complejo formado por las células endoteliales que recubren especializados capilares cerebrales, junto con elementos perivasculares

estrechamente asociados a “finos pies astrocíticos”, neuronas perivasculares, y pericitos. De esta forma se crea una homeostasis iónica para las células neuronales y gliales, que proveen de nutrientes el cerebro y lo protegen de insultos tóxicos. **Los efectos beneficiosos del aceite de oliva sobre la función cerebral no son únicamente debido a sus compuestos antioxidantes fenólicos sino también debido a su alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados como es el ácido oleico** (Pérez-Jiménez et al, 2006). Estos componentes modulan la membrana neuronal y de las células endoteliales, reduciendo los ROS intracelulares y creando un ambiente menos oxidante. En el cerebro, el ácido oleico también se convierte en ácido oleico nitrado. Este metabolito es un compuesto electrófilo altamente reactivo que puede modular una variedad de funciones celulares, incluyendo funciones de detoxificación (Freeman et al, 2008; Jain et al, 2008; Trostchansky y Rubbo 2008). El ácido oleico libre nitrado es también un estimulador somatosensorial y de nociceptores viscerales. Se propone que la amida de origen natural de etanolamina y ácido oleico (OEA), ejercen un papel en la modulación del sueño (Soria-Gómez et al, 2010). **Así mismo, tanto el ácido oleico como el OEA ejercen un efecto antiinflamatorio en la microglia inhibiendo el factor nuclear NF-KB, interactuando con diversas vías de transducción de señales.** De esta forma participa en la fisiopatología de trastornos neurológicos, ayudando a mantener una homeostasis normal de las proteínas de las células neuronales (Moncada Bolaños, 2006; Farooqui, 2009).

El aceite de oliva virgen extra podría ser de utilidad en trastornos neurológicos, actuando sobre el desarrollo crónico de la enfermedad. Las neurodegeneraciones radican en áreas específicas del cerebro humano (Farooqui 2010). Los trastornos neurodegenerativos más señalados incluyen la Enfermedad de Alzheimer (AD), Enfermedad de Parkinson (EP), Enfermedad de Huntington (HD), y Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS). La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas son multifactoriales. Los tratamientos disponibles son sintomáticos y no se dirigen a la causa de la neurodegeneración (Farooqui 2010). En el Alzheimer, los cerebros contienen un menor número de sinapsis con niveles reducidos de las proteínas sinápticas y de los fosfolípidos de la membrana neuronal (Farooqui 2010). **El componente del aceite de oliva, oleocantal ejerce un efecto inhibidor sobre la fibrilación de la proteína tau. Los estudios demuestran que se requieren los dos grupos aldehído del oleocantal para la actividad inhibidora. El oleocantal no afecta significativamente a la función normal de tau. Estos resultados beneficiosos proporcionan un esquema potencial para el desarrollo de nuevas terapias para tauopatías neurodegenerativas, siendo La enfermedad de Alzheimer (EA), la mejor conocida de estas enfermedades** (Li W et al, 2009). **También se muestra que oleocantal tiene la capacidad de alterar la el estado oligomérico de b-amiloide (A b), protegiendo a las neuronas** (Pitt et al, 2009). **El aceite virgen extra de oliva también se ha revelado como protector de algunos tumores cerebrales como el astrocitoma.** Los estudios de Martin et al, 2007 y 2009 en la línea morfológica 1321N1 del Astrocitoma con el aceite de oliva, muestran que los triterpenos ácidos juegan un papel importante, y apoyan la conclusión de que los ácido oleanólico y maslínico pueden ser nuevos agentes prometedores en el tratamiento de los astrocitomas, inhibiendo la síntesis de ADN y favoreciendo la apoptosis de las células tumorales (Martin et al, 2007). Así mismo, los componentes uvaol y eritrodol del aceite, indican que estos componentes inhiben también la proliferación de células 1321N1 de una manera y tiempo dependiente de la dosis (Martin et al, 2009). Esta inhibición está también asociada con la inducción de apoptosis.

Exponemos seguidamente las diapositivas nº 291 a 300, que sintetizan lo ya comentado.

La diapositiva nº 291, muestra las fuentes de ácido oleico, además del aceite de oliva. Se señala el doble enlace en el carbono 9.

La diapositiva nº 292, expone los componentes en ácidos grasos y ácidos no grasos del Aceite de Oliva Extra.

La diapositiva nº 293, expone los efectos beneficiosos de los ACMI del Aceite de Oliva: **Disminución del colesterol LDL, disminución de su oxidación, disminución de la adhesión del monocito, disminución de la proliferación de la célula muscular lisa, aumento de la fibrinólisis, aumento de la sensibilidad a la insulina, disminución de la presión sanguínea.**

La diapositiva nº 294, expone los efectos sobre los lípidos del Aceite de Oliva Extra. **Hace descender el Colesterol total, LDL, manteniéndose neutro con el Colesterol HDL. Produce una mayor captación del Colesterol LDL por los tejidos, permaneciendo un menor tiempo en el plasma e inhibiéndose también por este hecho, el proceso aterogénico.** Una dieta baja en grasa reduce el colesterol incluido el HDL, aunque si ésta contiene aceite de oliva, previene su

bajada. A estas acciones hay que asociar las provenientes de su carga antioxidante. Se expone también, la clasificación ATP III de los valores normales deseables, altos borderline y elevados, del Colesterol Total, LDL y HDL.

▶ **La diapositiva nº 295**, expone la acción sobre los Triglicéridos de los Aceites Omega 6, de Oliva (9) y Omega 3. **Los Omega 6 presentan un efecto escaso. El Aceite de Oliva mantiene un efecto neutro o escaso, mientras que los Omega 3 reducen su concentración en el plasma. Los aceites saturados los aumentan.** Por ello la recomendación es no superar más de un 10% su ingesta diaria. Se exponen también los valores de referencia normales, borderline altos, elevados y muy elevados. A este respecto, **Las cifras medias que se aportan bibliográficamente es de 3 g/día, para reducciones de un 25%.** También producen una reducción de la síntesis de VLDL, con lipólisis reducida y aumento de beta oxidación.

▶ **La diapositiva nº 296, expone los mecanismos beneficiosos preventivos de trombosis del Aceite de Oliva y Omega 3.** Actúa el Aceite de Oliva sobre la coagulación haciendo disminuir los niveles del Factor de Von Willebrand que facilita la agregación plaquetaria, y del Factor VII. Los Omega 3, reducen el Tromboxano B3. Sobre la fibrinólisis, los Omega 3 la activan, haciéndolo también sobre el Activador tisular del Plasminógeno. El aceite de oliva disminuye los valores del PAI 1 que es el inhibidor del Activador tisular del Plasminógeno, y por lo tanto disminuye su inhibición sobre la fibrinólisis. **El resultado de los dos aceites es una disminución de la trombosis.**

▶ **La diapositiva nº 297**, recuerda los efectos benéficos sobre el riesgo demencial de un suave consumo de alcohol, no así en una alta consumición. El aceite de oliva se revela como un posible protector, tal como ya hemos comentado en el texto.

▶ **La diapositiva nº 298**, recuerda las indicaciones clínicas del Ácido Oleico en Enfermedades Inflamatorias, como la Artritis Reumatoide. Se observa una reducción de su actividad inflamatoria (Kremer et al, 1990; Lino et al, 1991) y una producción de ácido eicosatrienoico que es un inhibidor de la síntesis del leucotrieno B4 (LTB4). Los antioxidantes del aceite de oliva virgen son también reductores de la inflamación.

▶ **La diapositiva nº 299, muestra las indicaciones clínicas del Ácido Oleico en el Cáncer. Se destacan las reducciones del riesgo sobre dos cánceres: el de mama y el de colon.** Se reseñan varias fuentes bibliográficas.

▶ **La diapositiva nº 300**, muestra las indicaciones clínicas del Ácido Oleico para favorecer la resistencia a agentes infecciosos como es la infección por *Listeria Monocytogenes*, con una especial relevancia en individuos inmunodeprimidos, ancianos y niños.

CAPÍTULO XXV

Mucosa Intestinal

Barrera Intestinal: Funciones

Agentes perturbadores de la Mucosa Intestinal Hiperpermeabilidad intestinal. Inflamación silenciosa. Marcadores de Hiperpermeabilidad e inflamación intestinal.

Regeneración de la mucosa Intestinal.

Microbiota Intestinal: Tipos

Colonización natural desde el nacimiento.

Proyectos de Microbioma Humano y Proyecto MetaHIT.

Microorganismos Probióticos: Su importancia.

Propiedades de la Microbiota Probiótica-I

(Diapositivas nº 301 a 318)

MUCOSA INTESTINAL

Una mucosa es una capa formada por epitelio y el tejido conjuntivo laxo subyacente (lámina propia) que reviste las paredes internas de los órganos que están en contacto con el exterior del cuerpo. Suele estar asociada a numerosas glándulas secretoras de moco. **En general, presentan funciones de protección, secreción y absorción, y albergan subsistemas inmunológicos muy desarrollados y especializados** (Jiri Mestecky et al, 2014). **El tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) desempeña un importante papel en la inducción de respuestas inmunitarias frente a patógenos y en la inducción de la tolerancia frente a los antígenos presentes en la luz.** La lámina propia es tejido conectivo areolar que contiene numerosos vasos sanguíneos y linfáticos, por los cuales se absorben los nutrientes y que en general brinda sostén al epitelio y lo une con la muscular de la mucosa. Esta capa de la mucosa incluye el Tejido Linfoide Relacionado con Mucosas (MALT). En el MALT podemos encontrar tejido linfoide difuso y folículos linfoides prominentes, que contienen células del sistema inmunitario, de función protectora. Los linfocitos y macrófagos del MALT reconocen y producen respuestas inmunitarias contra antígenos, como las bacterias que penetran el epitelio. **En el caso del intestino, el tejido asociado a su mucosa se llama (GALT).** Este se divide en sitios inductivos y efectores. Los antígenos de la luz mucosa se recogen en sitios inductivos y también es donde se induce una respuesta inmunitaria. Los sitios efectores, por otro lado, son los sitios donde las células inmunitarias se diferencian y ejercen su función (una respuesta celular mediada por células T, y una respuesta local humoral por células B). El sistema inmunitario de las mucosas actúa como primera línea de defensa y reduce la necesidad de inmunidad sistémica, y por lo tanto tiene una importancia crucial para la salud del huésped. La Inmunoglobulina IGA, las Placas de Peyer con sus centros germinales, regiones interfoliculares, nódulos linfáticos regionales cobran un especial papel en este Sistema Inmunitario (Cummings JH et al, 2004; Magalhaes JG et al, 2007; Schenk M et al, 2008) **(Ver diapositivas nº 301 y 302).**

Barrera Intestinal: Funciones

La superficie mucosa del tracto gastrointestinal posee la mayor superficie del cuerpo (300-400 metros cuadrados) en contacto con el entorno externo; de ahí su importancia para la protección de la salud del huésped. Está expuesta a una gran variedad de antígenos, microbios y patógenos medio ambientales, y por lo tanto su adecuada respuesta frente a la invasión patógena es esencial. Además, el tracto gastrointestinal es el lugar primario de digestión así como del intercambio de agua y electrolitos. **La función de barrera intestinal puede describirse como**

un correcto funcionamiento de la suma de todas sus funciones: la flora comensal, la capa mucosa, el epitelio intestinal y el sistema inmunitario intestinal (Lievin Le Moal V et al, 2006).

Aun cuando el epitelio intestinal solo sea una capa celular única que recubre la luz intestinal, crea una barrera física y química en el intestino cuya importancia es crucial. Como barrera física, el epitelio intestinal protege al huésped de entidades intraluminales dañinas, como antígenos extraños, microorganismos y sus toxinas, a la vez que actúa como filtro permeable selectivo, permitiendo la absorción de nutrientes vitales, electrolitos y agua. Tres componentes: desmosomas, zónula adherente y unión estrecha, se encargan de la integridad del epitelio intestinal. La permeabilidad selectiva está mediada por pasos transcelulares y paracelulares, los cuales están controlados por bombas de membrana, canales de iones y uniones estrechas, adaptando la permeabilidad según las necesidades fisiológicas. **El epitelio intestinal también proporciona una barrera química frente a patógenos, puesto que está cubierta por células productoras de mucosa y moléculas antimicrobianas** (Lievin Le Moal V et al, 2006; Magalhaes JG et al, 2007; Groschwitz KR et al, 2009). **La flora gastrointestinal desempeña un papel importante en la resistencia a la colonización del intestino, evitando que se establezcan de modo permanente microbios exógenos dañinos o inoocuos en el tracto digestivo.** Gracias a factores diversos: químicos (ácidos biliares, clorhídrico, enzimas), biológicos como el peristaltismo e inmunológicos, la adhesión y colonización de la mayor parte de patógenos intrusos puede inhibirse. **Además de tomar parte en la resistencia a la colonización patógena, la flora probiótica del huésped también optimiza el funcionamiento del epitelio intestinal. Es responsable de estimular la renovación y el número de células epiteliales como las células caliciformes secretoras. Estas células se encargan de la producción de mucina.** Las mucinas son responsables de la viscosidad de la capa mucosa intestinal, actuando como un medio de protección, lubricación y transporte entre los contenidos luminales y el revestimiento epitelial. Además, la mucosa intestinal suministra nutrientes a las bacterias intestinales y por consiguiente tiene un papel importante en el apoyo de la capacidad de las bacterias para sobrevivir y multiplicarse (Deplancke B et al, 2007; Leser TD et al, 2009). **La defensa inmunológica es una parte integral de la función de barrera intestinal. Se ha estimado que unos dos tercios de los linfocitos totales del cuerpo humano se encuentran en las capas epitelial y subepitelial intestinales. El tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) y sobre todo la intestinal (GALT) desempeñan un importante papel en la inducción de respuestas inmunitarias frente a patógenos y en la inducción de la tolerancia frente a los antígenos presentes en su luz. Este sistema inmunitario de las mucosas actúa como primera línea de defensa y reduce la necesidad de inmunidad sistémica, y por lo tanto tiene una importancia crucial para la salud del huésped** (Cummings JH et al, 2004; Magalhaes JG et al, 2007).

Agentes perturbadores de la Mucosa Intestinal

El estrés y la falta de ejercicio físico son factores desestabilizantes de la salud intestinal, a los que se añaden otros como reflejamos en la **Diapositiva nº 303**, que resume varios de estos agentes perturbadores sobre la mucosa intestinal. Suelen incidir también perjudicialmente sobre la beneficiosa flora probiótica: Alimentos mal digeridos; alimentos procesados; alimentos tostados, asados, fritos...; antígenos alimentarios; pesticidas y plaguicidas; conservantes, colorantes, edulcorantes; contaminación ambiental: metales pesados presentes en el aire, en el agua y en los alimentos que consumimos, radiaciones; medicamentos como aines, aspirina, metformina, paracetamol, inhibidores de la Bomba de Protones, antibióticos, laxantes, quimioterapia...; infecciones como Candidiasis...

Ingerimos sustancias que puedan ser absorbidas y que integrarán nuestro propio cuerpo y sus mecanismos biológicos complejos. Estas sustancias se denominan nutrientes. La absorción de los nutrientes se realiza por selección activa de la mucosa intestinal, según un proceso de selección activa. Esta absorción selectiva de nutrientes solo es posible si la mucosa intestinal está íntegra. Si la mucosa intestinal se inflama y entre sus células empieza a haber fisuras o espacios, muchas sustancias pueden entonces entrar en nuestro organismo, sin haber sido antes seleccionadas. **Esta pérdida de absorción selectiva es consecuencia de que el intestino se ha vuelto poroso, es decir nos encontramos ante una hiperpermeabilidad intestinal. En consecuencia, muchas de esas sustancias, son identificadas por nuestro sistema inmunológico como extrañas a nuestro organismo y por ello desencadenan respuestas inflamatorias complejas que pueden ser la raíz de enfermedades autoinmunes u otras afecciones crónicas, como alergias alimentarias.** Otras sustancias erróneamente absorbidas

pueden llegar a ser activas imbricándose bioquímicamente en nuestro organismo y alterar su funcionamiento. Este es el caso de la acción cerebral de las gluteomorfinas y de las caseomorfinas. Una mucosa intestinal hiperpermeable es una puerta abierta a muchos tóxicos cuya absorción trae consecuencias para la salud muchas de ellas aún desconocidas.

Hiperpermeabilidad Intestinal

Todas las enfermedades se generan en el intestino (Hipócrates, 460-370 AC).

Sus causas pueden deberse a varios factores:

- **Alimentos:** La ingestión de alimentos a los que se es alérgico, intolerante o sensible. Reactividad personal a aditivos agro industriales, colorantes, conservantes alimentarios.
- **Flora intestinal:** Una flora sin la cantidad suficiente de bacterias acidófilas o con el desarrollo oportunista de otros gérmenes como *Cándida* pueden ser causa.
- **Fármacos y fitoquímicos:** Fármacos como lo ya comentados pueden producirla. De entre las sustancias fitoquímicas, algunos laxantes, especialmente los que contienen senna pueden producirla. También muchos extractos vegetales pueden serlo por alergia o sensibilidad o por su uso por tiempo excesivo.

La inmunoglobulina IGA intestinal desempeña un especial papel para controlar la entrada de antígenos, función que es completada por otras inmunoglobulinas ante una entrada masiva antigénica. Entonces, comienza un proceso inflamatorio en la mucosa. Y si esta se mantiene, las células del epitelio intestinal pierden su integridad y la separación entre las mismas empieza a aumentar, es decir, aumenta la permeabilidad intestinal; la inflamación aumenta y los niveles de la inmunoglobulina IGA disminuyen, perpetuándose la hiperpermeabilidad. Aunque no se experimente reacciones específicas a alimentos que resultan irritantes (ya que la IGA ha ido disminuyendo), el problema existe, y de hecho puede dar lugar a afecciones dermatológicas, alérgicas, autoinmunes, artritis... Así mismo, la inflamación continuada de la mucosa puede ocasionar en personas susceptibles una Enfermedad inflamatoria crónica intestinal específica.

Además de las causas desencadenantes ya descritas, el estrés, la ansiedad, la angustia, depresión, la falta de ejercicio pueden ser también factores de base que favorecen la inflamación de la mucosa intestinal, al alterar el sistema neurovegetativo y la intercomunicación de los neurotransmisores en el circuito cerebro-intestinal: (Psicoimmunoneuroendocrinología). Esta ciencia ha revelado como nuestro intestino puede ser considerado como un segundo cerebro por su complejidad y su capacidad de sintetizar neurotransmisores. Ello ha permitido relacionar como enfermedades como la depresión o trastornos de la atención podrían también tener una génesis en el sistema digestivo. **Regenerar la mucosa intestinal puede en consecuencia producir un beneficio psicológico. Una terapia de desintoxicación de la sobrecarga tóxica, hepática, linfática intestinal puede potenciar la capacidad del sistema inmunológico, donde la Hidroterapia Colónica se muestra como muy relevante.**

Inflamación silenciosa

La mucosa intestinal puede ser causa de un proceso inflamatorio de bajo grado pero sostenido, pudiendo este imbricarse con el Síndrome Metabólico.

Analizaremos ahora factores desencadenantes relacionados con procesos inducidos por los lipopolisacáridos (LPS) a través del intestino y los dientes, la obesidad y los propios virus y bacterias:

La microbiota intestinal regula en gran medida la inmunidad innata y adaptativa e influye en las respuestas locales y sistémicas, por tanto, también puede influir en la inflamación crónica asociada a la obesidad y resistencia insulínica. Los receptores de reconocimiento celular de las células del sistema inmune innato, como los receptores Toll-like (TLR), constituyen un punto de partida de la inmunidad, que se activa en respuesta a estímulos microbianos o derivados de la dieta (proteínas o lípidos) e informa a las células del sistema inmune para que respondan adecuadamente a estos. Tras su activación por un ligando, los TLR interactúan con diferentes proteínas que activan la transcripción de distintos factores (tales como MAPKs y NF-κB), y la síntesis de diferentes citoquinas y mediadores inmunológicos de la inflamación (Sanz Y et al, 2009). **Las endotoxinas, también denominadas lipopolisacáridos (LPS), son componentes celulares termoestables de la membrana exterior de las bacterias gramnegativas.**

Cuando las bacterias mueren, se liberan los LPS. Estos actúan activando las células del sistema inmunitario innato: los monocitos y los macrófagos, que producen citoquinas proinflamatorias. Los LPS, junto con el receptor de LPS y otras moléculas en la superficie celular, el receptor Toll de tipo 4 (TLR-4) y el receptor toll-like 2 (TRL2), estimulan la liberación de citoquinas inflamatorias endógenas como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquina 6 (IL-6) y otras citoquinas proinflamatorias relacionadas con la inducción de resistencia a la insulina (Ley RE, 2010). Al mismo tiempo se liberan especies reactivas del oxígeno (estrés oxidativo) y especies reactivas del nitrógeno (estrés nitrosativo). **Así se pone en marcha la espiral de la reacción inflamatoria. En los estudios de Cani et al, 2007, en modelos animales sometidos a una dieta rica en grasa la endotoxemia metabólica caracterizada por aumento de los niveles séricos de LPS puede ser un factor inflamatorio causante del aumento de peso corporal, la resistencia insulínica y la diabetes.** De hecho, la administración de LPS por vía subcutánea en ratones, produce un aumento de peso y desarrollo de resistencia insulínica, con lo que es posible plantear que la endotoxemia producida por altos niveles de LPS, en respuesta a niveles elevados de lípidos en la dieta, podría contribuir al desarrollo de resistencia insulínica y diabetes (Amar J et al, 2008).

Los LPS se liberan sobre todo en el intestino y en la cavidad oral. Si el ambiente microecológico intestinal está alterado, las bacterias gramnegativas disponen de un entorno adecuado para multiplicarse en la mucosa intestinal. Como consecuencia, se exceden los límites de endotoxinas que el sistema inmunitario puede controlar, y se activa el proceso inflamatorio.

Otra fuente habitual de bacterias gramnegativas es la cavidad bucal. En general, en la flora bucal sana se encuentra una cierta cantidad de bacterias gramnegativas que se deben considerar como no patógenas. **Por el contrario, la placa dental es un indicio del aumento de las bacterias gramnegativas que suponen una fuente de LPS. Esta situación puede dar lugar a una periodontitis que, a su vez, puede conducir a una inflamación crónica sistémica o a una inflamación silenciosa respectivamente** (Charles Dinarello, 2013). **Por este motivo, las limpiezas dentales a fondo realizadas por profesionales son imprescindibles.**

La obesidad también puede ser la causa de una inflamación silenciosa. Independientemente de alteraciones alimentarias o de otro tipo, puede establecerse de nuevo una relación causal con los LPS. **Los LPS activan los adipocitos, que producen adipocinas, es decir, citoquinas proinflamatorias.** Estas adipocinas bloquean la adiponectina, una hormona antiinflamatoria. Estos mediadores inflamatorios provocan una resistencia de los adipocitos a la insulina. Las células adiposas pierden así su capacidad para reaccionar a la insulina. Es más, las IL-6 y las IFN- γ presentes en el intestino bloquean laIDO (indolamina-2,3-dioxigenasa) y, por tanto, frenan la transformación de triptófano en serotonina, favoreciendo así el desarrollo de depresiones (Charles Dinarello, 2013).

Se sabe que en respuesta a las infecciones bacterianas o víricas se activan y se aumentan los niveles de citoquinas proinflamatorias (TH-1), por ejemplo, para inducir fiebre durante la lucha contra los gérmenes. Una vez finalizado el ataque, se reduce la fase inflamatoria y se restablece el equilibrio gracias a las señales correspondientes y con la ayuda de las citoquinas antiinflamatorias. **Si este proceso no se puede efectuar de forma adecuada, se altera el equilibrio entre proinflamación y antiinflamación.** Las citoquinas TH-1 inducen la síntesis de óxido nítrico (NO) a través de la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (INOS). A partir del NO se origina peroxinitrito, un agente altamente oxidante, que activa el NF- κ B, produciendo, a su vez, más NO y citoquinas proinflamatorias. La consecuencia es un círculo vicioso que afecta a las células del cuerpo y las células inmunitarias y produce cantidades elevadas de NO (Charles Dinarello, 2013).

Marcadores de Hiperpermeabilidad e inflamación intestinal (sangre y heces)

Diferentes sustancias generalmente proteicas pueden actuar como marcadores de inflamación y de hiperpermeabilidad intestinal, ya en sangre o en heces. Sus aumentos nos indican procesos inflamatorios intestinales.

- **La Beta 2 defensina** es un péptido antimicrobiano implicado en la resistencia de la superficie del epitelio a la colonización microbiana (Campos MA et al, 2004).
- **La IGA secretoria**, sus elevaciones nos indican su estimulación por agentes microbianos (Devlin TM, 2004).

- **La calprotectina**, es una proteína 36 KDa que se encuentra en el interior de neutrófilos y monocitos, en sangre o en heces, indicándonos inflamación intestinal como en la Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (Rodrigo L, 2007).
- **La zonulina**, es una proteína que modula la permeabilidad de las uniones estrechas entre las células de la pared del tubo digestivo. Se trata de una molécula precursora de la haptoglobina 2. Aumenta en enfermedades autoinmunes, cáncer, enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Sobreexpuesta en la Enfermedad Celiaca y diabetes tipo 1, indica una disfunción de las uniones estrechas intercelulares intestinales, que es el defecto primario ya que los estímulos son las bacterias intestinales y gluten del trigo (Fasano A, 2011).
- **Endotoxinas**: Son componentes de la pared celular de las bacterias gram negativas constituidas por lípidos y polisacáridos. Se liberan de la bacteria estimulando varias respuestas de inmunidad innata, como la secreción de citocinas, expresión de moléculas de adhesión en el endotelio y activación de la capacidad microbida del macrófago (Bolden JS et al, 2014; Murallidharan S et al, 2014; Di Giandomenico A et al, 2014).
- **Kineurinas**: Son metabolitos del aminoácido L-triptófano usado en la producción de niacina. Se produce en respuesta a la activación inmune de muchos tejidos en procesos inflamatorios, cancerosos... (Wang Y et al, 2010; Campbell BM et al, 2014). El ratio: Kineurina/triptófano, en caso de procesos inflamatorios intestinales, también se encuentra elevado.

Regeneración de la mucosa intestinal

A efectos de conseguir una regeneración de la mucosa intestinal, hay que considerar los factores que la han alterado y a su vez favorecer los mecanismos de detoxificación y drenaje de toxinas.

Para restablecer el equilibrio, hay que eliminar de la dieta los alimentos que no se toleran. Hay que personalizar en cada paciente los alimentos pro inflamatorios. Las intolerancias alimentarias más habituales están relacionadas con los cereales refinados, sobre todo el trigo rico en gluten y los lácteos bovinos, sin descuidar los colorantes, preservantes... Deben de eliminarse de la alimentación durante tres o cuatro semanas y observar que ocurre. Hay que considerar que las heces normales prácticamente no huelen. Los gases en exceso y las heces con mal olor indican un desajuste.

Al examinar estos factores, se apreciara la importancia de los enfoques terapéuticos para tratar las causas. **Para restaurar la calidad de la mucosa intestinal, las modificaciones en la dieta juegan un papel importante, debiendo optarse por aquellos alimentos que nos ayuden a fortalecer la mucosa intestinal, como las verduras crudas o cocidas, ensaladas, cereales integrales, frutos secos y pescado rico en omega-3, evitando comidas procesadas ricas en conservantes. Una alimentación sana, integral, sin azúcares y alcalina debe formar el fundamento de cada tratamiento, pudiéndose ajustar de forma individual en cualquier momento. Al mismo tiempo, será indispensable cuidar la higiene vital realizando más ejercicio físico suave (el esfuerzo físico intenso agrava la inflamación) y tomarse más tiempo para comer y masticar, no tomando medicaciones perjudiciales para la mucosa intestinal que las estrictamente necesarias por prescripción médica. Las infusiones (cálamo, ortiga, milenrama...) pueden ser útiles y en la mayoría de los casos será necesario resembrar la flora intestinal con buenos probióticos.**

No solo se logra un equilibrio inmunitario mediante la actividad física aeróbica, sino también con numerosas terapias de relajación cuyos efectos antiinflamatorios se han documentado con cada vez más frecuencia. La enzimoterapia y la fitoterapia, así como otros muchos tipos de terapias naturales incorporan componentes con una acción inmunomoduladora sobre el proceso inflamatorio intestinal. Una limpieza dental profesional es imprescindible para el tratamiento de la inflamación silenciosa inducida por LPS, y a veces un tratamiento periodontal en profundidad. Para combatir las bacterias gramnegativas, en ocasiones, puede llegarse a administrar antibióticos, sin descuidar un tratamiento concomitante con probióticos a efectos de contrarrestar efectos disfuncionales sobre la flora láctica. Para tratar la inflamación silenciosa en relación con la obesidad, debe de tenerse en cuenta, la reducción de la inflamación inducida por LPS. Naturalmente, la alimentación desempeña también un papel fundamental en este campo. Los cambios de hábitos, la adopción de nuevas costumbres cotidianas y la reducción de la ingesta de alimentos como recompensa o debido a frustraciones, así como controlar el estrés, las emociones **y en definitiva buscar el sentido de la vida, revisten tanta importancia terapéutica como la actividad física y el ejercicio.**

Si se encuentra este sentido, parafraseando a Nietzsche, se encuentra el cómo de cada día, aunque este cómo sea difícil. Sentido, que también Viktor Frankl lo expresa en su llamada “Logoterapia”, terapia de la totalidad de la persona, llamada también “La tercera rama de la Psiquiatría Vienesá”.

Profundizando aún más, en las claves para optimizar la mucosa intestinal, hay que considerar los siguientes aspectos:

1. **Maximizar las enzimas digestivas y HCL:** En diversas ocasiones y desde luego en pacientes con ciertas afecciones gastrointestinales, es necesario ayudar al organismo, suplementando en las principales comidas con enzimas digestivas (proteasas, lipasas, amilasas) y ácido clorhídrico (HCL, que disminuye con los años). Las enzimas son recomendables en todos los casos, sin embargo, el HCL no, siendo necesario descartar la presencia de *Helicobacter pylori* porque esta insidiosa bacteria (presente en un buen porcentaje de la población) medra en ambientes ácidos y podría ser contraproducente. **Gracias a los enzimas, ayudaremos a las células de las paredes intestinales a hacer una adecuada selección de los nutrientes que van a entrar al torrente sanguíneo. Los alimentos que más estimulan la producción de enzimas digestivas son: Las verduras crudas como el apio, el brócoli, el perejil; la papaya, muy adecuada, por ejemplo, para las personas que no producen suficientes enzimas pancreáticas; la piña, ideal para reducir la inflamación; el kiwi; las uvas; la miel de abeja.**
2. **Limpiar la mucosa intestinal y deshacer el biofilm:** Llamamos “biofilm” a esa capa de bacterias nocivas que se han adherido a nuestra mucosa y que nos impiden absorber los nutrientes de modo adecuado. La “basura” atrae a gran cantidad de microbios oportunistas. **Si la mucosa intestinal es débil y el epitelio está poroso, es el lugar perfecto para bacterias y ciertos hongos, puesto que es un medio caliente, húmedo y además las defensas han sido diezmadas. Estas bacterias, hongos y otros microorganismos oportunistas tienden a aglomerarse y secretar unas sustancias que les sirven de cobijo y protección: el biofilm (o biopelícula).** Es necesario en consecuencia, romper este biofilm, limpiar la mucosa intestinal, para expulsar a estos invasores. **Este biofilm está compuesto básicamente de proteínas y polisacáridos, siendo necesaria la utilización de enzimas para romperlo, como celulasas, hemicelulasas, serrapeptasa y glucoamilasa... Además es conveniente considerar estas recomendaciones:** Beber dos litros de agua al día, comenzando el día con un vaso de agua tibia con el zumo de un limón; consumir frutos de color rojo de forma natural, sin añadir azúcar; ingerir infusiones de perejil y diente de león; consumir carbohidratos de grano integral: arroz integral, trigo sarraceno, avena...; añadir semillas de lino espolvoreadas en las comidas. **Como ya se ha citado, hay que prescindir del azúcar, de los colorantes, de las bebidas azucaradas y de las grasas nocivas, especialmente las trans o parcialmente hidrogenadas.**
3. **Regeneración de la mucosa intestinal, propiamente dicha, mejorando así mismo la flora intestinal:** Nuestra flora intestinal empieza a formarse al nacer de forma natural (no por cesárea). Diversas circunstancias como ésta, alteran gravemente la flora, así como toxinas producto de nuestro propio metabolismo o exógenas. **La mejor manera de repoblar y ayudar a mantener un nivel de bacterias beneficiosas saludable es tomando comida fermentada (yogur, kombucha, kéfir, chucrut...) o probióticos de calidad.**

Los prebióticos son un tipo de hidratos de carbono no digeribles por nuestro intestino: Inulina, betaglucanos, fructooligosacáridos, fibra en general..., pero que tienen la capacidad de modificar de forma selectiva la flora intestinal para fortalecerla y servir de sustrato a la flora probiótica. Se encuentran entre otros en: Plátanos, espárragos, ajo, tomates, puerros, trigo integral, alcachofas, cebollas, achicoria... También, suplementos a base de glutamina, aminoácidos azufrados (como cisteína, metionina, taurina), Aloe, quercetina, Ginko Bilowa, N-acetil-D-glucosamina, pueden ayudar a regenerar la mucosa intestinal. Así mismo, hay que eliminar la sobrecarga tóxica de la matriz extracelular, facilitando la salida de las sustancias tóxicas a través de los sistemas de drenaje, principalmente la parte linfática y hepática. El objetivo principal de modular la inflamación y la respuesta inmunológica con tratamiento natural fitoterapéutico u homeopático es nutrir y fortalecer la mucosa para reducir la inflamación, aliviar el posible malestar y mejorar la absorción.

MICROBIOTA INTESTINAL: TIPOS

El estudio de la microbiota intestinal ha despertado gran interés en la última década a partir de trabajos que la han vinculado con diversas afecciones, como enfermedades inflamatorias del intestino, trastornos alérgicos, asma y autoinmunes, cáncer de colon, síndromes neuropsiquiátricos, enfermedades metabólicas, como obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 (DM2) (Khanna S et al, 2014). Diariamente se publican nuevos datos sobre la microbiota, tema sobre el cual aún quedan varios interrogantes y que genera expectativas sobre futuras posibilidades terapéuticas (Inés Kawior et al, 2014).

La microbiota normal, flora microbiana normal, o microbioma humano es el conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en distintos sitios del cuerpo humano (Gamiño Arroyo AE et al, 2005).

Puede ser definida como los microorganismos que son frecuentemente encontrados en varias partes del cuerpo, en individuos sanos (Kenneth Ryan et al, 2003). El cuerpo humano es un gran contenedor de microorganismos. El intestino contiene 1.014 bacterias diferentes (es la mayor densidad microbiana de cualquier hábitat en todo el mundo) y más de mil especies (Cani P et al, 2011), de las cuales el 95% vive en el colon (Rodizo MR et al, 2004; Ley R et al, 2006). **Se calcula que la flora intestinal que tapiza el aparato digestivo de un adulto pesa de un kilo y medio a dos, representa el 1-3% del peso corporal** (The Lords of the Human Genome, 2013). **El material genético de las bacterias que colonizan el cuerpo, denominado microbioma, contiene entre 100 y 150 veces más genes que el propio genoma humano** (Bäckhed F et al, 2004; Cani P et al, 2007; Holmes E et al, 2014), **es decir que de cada 10 células, nueve son bacterianas y una es humana: cien billones de genotipo no humano/diez mil millones de células de genotipo humano** (Ver diapositiva nº 304).

En particular, el equilibrio entre las comunidades microbianas que conforman la microbiota del tracto gastrointestinal y de la vagina es de vital importancia para la salud del ser humano (Sanz Y et al, 2006). Hay pocos parámetros fisiológicos e inmunológicos que no están profundamente afectados por la presencia y naturaleza de la microbiota normal del cuerpo, siendo la resistencia del huésped a las infecciones uno de los factores más prominentes (Gamiño Arroyo AE et al, 2005). Son más de 400 especies diferentes, entre las que predominan normalmente las llamadas bacterias buenas como las bifidobacterias y lactobacilos. De esta forma se evitan afecciones como diarreas, colitis, síndrome de intestino irritable...

Los principales géneros probióticos son: Lactobacillus, Bifidobacterium y Streptococcus (Ver Diapositiva nº 305). Otras bacterias como Bacteroides y enterobacterias son peligrosas y perjudiciales en potencia. Otros son patógenos oportunistas como Clostridium, Proteus, Es-tafilococo, estreptococo...

Esta flora varía su cantidad y composición según el tramo de aparato digestivo, habiendo más bacterias en colon. Asimismo, se localiza en ambientes específicos en el humano como son: piel, orofaringe, tracto gastrointestinal y genitourinario, entre otros. (Ver diapositivas nº 306 y 307). Además hay que diferenciar entre la flora que habitualmente vive en nuestro aparato digestivo (residente) y la pasajera, que no se fija en el endotelio y se introduce en el organismo a través de la alimentación. Las bacterias de la flora bacteriana normal tienen estructuras y producen sustancias capaces de estimular la inflamación intestinal. Así, las bacterias negativas, poseen endotoxinas en su pared (liposacáridos, LPS) y algunas bacterias gram positivas tienen peptidoglicanos con potencial inflamatorio (PG-PS). Además muchas bacterias producen el péptido quimiotáctico FMLP. Todas estas sustancias son capaces de activar macrófagos y células del epitelio intestinal e inducir la secreción de citoquinas (IL-1, TNF) y otros mediadores inflamatorios (PAF, LTB-4...) (Ver diapositiva nº 308).

Hasta hace pocos años no existía un amplio conocimiento de la composición de la flora intestinal ni de su rol metabólico en el organismo. Durante la última década, el conocimiento y utilización del ARN ribosomal 16S de las bacterias, ha sido de gran utilidad para identificar la gran mayoría de los componentes de la microflora (Hattori M et al, 2009). La **metagenómica** (Raúl de la Puente, 2013) es el estudio del conjunto de genomas de un determinado entorno (metagenoma) directamente a partir de muestras de ese ambiente, sin necesidad de aislar y cultivar esas especies. Este término apareció por primera vez en 1998 en una publicación científica (Chen K et al, 2005). El término metagenoma hacía referencia a un abordaje que pretendía analizar una colección de genes secuenciados de una muestra ambiental como si se tratara de un único genoma. Recientemente, Kevin Chen y Lior Pachter (investigadores de la Universidad

de California, en Berkeley), definieron la metagenómica como "la aplicación de técnicas genómicas modernas para el estudio directo de comunidades de microorganismos en su entorno natural, evitando la necesidad de aislar y cultivar cada una de las especies que componen la comunidad" (Lane DJ et al, 1985). La metagenómica analiza los genes microbianos y las proteínas expresadas por la microbiota, lo cual permite dilucidar su función potencial.

Actualmente existen grandes bases de datos generadas por el Proyecto Microbioma Humano del NIH en Estados Unidos y por el MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) en Europa (Qin J et al, 2010).

Las funciones de la microbiota pueden agruparse en tres grandes áreas: protectoras, tróficas y metabólicas (Robles Alonso V et al, 2013). Esta microbiota normal está en relación simbiótica comensal con el hospedador, ya que también se obtienen ventajas de ellos tanto como ellos la obtienen del individuo; estos **ayudan en la digestión del alimento, producen vitaminas y protegen contra la colonización de otros microorganismos que pueden ser patógenos, lo cual es llamado antagonismo microbiano** (Patrick R Murray et al, 2009). El microbioma es crucial para la salud y el bienestar: **actúa como barrera intestinal y protege contra ciertos patógenos, participa en el desarrollo de las microvellosidades intestinales y en la transformación de ácidos biliares conjugados. Desde el punto de vista nutricional, las bacterias del intestino juegan un rol crucial ya que participan en la depuración de toxinas provenientes de la dieta; síntesis de micronutrientes como vitamina K, vitamina B12 y ácido fólico; fermentación de sustancias indigeribles y solubles; absorción de electrolitos y minerales; y a través de la fermentación de la fibra, producción de ácidos grasos de cadena corta, los que estimulan el crecimiento y desarrollo de los enterocitos y colonocitos y nuevas bacterias. Diversas moléculas producidas por el microbioma intestinal tienen actividad inmunomoduladora: oligonucleótidos, péptidos y proteínas, ácidos grasos de cadena corta, lipopolisacáridos, peptidoglicanos, ácidos biliares, productos de degradación de la colina y endocannabinoides y es un importante regulador del desarrollo del sistema inmune** (Holmes E et al, 2012).

Los descubrimientos de científicos del Programa Europeo MetaHIT, han logrado clasificar a las personas por las bacterias que pueblan su intestino. Los investigadores de este Programa han analizado genéticamente la población bacteriana intestinal de varios grupos de personas de diversos puntos del planeta, por medio de un estudio bioinformático. **Llegan a la conclusión de que los seres humanos, según la bacteria dominante que marca el microbioma de un individuo e independientemente de la raza o tipo de dieta, están divididos en tres grandes grupos según su flora intestinal, tres "patrones generales" de microbiomas intestinal que se repiten en las personas, sin diferencias por su procedencia. Y será esta bacteria la que determinará qué otras especies convivan con ella y, por tanto, qué otras especies conformen el microbioma de un individuo.**

Exponemos seguidamente por su interés científico, el resumen de la publicación: **"Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana"** por autores españoles pertenecientes al Programa Europeo MetaHIT: **"La aparición de estas nuevas técnicas de secuenciación así como el desarrollo de herramientas bioinformáticas han permitido no sólo describir la composición de la comunidad bacteriana que habita el tracto gastrointestinal, sino también las funciones metabólicas de las que proveen al huésped. La mayoría de los miembros de esta amplia comunidad bacteriana pertenecen a Dominio Bacteria, aunque encontramos también Archaea y formas eucariotas y virus. Únicamente entre 7 y 9 de las 55 Phyla del Dominio Bacteria conocidos están presentes en la flora fecal humana. Su mayoría pertenecen además a las Divisiones Bacteroidetes y Firmicutes. Se han encontrado también Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia y Cyanobacteria. Bacteroides, Faecalibacterium y Bifidobacterium son los Géneros más abundantes aunque su abundancia relativa es muy variable entre individuos.**

El análisis metagenómico de la flora intestinal ha permitido describir una colección de 5 millones de genes microbianos que codifican para aproximadamente 20.000 funciones biológicas relacionadas con la vida de las bacterias.

El metagenoma intestinal humano puede clasificarse en torno a tres grupos de acuerdo a la abundancia relativa de tres Géneros dominantes: Bacteroides (enterotipo 1), Prevotella (enterotipo 2) y Ruminococcus (enterotipo 3) (Arumugam M et al, 2011). **(Ver diapositiva nº 309).** Estos grupos han sido denominados **"enterotipos"** y su descripción sugiere que las variaciones entre individuos están estratificadas. Una vez descrita la composición bacteriana sería interesante establecer la relación entre la alteración de equilibrios ecológicos con esta-

dos de enfermedad que puedan desembocar en una novedosa vía terapéutica (Virginia Robles, Alonso y Francisco Guarner, 2013). **El enterotipo con predominancia del genero Bacteroides o tipo 1 ha sido asociado con dieta rica en proteínas y grasa, en contraposición al enterotipo tipo 2 (predominancia del genero Prevotella), más asociado al consumo de hidratos de carbono** (Wu GD et al, 2011). **El enterotipo 3 está formado principalmente por Ruminococcus, aunque también contiene especies bacterianas como Staphylococcus y Gordonibacter, siendo este último el más común.** Estos resultados han sido reproducidos posteriormente sobre población china (Qin J et al, 2012). **Según los investigadores del estudio, dichos grupos bacterianos pueden proporcionar, mediante la descomposición de materiales que llegan al intestino, energía, y otros nutrientes que podría aprovechar el ser humano. Cabe destacar en el caso del enterotipo 3, su especialización en la descomposición de la mucina, un tipo de proteína producido por las células del epitelio que, a su vez, produce secreciones de mucosas en el organismo. Se cree que, la descomposición de la mucina ayuda al intestino a absorber nutrientes beneficiosos para el cuerpo. Los tres enterotipos producen vitaminas. Concretamente, el enterotipo 1 produce vitamina B7 (biotina), B2 (riboflavina) y C (ácido ascórbico), mientras que el 2 produce vitamina B1 (tiamina) y ácido fólico.** Gracias a sus comunidades de bacterias y a las diversas funciones que realizan, cada enterotipo puede relacionarse con una manera distinta de producir energía adaptada específicamente al organismo del huésped.

Años antes, otros autores habían descrito como las bacterias eran las que se encontraban en mayor cantidad y diversidad en el ser humano. Apuntaban ya que **las principales bacterias correspondían a tres grandes familias: Firmicutes (gram-positivos), Bacteroidetes (gram-negativos) y Actinobacterias (gram-positivos).** Las Firmicutes son la familia que se encuentra en mayor proporción, incluyendo a más de 200 géneros, siendo los más importantes los *Mycoplasma*, *Bacillus* y *Clostridium* (DiBaise JK et al, 2008). Aunque, como se ha ya comentado, la mayoría de las bacterias intestinales pertenecen a 7 Phyla: 90% a Firmicutes (200 géneros) y Bacteroidetes (25 géneros) existe gran variabilidad interindividual en la composición de la microbiota: **se comparte sólo el 0,9% de bacterias en el intestino y el 2% en las manos, probablemente por la gran redundancia funcional** (Qin J et al, 2010). **De tal forma que la firma microbiana de cada persona es única de manera muy semejante a como el genoma de un individuo es único** (Curtis Huttenhower, Xochitl C Morgan, 2012). **Curiosamente, a pesar de la gran variabilidad interindividual en términos de taxonomía bacteriana el perfil genético funcional expresado por la comunidad bacteriana es bastante similar en individuos sanos** (The Human Microbiome Project Consortium, 2012). Este concepto, parece clave a la hora de definir un ecosistema bacteriano sano, es decir, **aquel ecosistema será tanto más “normal” cuanto más se parezca su perfil genético funcional a un estándar** (Virginia Robles, Alonso y Francisco Guarner, 2013).

Además, el espectro de la comunidad bacteriana varía desde ciego hasta recto, de forma que podemos encontrar una diferente composición bacteriana dentro del mismo individuo, según analicemos una u otra región del colon. Sin embargo, cuando estudiamos la flora asociada a mucosa colónica, su composición parece mantenerse íntegra desde íleon hasta recto (Virginia Robles, Alonso y Francisco Guarner, 2013). En un estudio se recogió muestras de tres ubicaciones diferentes del organismo (intestino, boca y piel) de dos individuos sanos, a lo largo de un período de 1,5 y 6 meses respectivamente. Las conclusiones revelaron que la composición entre ubicaciones tiende a mantenerse estable a lo largo del tiempo, pero dentro de la misma localización corporal se detectó una baja estabilidad en la composición con respecto al tiempo (Caporaso JG et al, 2011). El análisis metagenómico practicado sobre muestras fecales de una cohorte europea de adultos identificó un total de 3,3 millones de genes no redundantes (Qin J et al, 2010). **Dicho estudio permitió además establecer el primer catálogo de genes microbianos procedentes del intestino humano. Se estimó que cada individuo albergaba una media de 600.000 genes en el tracto gastrointestinal, y 300.000 genes eran comunes al 50% de los individuos.** De los genes identificados, el 98% eran bacterianos, y se describían entre 1.000 y 1.150 especies bacterianas, con una media por individuo de 160 especies (The Human Microbiome Project Consortium, 2012).

A nivel de Especie, muy pocos miembros bacterianos constituyen lo que ha venido a denominarse el núcleo del microbioma intestinal humano (“Core human gut microbiota”) ya que únicamente el 5% de las especies detectadas en muestras fecales, se mantenían presentes en todas las muestras tomadas a lo largo del tiempo en un mismo individuo analizado. **Sin embargo, pueden identificarse familias de genes: un “Core microbioma” a nivel funcional, y es**

posible que desviaciones de ese “Core” se asocien con estados patológicos, como la obesidad (Turnbaugh P, et al, 2009).

La flora única de cada individuo se configura por factores genéticos, ambientales y epigenéticos. Se piensa que factores o condiciones como la dieta, la temperatura, la humedad, la ingesta de fármacos, viajes, o el mismo hábito deposicional, forman parte de las variables que determinan la ecuación que explica la composición de la flora fecal a lo largo del tiempo. Las bacterias que adquirimos al nacer van formando comunidades que se quedan con nosotros a lo largo de toda la vida; esto es, cambian al irse adaptando al desarrollo de nuestro cuerpo y a las condiciones descritas en que nos encontremos. Los recién nacidos poseen un intestino estéril, que es colonizado por bacterias de la madre en el canal del parto (Ley R et al, 2006; Robles Alonso V et al, 2013). En cambio, los nacidos por cesárea son colonizados por gérmenes de la piel o del ambiente intrahospitalario (Moreno Villegas JM et al, 2006; Blustein J et al, 2013). Después de la primera inoculación, la microbiota se mantiene relativamente estable a partir del tercer año de vida (Palmer C, 2007; Calisle EM et al, 2011; Blustein J et al, 2013). La microbiota de mellizos monocigóticos criados en ambientes diferentes se asemeja más que la de personas no relacionadas, lo que sugiere que factores genéticos del huésped influyen en la plasticidad de la microbiota (Parks B et al, 2013). El promedio de adultos de Estados Unidos tiene un 15-20% menos de vías metabólicas que los habitantes nativos de Malawi (África) o Venezuela, hecho que sugiere que la dieta occidental, rica en grasas y pobre en fibra, conduce a la pérdida de microbiota (Fang S et al, 2013). Se constató además en las tres poblaciones que la diversidad bacteriana se incrementaba con la edad, siendo las muestras procedentes de EE.UU. las menos diversas en comparación con las otras dos. Las diferencias entre poblaciones desarrolladas y no desarrolladas se relacionaban con diferentes factores de exposición ambiental (transmisión vertical y horizontal) así como con patrones dietéticos (Yatsunencko T et al, 2012). La calidad de la dieta, su contenido calórico, los fármacos (especialmente los antibióticos), los pre y probióticos y la cirugía bariátrica, entre otros, modifican la microbiota (Trasande L et al, 2012; Cox L et al, 2013). Según Cenit Laguna MC investigadora del CSIC en el Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos, la dieta puede “alterar fuertemente” la composición de la microbiota intestinal. Características de la dieta occidental, como el alto consumo de grasa y energía, picar entre horas (comer sobre todo aperitivos salados entre las cinco comidas que se recomiendan), bebidas azucaradas y el consumo de leche rica en grasa han sido asociados con una menor diversidad de la microbiota, con el riesgo de padecimientos intestinales, mientras que el café, té y vino tinto se han relacionado con una mayor diversidad en estos microorganismos del tracto gastrointestinal. En concreto, se ha observado que el consumo de vino tinto está asociado con la abundancia de la especie “*Faecalibacterium prausnitzii*”, que posee propiedades antiinflamatorias, reduciéndose el riesgo de padecer la enfermedad inflamatoria intestinal. En un estudio se evidenció como el consumo diario de polifenoles de vino tinto durante 4 semanas aumentó significativamente el número de *Enterococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides uniformis*, *eggerthella lenta* y los grupos rectale *Blautia coccoides*-*Eubacterium*. Además, las concentraciones de proteína C reactiva en paralelo, presión arterial sistólica y diastólica, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, disminuyeron, también significativamente. Además, los cambios en el colesterol y las concentraciones de proteína C reactiva fueron ligados a los cambios en el número de bifidobacterias. Concluyen los autores que el consumo de vino tinto puede modular significativamente el crecimiento de la flora intestinal de selección en los seres humanos, lo que sugiere posibles beneficios prebióticos asociados con la inclusión de los polifenoles del vino tinto en la dieta (Queipo Ortuño MI et al, 2012).

Recientemente se ha descubierto un virus intestinal que se muestra comúnmente en las heces humanas. Se encuentra presente en los intestinos de más de la mitad de la población mundial y podría desempeñar un papel clave en el control de la flora bacteriana, al luchar contra muchos de los microorganismos que habitan en su interior. El agente, conocido como Crassphage, es un bacteriófago que se encarga de regular la población de las bacterias intestinales más comunes, los “*Bacteroidetes*”, para así garantizar que ninguna prolifere. Cuando esto sucede, Crassphage se multiplica y las infecta. (Bas E Dutilh et al, 2014). Al controlar a estas bacterias que están relacionadas con numerosas enfermedades como la obesidad, la diabetes o el cáncer del colon, podría tener un impacto en la incidencia de estas enfermedades. Tras realizar análisis de muestras por todo el mundo, los investigadores encontraron evidencias de Crassphage en personas de Estados Unidos, Europa o Corea del Norte, lo que lo convierte en uno de los virus más prevalentes en el organismo humano.

Cuando el sistema de análisis microbiano se generalice, según los autores de estos Proyectos, mediante la determinación del microbioma del individuo, a través de la secuenciación de su metagenoma, será posible establecer tratamientos específicos adecuados para desórdenes intestinales o nutricionales, como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad..., planteándose la posibilidad de trasplantes de flora intestinal, también en la respuesta del organismo a algunos tratamientos, como podría ser el caso de la quimioterapia. También podría darse pie a otras investigaciones que revelaran las diferentes respuestas de estos tres grupos de bacterias a la ingesta de dietas y fármacos. Por otra parte, también se muestran algunos resultados que correlacionan ciertos marcadores genéticos y funcionales de la flora intestinal con la edad, índice de masa corporal y sexo del paciente. La investigación traslacional proporciona los datos y las herramientas necesarios para identificar los genes que participan en las enfermedades hereditarias. La capacidad para diagnosticar, tratar y curar enfermedades de manera más efectiva depende del conocimiento que se posea sobre sus causas genéticas y de la transformación de estos conocimientos en nuevas terapias y pruebas de diagnóstico.

Colonización Natural desde el nacimiento

La colonización es el proceso mediante el cual los microorganismos se instalan en un determinado sitio. Este proceso se inicia tras el nacimiento, y ya en el canal del parto. La colonización y el establecimiento de la microbiota normal es un proceso continuo que ocurre durante toda la vida de un individuo sano, de tal manera que la flora de un recién nacido será diferente a la de un adulto o un anciano, explicándose ello mediante los cambios en la dieta, hábitos, exposición al medio ambiente, vida sexual, niveles hormonales, entre otros (Ana Estela Gamiño Arroyo et al, 2005; Kumate J et al, 2009; Patrick R Murray et al, 2009). La colonización tiene a su cargo una especificidad de tejido. A la preferencia bacteriana por un sitio determinado se le llama Tropismo tisular (Kumate Jesús et al, 2009). El hospedero proporciona los nutrientes esenciales y factores de crecimiento para la bacteria, además de oxígeno, potencial de oxidorreducción, el pH adecuado y la temperatura para el crecimiento así como ácidos grasos, lisozima, acidez del jugo gástrico/orina para su control y distribución de entre sus microecosistemas (Janis Kuby et al, 2007). La mayoría de las bacterias pueden colonizar un tejido específico, ya que pueden adherirse al tejido de una manera específica, hecho que implica interacciones químicas complementarias entre las dos superficies, un efecto conocido como Adherencia Específica. Esta involucra interacciones bioquímicas entre los componentes de la superficie bacteriana (ligandos o adhesinas) y receptores moleculares de la célula del huésped. Algunas bacterias producen biopelículas en la superficie tisular. Estas bacterias producen polímeros que permiten la adherencia de otras bacterias a esta superficie. Un ejemplo de esta es la formación de placa bacteriana (Kenneth Todar et al, 2016).

El feto es estéril hasta que rompe la membrana en la que se encuentra. En su salida el bebé es expuesto a la flora normal del tracto genital de la madre (en este momento también es posible la infección de ciertas enfermedades de transmisión madre-hijo) (Kumate J et al, 2009). **Va colonizándose completamente durante el primer año de vida. El aparato digestivo del recién nacido es rápidamente colonizado por microorganismos: los de la madre (vaginal, heces, piel, pecho...) y los del entorno en el que tiene lugar el nacimiento. Existen diversos factores que van modulando la composición de la microbiota a lo largo de la vida. La leche materna es una fuente importante de bacterias comensales, mutualistas o probióticas para el intestino infantil.** Entre las bacterias predominantes destacan diversas especies de estafilococos, estreptococos y lactobacilos. **El contenido de microorganismos en la leche materna es muy reducido y eso explica el hecho de que la microbiota intestinal de los lactantes tiene poca diversidad y que esta aumente con el inicio del destete** (Rodríguez JM, 2008). **El tipo de parto y la lactancia materna juegan un rol importante en la estabilización de la microflora** (Martin R et al, 2003). **Desde el tercer día, la microbiota intestinal de los bebés amamantados está dominada principalmente por bifidobacterias, y es diferente de la de los bebés alimentados con fórmulas para lactantes. El biberón consigue que la flora intestinal sea más variada, aunque la presencia de lactobacilos sea menos abundante que en el caso de la leche materna. A medida que el niño se va haciendo más mayor y cambia de alimentación, el "tapiz" intestinal va transformándose. Sufrir sus primeros cambios con el destete y el paso a alimentación semisólida.** Posteriormente al parto, la microbiota es influenciada por la contribución genética, la dieta, y factores ambientales dentro de los cuales destaca el uso de antibióticos. Sin embargo, aún existen factores que contribuirían a la diversidad de la mi-

crobiota en la población que no han sido aclarados (DiBaise JK et al, 2008). **Alrededor de los 3 años ya es similar a la de los adultos, continuando su evolución a un ritmo más estable durante el resto de la vida.** Con la introducción de los sólidos las comunidades más abundantes, como las de *Bifidobacterium* disminuyen, pero no desaparecen por completo. No obstante, aparecerán nuevas especies, en su mayoría del grupo de los Firmicutes, como *Ruminococcus*, un organismo capaz de usar los oligosacáridos y fibras más abundantes en los alimentos de origen vegetal. La colonización no es igual para todo el tracto, ni cualitativamente ni cuantitativamente. **Con los días, la flora empieza a expandirse y los que mejor se adaptan a cada sitio, serán los predominantes. Así por ejemplo, los cocos grampositivos aerobios prefieren la piel y los coliformes el intestino** (Kenneth Ryan et al, 2003). La parte superior contiene relativamente pocas bacterias (10^3 unidades formadoras de colonias (UFC) por gramo) y su número se va incrementando a medida que se avanza distalmente hasta llegar a 10^{14} bacterias vivas por gramo en el colon, que es donde se encuentra la máxima colonización. **Los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, son los géneros de bacterias que colonizan en mayor medida el tracto digestivo, es por eso que las cepas de estos dos géneros son las más utilizadas como probióticos, para colonizar y regenerar la microbiota intestinal humana, cuando por diversos motivos ésta se halla alterada.** La flora vaginal depende en gran medida de la flora intestinal, así que las madres con una buena flora intestinal se la transmiten a sus hijos al nacer. Si por el contrario poseen cepas de bacterias y levaduras patógenas (causa de enfermedades), los bebés también las tendrán. Al pasar el bebé por el tracto genital de su madre, en este momento, también es posible la infección de ciertas enfermedades de transmisión madre-hijo reportándose contagios del virus del papiloma humano de esta manera (Fredericks BD et al, 1993). **Lo primero que se coloniza tras el parto es la piel, seguida de la bucofaringe, el aparato digestivo y otras mucosas** (Patrick R Murray et al, 2009). Las bacterias que comienzan a colonizar el tracto digestivo del lactante son las productoras de ácido láctico provenientes de la leche materna. Si efectuamos una graduación de la colonización observamos cómo es menor en la superficie externa: piel, ojos, oídos, cuero cabelludo, axilas; un nivel intermedio vendrían a ser las fosas nasales, tráquea, laringe, y bronquios. **En el nivel más complejo bacteriano están el tracto gastrointestinal, bucal y vaginal** (Basualdo J et al, 2006). En la mayoría de los casos, después de algunos meses del nacimiento, la representación de especies microbianas en la flora neonatal es muy similar al patrón de colonización en el adulto, sobre todo a partir de los tres años, siendo lo más probable es que su flora sea la misma que sus padres, personas de su misma edad y cultura (Mackowiak PA, 1982).

En el caso de los niños nacidos por cesárea, la microflora procede del entorno, es decir, del hospital. Si no se corrige a tiempo, la flora intestinal de origen hospitalario puede ser causa de afecciones en la evolución del niño, especialmente de alergias. Francino MP investigadora de Fisabio-Salud Pública, comenta encontraron microorganismos en el meconio, en el líquido amniótico y en el cordón umbilical. Vieron transferencia de bacterias de la madre al hijo, incluso en el útero, donde la barrera de esterilidad no es completa.

Los alimentos ricos en fibra son buenos para la flora intestinal, así como los alimentos lactofermentados: *chucrut*, pepinillos, aceitunas, quesos de fermentación natural (no leche pasteurizada). Las personas mayores son más propensas a perder bifidobacterias.

Proyectos de Microbioma Humano (Human Microbiome Project, HMP) y Proyecto MetaHIT (Metagenomics Human Intestinal Tract)

Durante los últimos años dos grandes proyectos a gran escala y dotados de elevados recursos económicos se han llevado a efectos de descifrar la estructura y funcionalidad de la flora intestinal humana así como su relación con estados de enfermedad. Por un lado, a finales de 2007 el Instituto de Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) se embarcó en un proyecto de cinco años: el Proyecto Microbioma Humano (Human Microbiome Project, HMP) para crear el mayor mapa microbiano hasta la fecha, y en 2008 la Comisión Europea y China crearon su homólogo, MetaHIT (Metagenomics of the human intestinal tract), de cuatro años de duración. Participaron trece entidades europeas, de la que el VHIR (equipo de investigadores del Vall d'Hebron, Institut de Recerca) era el único grupo español. Con este objetivo se sometieron a un estudio multifactorial las muestras de flora intestinal de pacientes de España, Dinamarca, Francia, Italia, Japón y Estados Unidos con el fin de agruparlas según su similitud. Debido a la gran cantidad de datos de secuenciación generados en este estudio (más de un Terabyte de secuencias), este primer análisis necesitó de una capacidad computacional que sólo

estaba al alcance de unos pocos centros europeos, como el de Barcelona Supercomputing Center, que colaboró en el proyecto. Después de un complejo análisis bioinformático, los resultados fueron sorprendentes: las muestras se clasificaban en tres grupos bien diferenciados, que no respondían ni a nacionalidad, ni enfermedad, ni raza; sino al tipo de microbioma intestinal.

El principal objetivo del Proyecto MetaHIT era establecer correlaciones entre los genes de la microbiota intestinal humana y la salud (o las enfermedades) del huésped de dicha microbiota. Para ello, los investigadores se centraron en dos enfermedades con una incidencia creciente en Europa: la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la obesidad. Descubren más de 500 microbios desconocidos en la flora intestinal humana. El estudio detectó 741 especies metagenómicas distintas por la imposibilidad de ponerles un nombre, de las cuales 518 son nuevas micobacterias desconocidas en la microbiota humana. Al contrastarlas con las bases de datos, los investigadores vieron que 115 de estas especies ya eran conocidas, mientras que 518 no lo eran; las 108 restantes eran parcialmente conocidas. Estas bacterias desconocidas son, probablemente de las llamadas "bacterias buenas" pues al no ser las típicas que producen una infección, ni se conocen ni se han aislado antes. A este respecto, Guarner y su equipo de investigadores (VHIR) que participaron en la investigación internacional comentaron: "Ello plantea que estas especies sean posiblemente las que marquen la diferencia entre la microbiota de las personas sanas y la de las enfermas. Ahora sabemos cómo es el genoma de estas especies metagenómicas pero no sus nombres y apellidos. Existe un pequeño número cuya especie no es conocida, pero sí su género o la familia a la que pertenecen, y aproximadamente 200 especies metagenómicas de las descritas no se pueden clasificar de ningún modo, pues más del 80% de sus genes son totalmente desconocidos a día de hoy. Las bacterias descubiertas no pueden ser aisladas porque casi con toda seguridad no sobrevivirían fuera del colon para poder ser trasplantadas. Tampoco son cultivables, son muy sensibles al oxígeno, es decir son anaerobias estrictas y establecen una gran dependencia con su entorno para poder sobrevivir". La investigación, en la que los científicos emplearon un nuevo enfoque de análisis bioinformático, amplió además el catálogo de genes microbianos conocidos, de 3 a 10 millones. Por ello, continuaron diciendo: "Ha sido solo gracias a este nuevo enfoque de análisis bioinformático que han podido aparecer estas especies nuevas en el conocimiento de nuestra flora intestinal. Por ese mismo motivo cuando acudimos a las bases de datos no hallamos ni rastro y hasta ahora no sabíamos nada de ellas. Se calcula que realmente solo se conoce con un 95% de fiabilidad el 10% del material genético secuenciado".

Según estos investigadores, estos datos abren estrategias para intentar recuperar estas especies microbianas con intervenciones nutricionales: administrando fibras, prebióticos que ayuden al crecimiento selectivo de algunas de ellas o probióticos.

Los resultados de esta investigación, fueron publicados en la revista *Nature Biotechnology* (Li J et al, 2014). Citamos íntegramente el abstract de esta publicación: "Muchos análisis de la microbiota intestinal humana dependen de un catálogo de genes de referencia. Los catálogos existentes para el microbioma intestinal humano se basan en muestras de cohortes individuales o en los genomas de referencia o secuencias de proteínas, lo que limita la cobertura de la diversidad microbioma mundial. Aquí combinamos 249 muestras recién secuenciado de la metagenómica del proyecto humano del tracto intestinal (METAHIT) con 1.018 muestras previamente secuenciados para crear una cohorte de tres continentes que es al menos tres veces más grande que las cohortes de genes utilizados para catálogos anteriores. A partir de este establecimos el catálogo gen integrado (CIG) que comprende 9.879.896 genes. El catálogo incluye conjuntos de proximidad al completo de genes para la mayoría de los microbios del intestino, que también son de calidad considerablemente superior que en los catálogos anteriores. Los análisis de un grupo de muestras de individuos chinos y daneses que usaron el catálogo revelaron firmas microbianas del intestino específicos de cada país. Este catálogo ampliado debería facilitar la caracterización cuantitativa de los datos de metagenómica, metatranscriptoma y metaproteómica del microbioma intestinal para entender su variación a través de las poblaciones en la salud humana y la enfermedad".

Llegados a este punto, y como conclusión del Proyecto MetaHIT es interesante recordar que los microorganismos que viven en el ser humano se cifran en unos 100 billones, 10 veces más que el número total de células humanas. Este Proyecto cumplió su objetivo: descifrar la caracterización y variabilidad genética de gran parte de la comunidad de microorganismos que viven en el tubo digestivo de los humanos. Los resultados iniciales de este mismo proyecto, en el año 2010, apuntaban a 3.300.000 genes diferentes, traducidos en 20.000 fun-

ciones diferentes, 5.000 de las cuales eran totalmente desconocidas hasta el momento. Además considerando, lo ya citado por “The Human Microbiome Project Consortium, 2012”, donde se estimó que cada individuo albergaba una media de 600.000 genes en el tracto gastrointestinal, y 300.000 genes eran una base común al 50% de los individuos, repitiéndose, y, que de los genes identificados, el 98% eran bacterianos, describiéndose entre 1.000 y 1.150 especies bacterianas, con una media por individuo de 160 especies; ahora el análisis de muestras se ha ampliado y se han incorporado muestras procedentes de poblaciones muy distintas, muestras procedentes de población china y del Human Microbiome Project (HMP). Por lo que en este nuevo estudio la cifra se multiplica por 3 y se alcanzan los 10 millones de genes microbianos, concretamente 9.879.896 genes diferentes. Y el dato más importante, apuntan los investigadores, es que a pesar de haberse triplicado este catálogo de genes, la base común que se repite entre todas las muestras, provengan de donde provengan, sigue siendo de 300.000 genes. De manera que la diferencia entre los 3,3 y los 10 es a expensas de variaciones individuales, es decir genes “más raros” que se encuentran en menos de un 5% o incluso menos de un 1% de la población.

Todos estos datos dibujan para los investigadores, un nuevo escenario en el cual se deberá perfilar cuál es el papel de estos hallazgos. Especialmente apuntan, para conocer el papel que desempeña esta diversidad de especies no conocidas en las diferentes enfermedades que siguen un patrón inflamatorio, como son las enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades autoinmunes, alérgicas, tumorales y la misma obesidad entre ellas.

El Proyecto de Microbioma Humano es generar información que nos ayude a entender la composición de las bacterias que están asociadas a nuestra vida. Ha catalogado la identidad genética de muchas bacterias, virus y otros organismos que viven en íntimo contacto con nosotros (The Human Microbiome Project Consortium, 2012). Con la llegada de cada vez mejores técnicas para secuenciar el ADN, el Proyecto microbioma humano ha sido capaz de descubrir microbios que nunca se han visto antes y buscar la forma en que se comportan como comunidades. La materia prima de los investigadores ha sido el material genético de 11.174 muestras de microorganismos obtenidos de 242 individuos sanos estadounidenses de 18 a 40 años (129 hombres y 113 mujeres) de varias partes de su cuerpo, 15 en hombres y 18 en las mujeres, durante 22 meses. Los primeros indicios de la microbiota que vivía en el cuerpo humano se publicaron hace unos 300 años, poco después de la invención del microscopio. Hoy en día, gracias a la mejora de las técnicas de secuenciación de ADN el objetivo es descifrar el “segundo genoma humano” el del microbioma. **El proyecto Genoma Humano secuenció en el año 2000 la información genética contenida en el 10% de las células que forman nuestro cuerpo. El 90% restante no son células propias sino millones de microorganismos que reciben el nombre de microbioma.**

Recordemos otra vez, que nuestra microbiota intestinal contiene 100 billones de microorganismos, incluyendo como mínimo 1.000 especies diferentes de bacterias que comprenden más de 3 millones de genes, 150 veces más que en el genoma humano. De hecho, la microbiota intestinal puede pesar hasta 2 kg. Por otra parte, un dato relevante es que solo un tercio de nuestra microbiota intestinal es común a la mayoría de la gente, mientras que los otros dos tercios son específicos en cada persona. En otras palabras, podríamos describirla como el carnet de identidad personal, ya que es única a cada individuo. **Nuestra vida y nuestra individualidad se la debemos a los microbios que viven en nosotros y este descubrimiento cambiará radicalmente la práctica de la medicina. Cada lugar del cuerpo humano tiene su propia “firma” de microorganismos y la diversidad taxonómica y genética es mayor en dientes y heces** (Ridman D A, 2012). Por primera vez, después de cinco años de investigación, el consorcio científico mapeó comunidades completas de microbios que habitan varias partes del organismo sano. Según los cálculos de los investigadores, se han identificado más de 10.000 especies, entre el 81% y el 99% de todos los géneros de microorganismos en adultos sanos. **Huttenhower y sus colegas del Instituto de Salud Pública de Boston y del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) identificaron la mayoría de microbios, y han descubierto que cada lugar del cuerpo humano tiene su propia “firma” de microorganismos y que la diversidad taxonómica y genética es mayor en las muestras de dientes y heces, intermedia en piel y en la superficie interna de la mejilla, y baja en las muestras vaginales** (Xochitl C. Morgan, Curtis Huttenhower, 2012).

A partir de este Proyecto podemos disponer de la mayor mapa microbiano jamás realizado:

<http://www.scientificamerican.com/article/microbiome-graphic-explore-human-microbiome/>

Microorganismos Probióticos: Su importancia

Los hallazgos de los Proyectos Europeo y Americano han ratificado la importancia de los Microorganismos en el ser humano. Ya desde los tiempos más antiguos el hombre empleó las leches fermentadas para alimentarse y mejorar su salud, sin saber que éstos derivados lácteos contenían multitud de microorganismos. A principios del siglo XX se supo que el efecto beneficioso de estos alimentos era debido a las bacterias lácticas que contenían. Fue durante el año 1906 cuando se observó que la leche fermentada por *Lactobacillus bulgaricus* mejoraba a pacientes con alteraciones intestinales (Cohendy, 1906), al mismo tiempo el pediatra Henry Tissier encontró bacterias en forma de Y (bifidobacterias) en el intestino de lactantes alimentados exclusivamente con leche materna y observó que éstas eran escasas en las heces de los niños con diarrea, al contrario de lo que sucedía en las heces de los niños sanos en las cuales abundaban y sugirió la posibilidad de administrar estas bacterias a pacientes con diarrea para facilitar el restablecimiento de una flora intestinal sana. **Por el mismo tiempo (1907), el premio Nobel ruso E. Metchnikoff, en su libro “Prolongation of Life”, postuló que el consumo de las bacterias que intervenían en la fermentación del yogur suprimía las bacterias putrefactas del intestino y que esa era la causa de la longevidad de los campesinos búlgaros, afirmando que “la dependencia de los microbios intestinales con respecto a los alimentos hace posible adoptar medidas para modificar la flora de nuestro organismo y sustituir los microbios nocivos por microbios útiles”.** Desde entonces hasta nuestros días, se han realizado diversos estudios científicos sobre las propiedades y el importante papel que los probióticos pueden tener para preservar la salud humana y aliviar trastornos tan diversos como la diarrea, el estreñimiento o las enfermedades inflamatorias intestinales entre otras.

El uso de probióticos es una alternativa cada vez más empleada para regular y restaurar la microbiota bacteriana normal con fines profilácticos, terapéuticos y/o nutricionales (Gamiño Arroyo AE et al, 2005).

La OMS y la FAO definen a los probióticos como “microorganismos vivos, no patógenos los cuales administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio saludable sobre la salud del huésped o su fisiología”. Los lactobacilos constituyen una parte integral de la microecología gastrointestinal y urogenital en humanos y se cree que participan activamente en la regulación de la biota normal. **Por lo que la propuesta de aumentar las defensas microbianas comensales del huésped, usando organismos probióticos, tiene consecuencias tan buenas para el intestino como para la vagina** (Gamiño Arroyo AE et al, 2005). Al género *Bifidobacterium* se le atribuye una importante función en el mantenimiento del equilibrio del ecosistema intestinal y el desplazamiento de microorganismos patógenos. Las cepas de este género constituyen el grupo predominante de la microbiota fecal de niños alimentados con leche materna y constituyen a uno de los probióticos más importantes (Sanz Y et al, 2006). Para comprender la importancia de los probióticos para la salud humana es necesario considerar la importancia que tienen las bacterias que viven normalmente en el cuerpo humano (microbiota), especialmente en el aparato digestivo, donde existen más de 400 especies bacterianas de las cuales más de la mitad del peso de su materia se encuentra en el colon.

Ente las ventajas que se han encontrado a los probióticos y les dan su importancia, se incluyen: 1) Adherencia a las células. 2) Disminución de la adherencia a patógenos (como una forma de micro-selección natural). 3) Capacidad para formar una flora equilibrada. 4) Producción de antagonistas de crecimiento de patógenos (ácidos, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas). 5) Los microbios nos ayudan a obtener energía de los alimentos, favoreciendo la absorción de vitaminas. 6) Ayudar a producir moléculas que combaten contra la inflamación. Cada vez hay más pruebas de que ayudan a desarrollar nuestro sistema inmunológico. Además, los investigadores están empezando a aprender exactamente cómo algunas especies microbianas en el cuerpo ayudan a la digestión y contribuir a la regulación del apetito y el sistema inmunológico (Otles S et al, 2003).

Propiedades de la Microbiota Probiótica

Aunque algunas de estas acciones, ventajas, propiedades, funciones, ya han sido citadas, para un efecto didáctico, las expresamos de nuevo, haciendo también referencia explícita a las cepas probióticas que forman parte habitual de preparados comerciales. Entre las principales acciones realizadas por estos microorganismos tenemos:

- **Defensa contra los patógenos intestinales:** por competencia por el espacio de colonización al adherirse al epitelio intestinal y/o por los nutrientes del lumen intestinal. Producción y secreción de sustancias antimicrobianas que inhiben o lisan los patógenos (bacteriocinas). De esta manera se evita la colonización intestinal por parte de microorganismos oportunistas o patógenos.
- **Aumentar la función de barrera de la mucosa intestinal y favorecer la digestión y asimilación de importantes nutrientes.** Al digerir los alimentos, las bacterias beneficiosas compiten también con los patógenos por los nutrientes y controlan el pH del medio para crear un ambiente desfavorable para los mismos.
- **Una importante variedad de acciones se basa en favorecer la respuesta de la inmunidad intestinal innata y adquirida, regulándola,** dado que el tracto gastrointestinal es el órgano más rico en células inmunitarias.
- **Los diez metros de mucosa intestinal actúan como sistema defensivo contra los microorganismos patógenos.** En una primera instancia esta defensa es inespecífica; pero luego es específica, es decir, aunque los patógenos atraviesen esta barrera, **el organismo crea una memoria inmunológica capaz de responder con anticuerpos contra gérmenes específicos.**
- **Producción de enzimas.** Transforman las sales biliares.
- **Estimulan los movimientos de la musculatura intestinal,** mejorando tanto el estreñimiento como la diarrea.
- **Participación en la metabolización y absorción de nutrientes como vitaminas y minerales:** calcio..., y producción de vitamina K.
- **Fermentación de los carbohidratos con la consecuente formación de ácidos grasos de cadena corta, actuando como energía de los colonocitos** (células que recubren el epitelio del intestino grueso), ayudando a formar mucosa mediante el crecimiento de epitelio en estas zonas.

La diapositiva nº 310 nos detalla las funciones primarias de la flora colónica: Fermentación de sustratos y del moco endógeno, con la subsiguiente **recuperación de energía metabólica** (ácidos grasos de cadena corta) **producción de vitamina K, absorción de iones (Ca, Mg, Fe)...** **Función de protección, a efectos de prevenir la invasión de microorganismos patógenos (efecto barrera).** **Desarrollo del sistema inmune: inmunomodulación.**

La diapositiva nº 311, expone los efectos beneficiosos de los Probióticos: Tratamiento de la intolerancia a la lactosa. **Prevención y tratamiento de diarreas infecciosas. Modulación del sistema inmune.**

La diapositiva nº 312, detalla como los probióticos mejoran la nutrición de enterocitos y colonocitos, a partir de L-glutamina y vitamina B6 para el enterocito. Fructooligosacáridos, lactobacilos, bifidobacterias para el colonocito, aportando energía a través de los ácidos grasos de cadena corta.

La diapositiva nº 313, detalla como los microorganismos en microencapsulados entéricos, garantizan mejor una acción potenciadora de la función barrera intestinal: **Protegen y mantienen el equilibrio de la flora intestinal beneficiosa. Evitan el sobrecrecimiento bacteriano. Impiden la adherencia e inhiben el crecimiento de gérmenes patógenos,** por competencia de nutrientes y espacio, desplazándolas de su sitio de unión al epitelio. Producción de sustancias antibacterianas, modificando además el pH, de tal forma que inhiben el crecimiento y favorecen la destrucción de los gérmenes patógenos. Ayudan en definitiva a normalizar la permeabilidad de la mucosa intestinal.

La diapositiva nº 314, detalla como los probióticos potencian la función inmunológica del intestino, al estimular la producción de IgA, estimular la fagocitosis, aumentar la actividad de las células natural Killer (NK), disminuir la respuesta inflamatoria intestinal por la producción disminuida de citoquinas proinflamatorias y por la inducción de mecanismos T reguladores.

La diapositiva nº 315, resume los efectos beneficiosos de los probióticos: **Mejora la digestión de la lactosa. Prevención y tratamiento de diarreas inducidas por rotavirus y antibióticos. Estimulación de la inmunidad intestinal. Estabilización de la enfermedad de Crohn. Estimulación de la peristalsis intestinal.**

Mejora el balance de la población microbiana. Disminuye la actividad enzimática fecal activa frente al Helicobacter pylori. Disminuye el tiempo como portador de Salmonella spp.

Mejora la inmunidad frente a la enfermedad. Frena algunos cánceres. Reduce el colesterol sérico. Reduce la hipertensión. Favorece la síntesis de las vitaminas K1 (fitoquinona) (coagulación) y de K2 (menaquinona) (Interviene en la homeostasis del calcio evitando depósitos en arterias coronarias, en equilibrio con el magnesio y Vit D3).

La diapositiva nº 316, detalla los factores bioactivos presentes en la leche materna, y sus funciones, de gran importancia para la prevención de infecciones en el bebé: lactoferrina, lisozima, IgA secretora, leucocitos, oligosacáridos, prebióticos, factores de crecimiento, antioxidantes, inhibidores de proteasas, citokinas, nucleótidos. Todos estos componentes, poseen básicamente una función antiinfecciosa para gérmenes patógenos, inmunomoduladora, antiinflamatoria, antioxidante, independientemente de su acción estrictamente nutritiva.

No todos los microorganismos probióticos provocan el mismo tipo de efectos ni con la misma intensidad sobre la respuesta inmune o sobre los microorganismos presentes en la luz intestinal: Sus efectos pueden variar en función de las condiciones del huésped. Debe recordarse que dos tercios de la flora de cada individuo es específica en cada persona, y que además existen diversos factores que pueden afectar negativamente a la composición de la misma, por lo tanto la variabilidad puede estar condicionada por la edad (lactantes, niños, adultos, ancianos), el estado de salud o enfermedad (enfermedades infecciosas, inflamatorias, digestivas, intestinales, etc.), la dieta (equilibrada o desequilibrada con aportes insuficientes de fibra dietética, y/o ingesta alta de proteínas y grasas animales e hidratos de carbono simples, como los azúcares, bollería, etc.) o la ingesta de antibióticos. Las cepas más estudiadas son las relativas a los géneros lactobacilos y bifidobacterias) como coadyuvantes en el tratamiento de diarreas (agudas, asociadas a tratamientos antibióticos, o del viajero), enfermedad inflamatoria intestinal (síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e inespecífica), intolerancia a la lactosa, alergias, vaginitis, y prevención y tratamiento del eczema atópico.

Estudios en población sana han evaluado el efecto *Lactobacillus Reuteri* en la posible reducción de episodios de fiebre y diarrea en niños que van a la guardería. Cepas de *Lactobacillus casei* y de LGG (*L. rhamnosus*) parecen aumentar también la resistencia a enfermedades en niños de guardería. Una combinación de *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus gasseri*, administrada a adultos sanos mostró una reducción en la duración de resfriados. El mecanismo de estos efectos se atribuye a su función de apoyo de la función inmunológica y a la inhibición directa de algunos patógenos, lo que sugiere que los probióticos podrían incorporarse en la dieta de la población sana para mantener la salud, como una recomendación dietética.

Ampliamos seguidamente las características biológicas de algunos gérmenes probióticos en uso de suplementos. Como características comunes a todas las cepas que reseñamos es que son resistentes a los jugos gástricos y sales de ácidos biliares, con una buena adherencia a las células de la mucosa intestinal.

***Lactobacillus Acidophilus*:** Produce compuestos antimicrobianos (Lactacina, acidofilina, acidolina...) que inhiben el crecimiento y la adhesión de patógenos (*Escherichia Coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Fecalis*...) y peróxido de hidrógeno (ayuda a la inhibición de *Cándida Albicans*). Apoya al sistema inmunológico aumentando el número de fagocitos y linfocitos).

***Lactobacillus Plantarum* (UALP-05):** Se ha comprobado que contribuye a una recuperación más rápida de la microbiota después de tratamientos antibióticos. Apoyo del sistema inmune (equilibrio entre la IL-10/IL-12. *in vitro*). Ha mostrado ser beneficioso en el tratamiento de la colitis, síndrome del intestino irritable y enfermedad de Crohn. Protege vitaminas esenciales, nutrientes y antioxidantes. Produce L-lisina (aminoácido).

***Lactobacillus Casei* (UACL-03):** Efecto sobre la regulación del sistema inmune (influye en la secreción de IL-10 e IFN- γ). Crea un ambiente desfavorable para los patógenos. Contribuye a un buen equilibrio de la flora intestinal. Estimula el crecimiento de *L. Acidophilus*.

***Bifidobacterium Longum*:** Apoya el sistema inmunológico debido a la buena adherencia al epitelio intestinal. Crea un ambiente desfavorable para los patógenos. Contribuye a un buen equilibrio de la flora intestinal. Su presencia se ha asociado con: Una mejora de la tolerancia a la lactosa. Prevención del estreñimiento y mejora de la diarrea. Prevención de alergias alimentarias. Aumento de la absorción de calcio.

Bifidobacterium lactis (UABLA-12): Protección frente a la inflamación. Apoyo del sistema inmunitario (*in vitro* inducción citoquina-10). Fuerte efecto contra la Escherichia Coli en infecciones del tracto urinario y diarrea. La cepa UABLA-12 ha mostrado ser muy eficaz en la recuperación de la flora tras la administración de antibióticos. Fuerte efecto contra la Escherichia Coli en infecciones del tracto urinario y diarrea.

Streptococcus Thermophilus (UAST-09) (Se usa en la producción de yogur y quesos): Apoyo de la función inmune (aumento de la IL-10 *in vitro*). Esta bacteria ácido láctica, descompone la lactosa, por lo que resulta beneficiosa para los pacientes intolerantes a la lactosa.

Lactobacillus Rhamnosus (UALR-06) (forma parte de las bacterias fermentativas de yogur). **Es la cepa más estudiada:**

Produce sustancias que dificultan la adherencia de los patógenos a la pared urogenital. Ha mostrado su interés en la prevención de infecciones del tracto urinario. **Apoyo del sistema inmunitario** (*in vitro* aumento IL-10). **Aumento de la inmunoglobulina IgA de mucosa. Disminuye la incidencia de infecciones gastrointestinales debidas a rotavirus de forma significativa** (Oberhelman et al, 1999). **Reducción significativa de la duración de la diarrea aguda en niños en las que se desconoce la etiología** (Szajewska et al, 2007). **Disminución de la diarrea aguda en los viajeros adultos** (Oksanen et al, 1990). **Disminuye la incidencia de diarrea asociada con los antibióticos** (Sullivan et al, 2001). Se ha demostrado que el efecto de *L. rhamnosus* GG tomado en forma de cápsula reduce los efectos secundarios de los antibióticos en los niños. (Vanderhoof et al, 1999). Reducción de forma significativa de la diarrea causada por eritromicina por infecciones respiratorias agudas aparte de reducir algo el dolor abdominal (Siitonen et al, 1990; Arvola et al, 1999). Reducción de efectos secundarios por el uso de antibióticos: Las preparaciones de antibióticos y de probióticos deben tomarse a diferentes horas (Hatakka et al, 2001). **Reducción del número de infecciones respiratorias de forma significativa** en comparación con el grupo placebo en niños de una guardería de Croacia que recibieron la cepa (Hojak et al, 2009). **Disminución de infecciones respiratorias y gastrointestinales en maratonianos** (Kekkonen et al, 2007). Mejora la formación de anticuerpos durante infecciones víricas, en la diarrea producida por rotavirus (Kaila et al, 1992; 1995; Majamaa et al, 1995). *Lactobacillus* GG puede aumentar las respuestas de los anticuerpos a las vacunas después de las vacunaciones: El primer estudio se realizó en niños, a los que se administró polvo de *L. rhamnosus* GG o de placebo durante cinco días junto a una vacuna oral contra rotavirus (Isolauri et al, 1995). También se mostró una mejor producción de anticuerpos frente a una vacuna oral en adultos, a los que se les dio leche fermentada con *L. rhamnosus* GG o leche con placebo antes y durante la vacunación antipoliomielítica (He et al, 2000; De Vrese et al, 2005). Efecto protector de la mucosa gastrointestinal ante fármacos antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina (Gotteland et al, 2001). **Reducción de forma significativa de la permeabilidad intestinal en niños que padecían la Enfermedad de Crohn** (Gupta et al, 2000). Inmunomodulación de la respuesta inmunitaria no específica de forma distinta en sujetos sanos y en sujetos hipersensibles: por inmuoestimulación en sanos y por sobreregulación en hipersensibles (Pelto et al, 1998). **En niños alérgicos, *L. rhamnosus* GG parece modular la respuesta inmunitaria de modo diferente. En los niños propensos a la alergia, se ha propuesto la inducción de la respuesta inmunitaria de tipo Th1 y la inflamación de bajo nivel medida por CRP sensible en suero (marcador inflamatorio) como mecanismo de acción para la prevención de enfermedades atópicas** (Viljanen et al, 2005b; Marschan et al, 2008). **Además, en los niños alérgicos *L. rhamnosus* GG puede aliviar la inflamación intestinal y aumentar la IgA fecal** (Viljanen et al, 2005a).

La prevalencia de enfermedades atópicas ha aumentado en los países occidentales y actualmente esas condiciones han conducido que **la atopia sea la enfermedad crónica más común en la infancia**. Estos factores son funciones anómalas de barrera del epitelio cutáneo, la mucosa intestinal y la desregulación de la respuesta inmunitaria a antígenos medioambientales (Isolauri et al, 2008). Los probióticos se han investigado con el objetivo de contrarrestar la disfunción inmunológica y de la barrera mucosa intestinal asociada a la alergia. Un estudio aleatorio, controlado por placebo, en niños que tenían un eczema atópico con alergia a la leche, mostró que la intensidad y extensión del exantema y los síntomas subjetivos disminuían significativamente más rápido cuando su dieta de eliminación de leche contenía *L. rhamnosus* GG (Majamaa e Isolauri, 1997). Alivio de la inflamación intestinal en bebés (Viljanen et al, 2005a). Modulación de las respuestas inmunitarias sistémicas en dermatitis asociada a IgE, proporcionando señales inmunomoduladoras Th1 benéficas (Pohjavuori et al, 2004; Marschan et al, 2008). **Reducción de forma significativa del riesgo de eczema atópico** (Ka-

lliomaki et al, 2007). Aumento significativo del nivel de marcadores antiinflamatorios en la leche materna, en comparación con el placebo (Rautava et al, 2002).

Efectos inmunoestimulantes en la mucosa bucal, aumentando los niveles de IgA alérgeno-específicas en saliva (Piirainen et al, 2008). *L. rhamnosus GG* demostró un efecto preliminar positivo en el mantenimiento de la remisión de pouchitis (Gosselink et al, 2004). ***L. rhamnosus GG* ha mostrado resultados preliminares prometedores en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa, pero se necesitan más estudios clínicos para clarificar los resultados** (Gawronska et al, 2007). Supresión del crecimiento de los estreptococos del grupo de *Streptococcus mutans*, que son las bacterias indicadoras de caries dental, reduciendo el riesgo (Meurman et al, 1995; Näse et al, 2001). **La terapia probiótica en pacientes con artritis reumatoide es una interesante área de investigación, en la que *L. rhamnosus GG* ha mostrado resultados preliminares positivos** (Malin et al, 1996; 1997; Hatakka et al, 2003). ***L. rhamnosus GG* pudo retrasar la insuficiencia respiratoria, existiendo una relación entre la inflamación intestinal y la pulmonar en fibrosis quística.** En trece de veinte pacientes con fibrosis quística (81,3%) había mejorado la apariencia de las deposiciones y el bienestar intestinal (Pina et al, 2008). **Disminución de la permeabilidad intestinal inducida por leche de vaca en experimentación animal** (Isolauri E, a,b, et al, 1993). Así mismo influye no solo sobre la integridad de las células de la mucosa sino en su tasa de apoptosis-proliferación (Mack et al, 1999; 2003; Seth et al, 2008; Tao et al, 2006; Yan F et al, 2007). Aumenta una mayor producción de células epiteliales en el intestino delgado y el intestino grueso según se midió por el índice mitótico, el número de criptas, la profundidad de las criptas y la altura de la vellosidad intestinal, y el número de células epiteliales en la vellosidad (Banasaz et al, 2002).

La dosis diaria suficiente de *L. rhamnosus GG* para provocar efectos en la salud es entre 108 y 1.010 ufc/día, en función del parámetro de resultados que se considere. Se ha demostrado en muestras de biopsias tomadas durante y después de su administración (Alander et al, 1999). Así mismo, se ha demostrado que *L. rhamnosus GG* puede recuperarse en muestras fecales cuando se consume en muchos tipos de productos, tanto en forma de yogur, queso o cápsula (Saxelin et al, 2010), así como en tabletas con recubrimiento entérico o leches fermentadas (Saxelin et al, 1993). La dosis diaria más baja de *L. rhamnosus GG* que ha demostrado tener impacto en el fomento de la salud ha sido de 1x108 ufc/día. El impacto en el fomento de la salud de esta dosis se demostró en un estudio que abordaba infecciones respiratorias (Hatakka et al, 2001). Asimismo, una dosis relativamente baja de *L. rhamnosus GG* (6x109 ufc/día en forma de polvo suspendido en leche o fórmula) demostró eficacia en diarrea leve sin requerir un ingreso hospitalario (Guarino et al, 1997). Altas dosis superiores como (2x1.012 ufc/día, no provocó beneficios extra en la salud en comparación con la dosis “regular” de 2x1.010 debido a que ambas dosis han demostrado ser igualmente efectivas (Basu et al, 2009).

La seguridad de *L. rhamnosus GG* se ha estudiado más extensamente que la seguridad de cualquier otra bacteria probiótica. No hay necesidad de restringir su uso en ningún grupo de consumidores (Floch et al, 2008). ***L. rhamnosus GG* es sensible a la mayoría de antibióticos de uso clínico, aunque es resistente a la vancomicina.** No porta plásmidos que puedan propagar genes transferibles (Tynkkynen et al, 1998).

▶ **La diapositiva nº 317**, nos recuerda la conveniencia de administrar dosis de probióticos que contengan dosis suficientes: diezmil millones de microorganismos por día, tanto en niños como en adultos, en tandas periódicas al comienzo de cada estación.

▶ **La diapositiva nº 318** detalla ejemplos de probióticos, empleados con mayor frecuencia para la suplementación de alimentos: Lactobacilos y bifidobacterias, ya comentados.

Modulación de la Microbiota: Imbricaciones fisiológicas y patológicas-II

Modulación de la Microbiota: Imbricaciones fisiológicas y patológicas

La acción moduladora de la microbiota intestinal en el organismo es evidente, ya actuando fisiológicamente o contribuyendo al desencadenamiento de eventos patológicos. Efectuaremos seguidamente una revisión general bibliográfica de estas imbricaciones en relación con afecciones inflamatorias, alérgicas, autoinmunes, oncológicas, obesidad, insulinoresistencia y diabetes tipo 2 depresión y otros síndromes neuropsiquiátricos... y su posible protección con cepas de microbiota; así como también su relación con otros aspectos como el tabaquismo, presión arterial, extracción de la energía de los alimentos, cirugía bariátrica...

Existe una compleja interacción entre la dieta, la microbiota intestinal y la inmunidad innata en la génesis de diversas enfermedades, incluida la enfermedad metabólica. Aún se desconocen las interacciones entre gen-nutriente y microbiota-nutriente frente a factores obesogénicos, como la dieta rica en calorías (Parks B et al, 2013). **La dieta modifica la microbiota, influye en el metabolismo del huésped y en el riesgo y desarrollo de enfermedad** (Maurice DC et al, 2014). Las dietas ricas en grasas contribuyen a modificar la microbiota mediante la disminución de Bifidobacterias, el aumento de bacterias productoras de endotoxinas y el incremento de la absorción de liposacaridos (LPS) (Cani P et al, 2007). La restricción calórica, con distintas dietas reducidas en grasas, lleva a una disminución de los Firmicutes y un aumento de Bacteroidetes en 12 sujetos, seguidos por un año. Lo importante es que los cambios en la microbiota se correlacionaron con el porcentaje de peso perdido (Ley R et al, 2005). Estudios con dietas ricas o deficientes en colina afectaron la formación de la placa aterosclerótica en roedores susceptibles al desarrollo de aterosclerosis (Wang Z et al, 2011). El tratamiento con antibióticos mejora los síntomas digestivos funcionales. **Tanto antibióticos como probióticos reducen los niveles de endotoxemia, la ganancia de peso y de masa grasa, la insulinoresistencia y la intolerancia a la glucosa** (Gibson G, 2011). Los probióticos son microorganismos vivos, beneficiosos para el huésped, que interactúan con las células gastrointestinales y el sistema inmunológico, modulan la respuesta inmune e inflamatoria frente a patógenos, en situaciones agudas o crónicas, donde existe una desregulación inmunopatológica, tales como el Síndrome del Intestino Irritable o el cáncer de colon (Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología 2011).

Recientemente, la aplicación de técnicas científicas altamente específicas, así como estudios en animales colonizados selectivamente por ciertas bacterias, han permitido establecer asociaciones bastante específicas entre la inmunidad, la inflamación y el metabolismo energético. (Farías M et al, 2011). Por lo que se ha propuesto que la composición de la microbiota

intestinal constituye uno de los factores involucrados en el desarrollo de la obesidad. El agotamiento de la microbiota intestinal protege de la obesidad. Sin embargo, extensos estudios epidemiológicos serán necesarios para confirmar si realmente la obesidad se encuentra asociada, causalmente o no, con una modificación de la microbiota intestinal en seres humanos. El efecto metabólico de la microbiota en relación con la extracción de la energía de los alimentos, se entiende gracias al rol que juegan estas bacterias al transformar nutrientes complejos como fibra dietética y mucina en azúcares simples y ácidos grasos de cadena corta. **Sin el efecto de la microbiota intestinal tanto la fibra dietética como la mucina serían eliminadas en las deposiciones** (Vrieze A et al, 2001). Estudios en ratones han demostrado que aquellos que carecen de microbiota intestinal (ratones axénicos) requieren aproximadamente un 30% más de alimento que los ratones convencionales (colonizados con microbiota intestinal), para lograr crecimientos similares en ambos grupos (Backhed F et al, 2004). El mismo efecto se ha constatado en humanos, en quienes el metabolismo bacteriano contribuye a optimizar la extracción calórica de los alimentos hasta en un 10% (Ley RE et al, 2006). **Por otra parte, se ha observado que el proceso de colonización del intestino además de mejorar la extracción energética de los alimentos, aumenta la capacidad de almacenamiento de esta energía en adipocitos, mediante la modificación en la expresión de ciertos genes que influyen en el metabolismo tanto de lípidos como de glúcidos.** Esto se ha estudiado principalmente en ratones en los que se ha visto, por ejemplo, mayor expresión de transportadores de monosacáridos en ratones monocolonizados por *Bacteroides thetaiotaomicron*, los cuales inducen la actividad de la fucosyl-transferasa por los colonocitos con lo que aumenta la absorción de monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta, los cuales son utilizados a nivel hepático para sintetizar lípidos de novo (Hooper LV et al, 2004). El efecto de aumentar el depósito de energía en forma de tejido adiposo se ha podido estudiar en animales (Backhed F et al, 2004). **No hay un marcador microbiano único que se asocie con obesidad.** Además de la composición de la microbiota, se postula a la diversidad bacteriana y la riqueza en número de genes como un nuevo biomarcador. **La biodiversidad baja se asocia con IMC más alto, insulinoresistencia, dislipidemia y fenotipo inflamatorio, en comparación con individuos con riqueza bacteriana alta y comunidades bacterianas con distinta capacidad funcional** (Le Chatellier E et al, 2013). **En los obesos existe disminución de la diversidad bacteriana y aumento de la expresión de genes de vías metabólicas que favorecen la extracción de energía de la dieta** (Turnbaugh PJ et al, 2009). **En personas con sobrepeso/obesidad, la restricción calórica durante seis semanas se asoció con aumento del número y de la diversidad de genes bacterianos** (Cotillard A et al, 2013). También se observó un incremento de la biodiversidad luego de la cirugía bariátrica (Liou A et al, 2013). Diversidad de trabajos demostraron que la microbiota, un factor ambiental, contribuye a la regulación del almacenamiento energético (Cani P et al, 2007; 2011; Tilg H et al, 2014).

Una de las formas que tiene el intestino de comunicarse con el hipotálamo, además del sistema nervioso, es mediante la secreción de hormonas que controlan el balance energético (Druce MR et al, 2004). **Son muchos los neurotransmisores y hormonas involucrados en este proceso. Existe un grupo en especial de sustancias llamadas incretinas que son producidas por células enteroendocrinas distribuidas a lo largo del tubo digestivo, desde el estómago hasta el colon distal. Aun cuando solo constituyen el 1% de las células intestinales, el intestino es considerado como un órgano endocrino mayor** (Drucker DJ, 2002). **Las incretinas (intestinal secretion of insulin) potencian la secreción de insulina en respuesta a la glicemia y son responsables de alrededor del 70% del nivel de insulina postprandial.** Las dos más importantes son el péptido inhibitorio gástrico (GIP) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) (Cani PD et al, 2009). **Se sabe que los productos de fermentación producidos por prebióticos estimulan la diferenciación de las células enteroendocrinas en el epitelio a nivel colónico y la liberación de hormonas digestivas de tipo incretinas las cuales ayudan a regular los niveles de glicemia** (Morales P et al, 2010).

En las últimas décadas, se han logrado avances significativos en la comprensión de los diversos mecanismos involucrados en el desarrollo de la obesidad. La evidencia científica se inclina a proponer que la obesidad corresponde al resultado de la interacción de múltiples factores. La obesidad es un importante problema de salud pública, ya que está relacionada con varias enfermedades crónicas, incluyendo diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares y cáncer, entre otras. La microbiota intestinal se considera uno de los nuevos factores que participan en la obesidad y los trastornos metabólicos. Animales y seres humanos obesos tienen alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en comparación con sus homólogos delgados. Además, se ha observado en ratones li-

bres de gérmenes que el trasplante de la microbiota procedente de ratones bien obesos o delgados influye en el peso corporal, lo que sugiere que el ecosistema intestinal juega un papel importante en el control ponderal (Andreu Prados Bo, Sonia Gómez Martínez, Esther Nova y Ascensión Marcos, 2015).

El objeto del proyecto Europeo MetaCardis (2012-2015) era el de obtener un mejor conocimiento de la microbiota y su relación con las enfermedades cardiometabólicas, estudiándose en una cohorte de cerca de dos mil pacientes. Su coordinadora Karine Clément llega a la conclusión de que la riqueza de la microbiota intestinal si es un probable factor clave en las enfermedades metabólicas. **De hecho, el metabolismo de por sí tiene probablemente un impacto también en la microbiota intestinal; enfermedades cardiometabólicas como la obesidad o la diabetes o los problemas cardiovasculares están estrechamente ligadas en personas con niveles de inflamación ligeros, es decir una tasa de inflamación superior en la sangre durante un largo periodo, y esta inflamación, sí puede también contribuir a modelar la microbiota intestinal.** Fue sorprendente, comenta, descubrir que se podía inducir la obesidad y aumentar ciertos marcadores de riesgo como los factores metabólicos para la diabetes o las enfermedades cardiovasculares, trasplantando microbiota intestinal de ratones obesos a roedores libres de gérmenes. Si se comparaban ratones delgados y obesos o personas con alto riesgo de enfermedades metabólicas, si se encontraban diferencias en su microbiota intestinal, principalmente en la abundancia de algunas bacterias: ciertos grupos microbianos como los *Bacteroides* eran menos numerosos, y otros, como los Firmicutes, más. En pacientes con sobrepeso y obesos, con pobre microbiota intestinal, se les suministró una dieta rica en proteínas, fibra y carbohidratos con un índice glucémico bajo, aumentando en consecuencia la microbiota intestinal en un 30%. Y no solo mejoró su riqueza genética, sino que también disminuyó su riesgo cardiometabólico ya que habían mejorado su glucemia, su nivel de triglicéridos y de inflamación. Sin embargo, la mejora de la riqueza de la microbiota intestinal no era suficiente si se comparaba a la de los sujetos que originalmente contaban con numerosos genes, es decir, dotados de una microbiota rica. Continuando en la misma línea, Clément y su equipo, estudiaron una bacteria llamada *Akkermansia muciniphila* que supone del 3 al 5% de todas las bacterias intestinales. Esta cepa está vinculada a una dieta rica en fibra. Se la relacionaba con niveles más bajos de azúcar, insulina y lípidos en sangre en ratas. En este estudio se corroboraron estas relaciones, encontrándose también que su riqueza en el ser humano se encontraba inversamente relacionada con la grasa subcutánea de la cintura abdominal, indicándonos una mejor salud metabólica (Dao MC, Everad, Everad A, Clément K et al, A, Clément K et al, 2015; Clément K et al, 2015).

La asociación entre composición de la flora intestinal y el desarrollo de obesidad nace de observaciones de estudios en ratones cuyo intestino era estéril, versus ratones normales. En una serie de experimentos (Backhed F et al, 2004) compararon distintos parámetros entre estos dos grupos de ratones. Observaron que los ratones normales presentaban un 47% más de tejido adiposo, que los ratones "germ-free", ajustadas por ingesta calórica. Con el trasplante de microbiota de ratones normales a "germ-free" se observó aumento del 57% de la masa grasa y de la insulinoresistencia, y un aumento de niveles de leptina y glucosa circulante. Además, se duplicó la densidad capilar de las microvellosidades intestinales lo que favoreció la absorción de monosacáridos, hubo "up-regulation" de genes relacionados con la lipogénesis y síntesis de triglicéridos, la lipoproteína lipasa (LPL), y aumento de la expresión de acetil-CoA carboxilasa... Todos ellos necesarios para la lipogénesis de novo a nivel hepático (Backhed F et al, 2004; Walker A, 2005). Otros estudios entre ratones obesos deficientes de leptina (ob/ob) y ratones normo peso (ob/+ y +/+) fueron concluyentes al observar una distinta composición de la microbiota intestinal. El ratón ob/ob presentó bacterias con mayor expresión genética de enzimas que participan en la extracción de nutrientes, mayor fermentación a nivel intestinal y disminución de las calorías residuales en las deposiciones. También observaron que al trasplantar deposiciones desde ratones ob/ob hacia ratones normo-peso, éstos últimos desarrollaban obesidad en un plazo de dos semanas (Ley RE et al, 2005). Más tarde, evidenciaron cambios en la composición de la microbiota antes y después del desarrollo de diabetes tipo 2 en una población de ratas (Cani PD et al, 2008). En ratones obesos y diabéticos (ob/ob y db/db) se observaron un aumento de la permeabilidad intestinal y de la concentración de LPS. Particularmente existen cambios en la localización y distribución de *zonula occludens-1*, de la claudina y la ocludina asociados (Cani P et al, 2012). En búsqueda de extrapolar estas observaciones a humanos, se han desarrollado distintos estudios con pacientes. Si bien se ha demostrado que distintas afecciones se asocian con ciertos perfiles de composición de microbiota, no se ha lo-

grado establecer si estas variantes intestinales juegan un rol de causalidad o corresponden más bien a un efecto de los cambios en la función intestinal explicados por la afección de cada individuo (Mai V et al, 2009). **Se ha podido establecer que los pacientes obesos difieren de los delgados en la composición de sus bacterias intestinales a nivel de Clases. Ello contribuiría en los obesos al desarrollo de la enfermedad metabólica** (Prakash S et al, 2011), **ya que estos pacientes presentan una mayor proporción de bacterias gram-negativas, miembros de la "Phyla" Bacteroidetes y una menor proporción de Firmicutes (gram-positivos), es decir un aumento de la relación Firmicutes/Bacteroidetes (F/B)** (Schwiertz A et al, 2010). **En concordancia con esto, se ha demostrado que los pacientes diabéticos tipo 2 presentan mayor proporción F/B y ésta proporción es mayor a medida que la enfermedad y el control glicémico se deteriora. Todo ello participa en el aumento de la masa grasa, la insulinoresistencia y la inflamación de bajo grado que caracterizan a la obesidad** (Cani P et al, 2007). Aun con todo, si bien los estudios en animales sugieren a la microbiota como un factor causal en la obesidad, los datos en humanos no permiten determinar si las alteraciones de la microbiota son causa o consecuencia de la obesidad (Trivedi B, 2012).

La dieta rica en grasas aumenta la cantidad de bacterias con LPS. La endotoxemia sería el link entre la dieta y la enfermedad metabólica (Creely SJ et al, 2007; Muccioli G et al, 2010; Cani P et al, 2012). La dieta rica en grasas aumenta la proporción de bacterias Gram negativas, que contienen LPS como componentes de sus membranas. Estos se absorben por incorporación a los quilomicrones o por aumento de la permeabilidad intestinal y se unen a los complejos CD14/TLR4 en la superficie de células de la inmunidad innata y estimulan la liberación de citoquinas inflamatorias como: TNF- α , IL-1 e IL-6, coordinados por el factor nuclear kappa B (NF- κ B) (Kriegel MA et al, 2011). Cada vez se reconoce más que los sistemas metabólico y de la inmunidad innata están funcionalmente entrelazados. **La endotoxemia sería el mediador entre la dieta rica en grasas y el estado inflamatorio crónico de bajo grado, el estrés oxidativo y la insulinoresistencia (IR), bien establecidos en la enfermedad metabólica.** Steve Creeley fue el que postuló a la endotoxemia como inicio de la cascada inflamatoria que desemboca en DM2 y enfermedad metabólica (Muccioli G et al, 2010). Estudios metagenómicos demostraron que existe disminución de bacterias antiinflamatorias productoras de butirato (*Roseburia* spp y *Faecalibacterium* spp, ambos del phylum Firmicutes) en sujetos con DM2, comparados con grupo control (Qin J A, 2012). Se observó disminución del phylum Firmicutes y de la clase Clostridia, con mayor proporción de Bacteroidetes y Proteobacteria en personas con DM2 e intolerancia a la glucosa (Larsen N et al, 2010). Los LPS participarían de la regulación de la adipogénesis (Cani P et al, 2007).

La función de barrera intestinal estaría controlada por una relación de mutualismo entre las bacterias y el huésped. Mientras que la dieta rica en grasas contribuye a la disrupción de las proteínas de las uniones estrechas o zónula occludens (occludinas y claudinas), la modulación de la microbiota con prebióticos mejora la función de barrera. La activación del sistema endocannabinoide estimula la adipogénesis, mientras que sus antagonistas, en particular del receptor CB1, la previenen. En ratones con delección del receptor para LPS (complejo CD14/TLR4), la dieta rica en grasas no produce alteraciones metabólicas (Cani P et al, 2007). Así, los ratones alimentados con una dieta rica en grasas presentan disrupción de las uniones estrechas y aumento de la permeabilidad del epitelio intestinal, con niveles dos a tres veces más altos de polisacáridos circulantes (LPS) situación denominada endotoxemia metabólica (Cani et al, 2007). **Datos epidemiológicos en humanos demuestran que existe un nivel de endotoxemia normal que aumenta con la alimentación, disminuyendo con el ayuno la degradación de las uniones estrechas, y produciéndose un aumento de las occludinas que controlan la adipogénesis** (Cani et al, 2007). **La microbiota controla el tono del sistema endocannabinoide en el intestino y en el tejido adiposo. Los LPS regulan a su vez la síntesis de endocannabinoides por los macrófagos.**

El aumento de la relación F/B es importante al considerar que el principal componente de las membranas celulares de las bacterias gram-negativas es el lipopolisacárido (LPS), conocido estimulador de la inflamación. **Los niveles de LPS se correlacionan con la insulinemia en ayunas, y son más altos en individuos con diabetes, comparados con controles de igual edad, sexo e IMC. Consecuentemente el aumento de LPS contribuye a la resistencia insulínica y por ende, favorece al desarrollo de la diabetes** (Larsen N et al, 2010). La mayor proporción de Firmicutes y menor de Bacteroidetes se invierte con la disminución de peso (Ley RE et al, 2005; Furet JP et al, 2010).

Cierta evidencia sugiere que factores ambientales son capaces de modular la colonización intestinal e influir en el riesgo de desarrollar DM1 o autoinmune. La diabetes de tipo 1 incluye un microbioma intestinal aberrante. Las interacciones entre la microbiota intestinal, anomalías genéticas en la regulación de la inmunidad de la mucosa y aumento de permeabilidad intestinal, favorecerían el desarrollo de la DM1 (Vaarala O et al, 2008). Esta hipótesis sugiere que una falla en el reconocimiento de antígenos bacterianos llevaría al sistema inmune adaptativo a atacar a las células β del páncreas. Investigaciones con ratones NOD (no obesos que desarrollan DM1) hallaron que ciertas especies bacterianas son protectoras contra el desarrollo de DM1. El tratamiento precoz con vancomicina disminuye bacterias Gram positivas y Gram negativas y se asocia a una disminución en la incidencia de DM1, quedando preservada la *Akkermansia muciniphila*, que tendría un rol protector (Hansen C, 2012).

La relación entre la composición de la microbiota intestinal y la salud humana han llevado al diseño de estrategias dietéticas destinadas a favorecer la prevalencia de bacterias beneficiosas que mejoren el estado de salud. Diversos estudios sugieren el rol de los probióticos y prebióticos en la regulación del crecimiento del tejido adiposo, inflamación sistémica, saciedad frente a la alimentación y posiblemente en obesidad. Determinadas cepas de probióticos podrían regular el peso corporal al influir en las funciones metabólicas, neuroendocrinas e inmunológicas del hospedador, por lo que cabe considerar que la modulación de su composición mediante probióticos podría ofrecer una nueva vía para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad (Salas Salvadó J et al, 2007). El aumento en la abundancia relativa de Firmicutes y en particular *Lactobacillus* spp, y reducciones proporcionales en la abundancia de Bacteroidetes, podría ser el mecanismo mediante el cual pueden explicarse las diferencias halladas entre individuos obesos e individuos flacos (Raoult D, 2009). En otros estudios sobre la microbiota en modelos animales que comparan individuos genéticamente obesos y flacos, también se ha establecido una relación entre la obesidad y una mayor proporción de Archaea (Ley RE et al, 2005). Asimismo, se ha detectado una reducción de *Bifidobacterium* y un aumento de *Halomonas* y *Sphingomonas* en la microbiota intestinal de animales genéticamente obesos (fa/fa), en comparación con la de individuos de control (WalDRAM A et al, 2009). Algunos estudios muestran que las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal asociadas a la obesidad (genética o inducida por la dieta) en animales pueden revertirse mediante la transferencia por vía oral de la microbiota intestinal de individuos flacos (Turnbaugh PJ et al, 2006; 2008), o bien mediante la administración de prebióticos, por lo menos a corto plazo (Cani PD et al, 2007).

El mejor tratamiento no quirúrgico para la obesidad corresponde a cambios de estilo de vida, alimentación saludable y ejercicio físico, para lograr un óptimo funcionamiento biológico de las reservas energéticas y prevenir un balance energético positivo (Farias MM et al, 2011). En función de la relación establecida entre la obesidad, el metabolismo, la inmunidad y la microbiota intestinal, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota se ha propuesto como una posible nueva herramienta para prevenir o modificar el riesgo de obesidad y, en particular, las enfermedades metabólicas asociadas a esta.

Los probióticos, aun con concentraciones suficientes de microorganismos no colonizan de forma permanente el intestino. Tienen capacidad de mantenerse vivos a lo largo de todo el trayecto del tubo digestivo, resistiendo a la acidez gástrica, enzimas intestinales y sales biliares (Schrezenmeir J et al, 2001). El uso de probióticos ya ha sido ampliamente estudiado en cuadros de gastroenteritis aguda, enterocolitis necrotizante, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable, y constipación entre otras (Schrezenmeir J et al, 2001). En estos últimos años se ha demostrado que el consumo de probióticos se asocia a una mayor concentración de bacterias gram positivas y a una disminución de las gram negativas en las deposiciones, con la consiguiente disminución de los niveles de LPS circulante, lo cual podría disminuir el desarrollo de la endotoxemia, y por ende, el desarrollo de obesidad y resistencia insulínica (Cani PD et al, 2007). Un estudio en ratas demostró que la administración de leche fermentada con *Lactobacillus gasseri* SBT2055 durante 4 semanas, produjo una reducción en el tamaño, así como un aumento del número de los adipocitos del tejido adiposo retroperitoneal y mesentérico, además de reducir los niveles séricos de leptina (Sato M et al, 2008). Otro estudio en ratones demostró que la administración de una preparación con diversas cepas de probióticos (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*) mejoró la esteatosis y resistencia a la insulina inducida por una dieta rica en grasa (Ma X et al, 2008).

Complementariamente a los resultados del proyecto MetaHIT, diferentes estudios independientes en animales (Cani PD et al, 2008) y revisiones de la literatura científica que incluyen estudios realizados in vitro y en modelos animales, refuerzan la hipótesis de la existencia de una posible asociación entre la microbiota intestinal, la regulación del peso corporal y las enfermedades asociadas a la obesidad, dada su posible influencia en las funciones metabólicas (Bäckhed Fredrik et al, 2004; Ley RE et al, 2005) e inmunológicas del hospedador (Mazmanian SK et al, 2005). Dichos resultados indican además, que los desequilibrios en el ecosistema intestinal (disbiosis) y la endotoxemia (presencia de endotoxina en sangre) podrían ser factores inflamatorios relacionados con el desarrollo de resistencia a la insulina y del aumento del peso corporal. En este sentido, cabe destacar que los cambios en las proporciones relativas entre Firmicutes y Bacteroidetes de la microbiota intestinal también se ha observado en individuos humanos obesos (Ley RE et al, 2006). Además, en dicho estudio clínico, los humanos obesos, tras seguir una dieta hipocalórica (baja en hidratos de carbono o en grasas), mostraron incrementos significativos en las proporciones de Bacteroidetes paralelos a la pérdida de peso durante un periodo de intervención de un año (Ley RE et al, 2006).

Estudios posteriores realizados en un número más representativo de adolescentes obesos, sometidos a un tratamiento multidisciplinario para combatir la obesidad basado en una dieta con restricción calórica y a un aumento de la actividad física, también han confirmado la existencia de una relación entre la composición de la microbiota intestinal y el peso corporal (Santacruz A et al, 2006). En dicho estudio, la proporción relativa de los grupos *Clostridium* y *Eubacterium* rectale se redujo, aumentando la de los grupos *Bacteroides-Prevotella* y *Lactobacillus* en los individuos que experimentaron una reducción significativa de peso. En otros estudios, en los que se ha investigado la microbiota de gemelos obesos y delgados, también se ha asociado una menor proporción de Bacteroidetes y mayor de Actinobacteria a la obesidad (Turnbaugh PJ et al, 2009). **En otro estudio llevado a cabo por Ilmonen et al, 2011, se concluye que las mujeres embarazadas que toman suplementos probióticos (lactobacillus y bifidobacterium) a partir del primer trimestre de gestación, tienen una menor propensión a desarrollar obesidad central (definida como un IMC ≥ 30 , o una cintura mayor a 80 cm). Este es el primer estudio que establece como la asociación entre la dieta complementada con probióticos durante el embarazo y la lactancia influye en la adiposidad central femenina durante 12 meses del período posparto.** No obstante, también se han realizado estudios de intervención con otros probióticos, con resultados paradójicos sobre el peso corporal: Algunos estudios con *Lactobacillus* spp, han descrito aumento del peso en niños tratados con diarrea (Raoult D et al, 2009), y que los probióticos con *Lactobacillus rhamnosus*, pueden ocasionar el aumento de peso en los niños, independiente de la enfermedad para la que este probiótico fue prescrito (Holzapfel WH et al, 1998). Es en definitiva, el curso clínico del sujeto el que nos puede dar una mejor orientación.

Dentro de las propiedades de interaccionar la microbiota con la grasa, se ha comprobado que la grasa parda es capaz de absorber la glucosa de la sangre, mejorando además la tasa de triglicéridos y la propia obesidad. Los mamíferos tienen dos tipos de grasa: la grasa marrón, cuya función principal es la de quemar calorías para producir calor; y grasa blanca, que se utiliza como almacenamiento de energía. En los seres humanos sanos, el tejido adiposo blanco constituye aproximadamente el 25% de la masa corporal, pero en exceso, la grasa blanca contribuye a la resistencia a la insulina y diabetes. **Por el contrario, la grasa marrón mejora la sensibilidad a la insulina y es inversamente correlacionada con la obesidad.** En respuesta al frío o el ejercicio, pueden aparecer células similares a la grasa marrón dentro de la grasa blanca, un fenómeno conocido como "oscurecimiento". Aunque el origen de estas células de color beige parece igual al de la grasa blanca, su función es diferente: cuanta más grasa amarillenta aparece en el tejido adiposo blanco, más calorías se queman, lo que sugiere que estimular el crecimiento de grasa de color beige podría ser una manera de reducir la obesidad y limitar la resistencia a la insulina. La grasa parda es responsable de los procesos de termogénesis. En sus células se produce la combustión de la grasa, de forma que en situación de equilibrio energético la reacción se transforma en calor. Sin embargo, si no se aumenta el gasto energético existe el riesgo de cambiar la energía por grasa. **La grasa parda activa la destrucción de glucosa y tiene un potencial enorme para absorber la glucosa de la sangre,** como se ha comprobado en animales, en los que también se ha constatado que los que carecen de la proteína UCP1 son menos sensibles a la insulina. **Todo ello lleva a deducir que la grasa parda tiene una cierta función anti-diabética.** Si hay poco tejido adiposo pardo, se produce un desequilibrio energético, se desarrolla más grasa, aumenta el peso corporal y aparece la obesidad. La obesidad está detrás

de la elevada incidencia de diabetes tipo 2, por lo que de su control dependerá revertir la tendencia, y la grasa parda se perfila como un candidato para cumplir este objetivo. La grasa parda se regula de forma negativa por el cortisol y positiva por las hormonas sexuales. A medida que envejecemos, disminuyen las hormonas sexuales y desciende la grasa parda. **Recomienda "mantener la grasa parda activa", algo que se puede conseguir con gestos tan simples como reducir la temperatura del dormitorio** (Cannon Barbara et al, 1998). Además, tras la cirugía bariátrica se ha comprobado que se produce un incremento de la grasa parda y los pacientes con diabetes tipo 2 pueden prescindir la mayoría de la insulina (Tschöp M et al, 2000). La glucosa induce la apoptosis de las células beta, y cuanto mayor es la exposición a la glucosa, mayor es también la producción de IL-beta. **Además, en la diabetes tipo 2 existen áreas de fibrosis, que es la fase final del proceso inflamatorio** (Donath M, 2012).

En estudios en animales, se ha comprobado como la grasa blanca puede transformarse en marrón con la consiguiente pérdida de peso, a través de acciones sobre la microbiota. Ya sea a través de los antibióticos (Beng San Yeoh et al, 2015), o en ratones libres de gérmenes (Súarez Zamorano N, Fabbiano Salvatore, Mirko Trajkovski et al, 2015), o con trasplantes de la microbiota modificada por el frío (Akkermansia muciniphila) a ratones libre de ella, aumentando en consecuencia la adaptación al frío de los trasplantados (Clair Chevallier, Ozren Stijanic, Mirko Trajkovski et al, 2015). Se produce en todos ellos una mayor cantidad de grasa marrón y pérdida de grasa blanca, con la consiguiente pérdida de peso. De estas formas, y según Mirko Trajkovski de la Universidad de Ginebra (UNIGE), se estimula el desarrollo de la grasa de color beige funcional dentro de la grasa blanca, en la misma forma que cuando se exponen al frío o al ejercicio. De hecho, con el desencadenamiento de este mecanismo metabólico sorprendente, las células de grasa blanca transformadas en parda, protegen de la obesidad y de la resistencia insulínica. Del trabajo de Suárez Zamorano N, Fabbiano Salvatore, Mirko Trajkovski et al, 2015, se comprueba que este proceso de transformación de una grasa en otra, tiene mucho que ver con un tipo específico de células, llamadas macrófagos, que son un componente esencial del sistema inmune y cumplen varias funciones metabólicas, incluyendo la remodelación de tejidos. Los macrófagos expresan diferentes programas funcionales en respuesta a las señales del micro-medio ambiente, un proceso llamado "polarización". Los macrófagos polarizados se pueden clasificar en dos grupos principales: M1 y M2, siendo este último capaz de actuar sobre el tejido adiposo y aumentar la producción de grasa beige. Cuando la microbiota se agota, el número de células específicas, llamadas eosinófilos, se elevan en la grasa blanca que segrega pequeñas proteínas de señalización ("citoquinas tipo 2") que actúan sobre la polarización de los macrófagos. Gracias a estas proteínas, los macrófagos se convierten en macrófagos M1 y M2, que activan el "oscurecimiento" de la grasa blanca, reduciéndose la obesidad. Por ello, y en consecuencia, detalla Mirko Trajkovski, los científicos buscan tratamientos clínicos eficaces de la obesidad, utilizando antibióticos particulares, aunque debido al riesgo de resistencia y de agotar toda la microbiota, se intenta identificar los genes bacterianos exactos responsables de este fenómeno. Así mismo se investiga en utilizar fagos bacterianos, una especie de virus que mata solamente determinadas cepas bacterianas. **También se analiza la posibilidad de trasplante de la microbiota de una persona magra a un individuo obeso cuya microbiota se haya agotado previamente.**

Un estudio financiado, en parte, a través del proyecto BIOCLA (Producción de derivados lácteos enriquecidos con CLA —ácido linoleico conjugado— por métodos naturales) ha permitido conocer que la administración de determinados *Lactobacillus* capaces de sintetizar ácido linoleico conjugado (CLA) pueden modular la fisiología de las células adiposas de modelos animales, cambiando su composición significativamente (Onakpoya IJ et al, 2012) Y aunque, los efectos del CLA en humanos parecen ser poco convincentes, dichos hallazgos ponen de manifiesto que la ingesta de bacterias vivas puede tener un efecto beneficioso en la actividad metabólica de los organismos (Rosberg Cody E et al, 2011).

Como ya anteriormente hemos reseñado en los trabajos revisados, un número creciente de estudios, destacan el impacto de la microbiota en la regulación de múltiples vías metabólicas, interconectando así el tracto gastrointestinal, la piel, el hígado, el cerebro y muchos otros órganos.

Los prebióticos también son imprescindibles para la multiplicación de la flora probiótica, y en definitiva para la salud general de nuestro organismo, incluida la metabólica. Aunque en el próximo capítulo ahondaremos en esta acción beneficiosa, reseñamos ahora algunos detalles: Corresponden a oligosacáridos indigeribles en la parte alta del tubo digestivo. La pre-

sencia de oligosacaridos estimula el crecimiento y la actividad metabólica de las bacterias beneficiosas, ya que los pueden usar como sustratos y fermentarlos. Los más conocidos son la inulina y la oligofructosa, los cuales también ejercen efectos beneficiosos sobre la ingesta y diversos parámetros metabólicos (Gibson G et al, 1995; Gibson G, 1999), lo que se explica, en parte, gracias a que el aumento de las bacterias gram positivos se correlaciona con una disminución del LPS, y por ende, se normaliza el tono inflamatorio por reducción de la endotoxemia (Jenkins D et al, 1999). En modelos animales, los efectos beneficiosos de la oligofructosa se han vinculado a los productos de su fermentación, responsables de la generación de ácidos grasos de cadena corta como el ácido butírico. Este promueve la diferenciación de células L en el colon proximal, aumentando así la síntesis de GLP-1, y favoreciendo la sensación de saciedad (Delzenne N et al, 2005). Esto se ha estudiado en ratas, las cuales presentaban niveles aumentados de GLP-1 así como un efecto protector frente a la ganancia de peso al adicionarles oligofructosa en la dieta (Cani PD et al, 2004). También se ha descrito el efecto en otros péptidos gastrointestinales (como el PYY y la grelina) (Cani PD et al, 2007).

La Cirugía Bariátrica es en la actualidad el último escalón en el tratamiento de la obesidad. Las intervenciones quirúrgicas del tracto gastrointestinal tienen profundos efectos en la microbiota en general y en la producción de AGCC en particular. La microbiota cambia hacia un perfil menos obesogénico: aumentan los Bacteroidetes y las Proteobacterias, disminuyen los Firmicutes y se incrementa la riqueza bacteriana (Li J et al, 2011). Con la reconfiguración del tránsito intestinal en el bypass gástrico en-Y-de-Roux (BYPYR) se modifican simultáneamente la dieta, el pH, los nutrientes intestinales, los niveles de sales biliares y las hormonas intestinales. **Además, el uso de antibióticos preoperatorios puede provocar cambios transitorios en la microbiota.** Es difícil establecer si las modificaciones en la microbiota se deben a los cambios anatómicos y fisiológicos, a la restricción calórica, a cambios en los nutrientes, o en el tránsito de los mismos que se asocian con la cirugía (Schoenfeld PS et al, 2012). Se ha observado que el trasplante de materia fecal de ratones operados de BGYR optimiza la pérdida de peso, lo que sugiere un rol de la microbiota post cirugía en el descenso de peso y en los beneficios metabólicos obtenidos con la cirugía. Es probable que los cambios en la luz intestinal (nutrientes, secreciones bilio-pancreáticas o microbiota), su interacción con el epitelio intestinal y las vías de señalización neurohormonal, influyan en el metabolismo y en el balance energético del huésped para lograr los beneficios observados después de la cirugía bariátrica (Liou A et al, 2013). La modulación de los ácidos biliares por la microbiota puede estimular el eje intestino-cerebro-hígado, regular la saciedad y llevar a la mejoría del metabolismo de la glucosa. Los ácidos biliares son metabolitos transgenómicos, sintetizados por el hígado y liberados a la bilis, que regulan el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino. El 95% regresa al hígado por la circulación enterohepática y el resto es deconjugado por la microbiota y eliminado como ácidos biliares secundarios (Kohli R et al, 2013). Además de intervenir en el metabolismo del colesterol, las grasas y las vitaminas liposolubles, los ácidos biliares son moléculas de señalización importante (Kawior I et al, 2014). Hay transportadores y receptores de ácidos biliares en plasma, hígado, riñón y corazón. Activan el receptor nuclear farnesoide X (FXR) en los enterocitos del íleon para liberar factor de crecimiento fibroblástico (FGF) que en condiciones normales disminuye la síntesis de ácidos biliares en la fase postprandial (feedback negativo) (Swann J et al, 2011; Aguiar Vallim et al, 2013). A nivel hepático, el FGF15 compite con el FXR y puede estar involucrado en la síntesis diferencial de dos ácidos biliares primarios (cólico y muricólico), con diferencias en la solubilidad de colesterol en las micelas (uno es más hidrofílico y el otro más anfipático), que modulan la absorción y producción de colesterol por el hígado. Hay FXR en la célula beta, lo que sugiere una regulación en la homeostasis de la glucosa. La microbiota puede influir indirectamente en la esteatosis hepática y la lipoperoxidación por acción del FXR sobre la secreción de ácidos biliares. Además, los ácidos biliares secundarios inhiben la captación de AGL por el hígado y disminuirían la esteatosis hepática (Ryan K et al, 2014). En ratones “germ-free” existe un aumento del 25% de colesterol y de ácidos biliares conjugados en sangre, mientras que disminuye su excreción fecal (Kohli R et al, 2013). Los ácidos biliares también actúan como moléculas de señalización sobre el receptor de membrana TGR5: a nivel del tejido adiposo pardo aumentan el gasto energético, y a nivel de las células L del íleon distal y del colon inducen la secreción de GLP-1. Estimulan además la 2-iodo-tironinadeiodinasa, que convierte T4 en T3, y aumenta el metabolismo basal y el gasto energético (Kootte RS, 2012).

No olvidemos, como corolario de todo lo dicho sobre la obesidad y su asociación con la diabetes, que éstas, no son únicamente el resultado de la contribución genética, los hábitos alimentarios o la falta de actividad física, sino que también se ha comprobado que la mi-

microbiota intestinal constituye un factor ambiental determinante en el desarrollo de estas enfermedades. Este vínculo estaría relacionado con una modulación, por parte de la microbiota, en la extracción energética de los alimentos, la secreción de hormonas intestinales, el metabolismo a nivel periférico y el tono inflamatorio sistémico. Lo anterior se refleja en las diferencias significativas en cuanto a la composición de la microbiota intestinal que se observa en quienes padecen obesidad.

Hay que destacar que las personas con autismo y trastornos de alimentación son mucho más susceptibles de tener alteraciones de la flora intestinal. Parece haber una relación directa entre los trastornos de alimentación y las alteraciones del aparato digestivo, aunque no está claro qué provoca qué: si el trastorno alimenticio provoca la alteración digestiva o viceversa. Las alteraciones de la flora intestinal suelen ser comunes en personas con obesidad o problemas crónicos del aparato digestivo y también en persona con anorexia o bulimia. A este respecto, una investigación en ratones y ratas mostró que las bacterias intestinales liberan proteínas que ayudan a controlar la ingestión de alimentos. Después de una comida, los microorganismos que componen la microbiota intestinal sintetizan proteínas que pueden detener la ingestión de alimentos. Las bacterias participan fisiológicamente en la regulación del apetito (sensación de saciedad) inmediatamente después de la provisión de nutrientes, mediante la multiplicación y la estimulación de la liberación de hormonas de la saciedad en el intestino. Además, esta microbiota produce proteínas (proteínas bacterianas de *Escherichia Coli*) que pueden estar presentes en la sangre durante largo plazo y modular los circuitos cerebrales que vehiculan la sensación de hambre o de saciedad (Jonathan Breton, Serguei O Fetissov, 2015). El siguiente paso que desarrollaron, fue el crear un test capaz de detectar en sangre una de esas proteínas asociadas a la saciedad, denominada ClpB. De este modo, confirmaron que esta proteína aumentaba la actividad de las neuronas que reducen el apetito.

Hay investigadores como Mayer EA, gastroenterólogo, neurólogo de UCLA (USA) que afirma que los microbios intestinales pueden afectar a lo que sucede en el cerebro, y esta conexión: “Intestino-cerebro” puede condicionar no solo la fisiología cerebral sino involucrarse en diferentes síndromes neuropsiquiátricos. Así este autor, cree que las bacterias de nuestro sistema digestivo, desde el crecimiento, pueden ayudar a moldear la estructura del cerebro y posiblemente influir nuestro estado de ánimo, el comportamiento y sentimientos cuando somos adultos. Aunque ello no significa que los microbios causen cambios en la estructura del cerebro, o en el comportamiento, este autor junto con Kirsten Tillisch también ha estado estudiando los efectos de los probióticos en el cerebro en los seres humanos. Dio a mujeres sanas yogur que contiene un probiótico y luego digitalizó sus cerebros. Estuvo haciendo resonancias magnéticas para observar los cerebros de miles de voluntarios y luego comparar la estructura del cerebro de los tipos de bacterias en sus intestinos. **Encontró que existían signos sutiles en los circuitos cerebrales implicados en la ansiedad: eran menos reactivos, y que las conexiones entre las regiones del cerebro diferían dependiendo de qué especies de bacterias intestinales dominantes** (Mayer, 1991; 2000; 2008; 2011).

Todos estos resultados apuntan a que la flora intestinal puede modificar la química cerebral y, en consecuencia, el comportamiento. Investigaciones del gastroenterólogo Premysl Bercik, de la Universidad McMaster (Canadá), también respaldan estas ideas. En experimentos con ratones, Bercik comprobó que, tras modificar la composición de la microbiota de ejemplares que tenían un patrón de comportamiento pasivo, éstos cambiaban de “personalidad” (comportamiento exploratorio), se volvían más exploradores y tendían a buscar la novedad y el riesgo; demostrando que el cambio se asociaba a alteraciones químicas en dos estructuras cerebrales relacionadas con las emociones: el hipocampo y la amígdala. **En concreto, el cambio en la microbiota intestinal aumentaba la expresión del factor neurotrófico (BDNF), una sustancia cerebral que protege a las neuronas adultas y que escasea en las personas con comportamientos depresivos.** Cuando la microbiota volvía a su estado original, los ratones recuperaban su patrón de comportamiento original. Concluye su investigación afirmando que la microbiota intestinal sí puede influenciar la química cerebral, y la conducta. Y ello, independientemente del sistema nervioso autónomo, neurotransmisores específicos gastrointestinales, o la propia inflamación. **La disbiosis intestinal afirma, si podría contribuir a fomentar trastornos psiquiátricos en pacientes con trastornos intestinales.**

Otros autores como Rhee SH et al, 2009, afirman “que aunque las interacciones bidireccionales cerebro-intestino son mecanismos bien conocidos para la regulación de la función intestinal en ambos estados sanos y enfermos, un papel de la flora entérica, incluyendo tanto

la comensal como los organismos patógenos, interactuando, sólo se ha reconocido en los últimos años. **El cerebro puede influir en los organismos comensales (microbiota entérica) indirectamente, a través de cambios en la motilidad gastrointestinal y secreción, y la permeabilidad intestinal, o directamente, a través de moléculas liberadas en la luz intestinal a partir de células en la lámina propia (células enterocromafines, neuronas, células inmunes) de señalización.** Las células Enterocromafines son importantes transductores bidireccionales que regulan la comunicación entre el lumen intestinal y el sistema nervioso. La innervación Vagal, innervación aferente de las células enterocromafines, proporciona una vía directa para la señalización de las células enterocromafines con los circuitos neuronales, que pueden tener un papel importante en el dolor y la modulación de la respuesta inmune, control de las emociones de fondo y otras funciones homeostáticas. **La interrupción de las interacciones bidireccionales entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso puede estar implicado en la fisiopatología de enfermedad gastrointestinales agudas y crónicas, incluyendo los trastornos funcionales del intestino e inflamatorias**". Esta hipersensibilidad al dolor, comorbilidad del dolor crónico, puede ser debida a disfunciones deficitarias del neurotransmisor dopamina, como en trastornos del estado de ánimo, abuso de sustancias y en la enfermedad de Parkinson. **La Hiposensibilidad al dolor, por el contrario, también es común en los pacientes con esquizofrenia, que se ha relacionado con una neurotransmisión de dopamina excesiva** (Jarcho J et al, 2012). Sin embargo, otros investigadores han estado tratando de averiguar una posible conexión examinando microbios intestinales en ratones. Allí se han encontrado cambios tanto en la química del cerebro como en el comportamiento. Collins, gastroenterólogo de la Universidad Mc Master en Hamilton, Ontario (Canadá) y sus colegas midieron la química del cerebro en ratones. Un experimento consistió en la sustitución de las bacterias del intestino de ratones ansiosos con bacterias de ratones sin miedo: "Los ratones se hicieron menos ansiosos, más sociables", comenta Stephen quien dirigió un equipo que llevó a cabo la investigación. También funcionó a la inversa cuando sustituyó bacterias de los ansiosos a los ratones sin miedo. **Encontraron cambios en una parte del cerebro involucrada en la emoción y el humor, incluido el aumento de una sustancia química llamada factor neurotrófico derivado del cerebro, que desempeña un papel en el aprendizaje y la memoria.** (Collins SM et al, 2001; Akiho H, Blennerhassett P, Deng Y, Collins SM, 2002).

El equipo de investigación, dirigido por John Bienenstock de la Universidad de McMaster en Hamilton, Canadá, y John Cryan de la Universidad de Cork en Irlanda (Citados por Bravo JA et al, 2011), miraron a cerebros de los ratones para examinar los niveles del receptor de GABA. Observaron que las alteraciones en la forma de GABA y otros sistemas químicos del cerebro influyen en el comportamiento. **Cuando los científicos cortaron el nervio vago, los ratones ya no tenían niveles alterados del receptor de GABA y no mostraron diferencias de comportamiento, lo que indica que este nervio es probablemente la ruta que utilizan las bacterias para transmitir información al cerebro.** Los mensajes también pueden ser transmitidos a través de otros nervios o por medio de sustancias químicas en la sangre, mediante la modulación del sistema inmune o al producir sus propias versiones de los neurotransmisores.

Esta investigación plantea la posibilidad de que los científicos pudieran algún día crear fármacos que imitasen las señales que se envían desde el intestino al cerebro, o puedan ser administrados "probióticos" para prevenir o tratar los problemas que afectan el cerebro.

Se postula en consecuencia de lo dicho que algunos síndromes neuropsiquiátricos estén relacionados o se deberían al efecto de conexión entre el cerebro y el sistema inmune intestinal: esquizofrenia, trastornos del ánimo, autismo, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención, anorexia, narcolepsia y síndrome de fatiga crónica. La influencia de la microbiota en la química del cerebro ha sido demostrada de forma convincente en roedores. Las alteraciones cognitivas y conductuales en individuos genéticamente susceptibles podrían resultar de la alteración de la barrera hematoencefálica y la formación de autoanticuerpos (Khanna S et al, 2014). **Algunas bacterias intestinales producen sustancias neuroactivas, como ácido γ -aminobutírico (GABA) y serotonina, que tienen efectos ansiolíticos y antidepresivos en el eje intestino-cerebro, y han sido denominadas psicobióticos** (Dinan TG et al, 2013). **La microbiota participa también en la expresión de factores vitales para el SNC, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el receptor del N-metil-D-aspartato (NMDAR).** Estas sustancias están disminuidas en ratones germ-free, mientras que aumentan con la administración de pre y probióticos y muestran efectos ansiolíticos (H M, 2013). **Los lipopolisacáridos (LPS) alteran la actividad neuronal del sistema límbico y com-**

prometen la función serotoninérgica (Bested AC et al, 2013). Los problemas relacionados con el aparato digestivo en el autismo tienen una gran relevancia, dado el negativo impacto que generan en la calidad de vida de la persona y las manifestaciones conductuales que genera. Del estreñimiento a la diarrea, los desórdenes de alimentación, problemas de conducta asociados, y un largo número de efectos, han generado incluso todo tipo de teorías para explicar este proceso. **La prevalencia de los trastornos funcionales gastrointestinales como motivo de consulta en la edad pediátrica es muy alta y supondrían alrededor del 10% de las consultas de atención primaria y hasta el 50% de las consultas de gastroenterología pediátrica, esto en lo referido a la población pediátrica general y autismo** (Comin Daniel, 2014). **En la actualidad, el estudio de la flora intestinal es uno de los campos de mayor relevancia en esta afección. Las infecciones por clostridium difficile es la principal causa de diarrea asociada a antibióticos. En el caso de niños con autismo es habitual encontrar infecciones de oído recurrentes que son tratadas con antibióticos** (en algunos casos, este tipo de otitis puede estar ligada con alteraciones en el área máxilo-facial, oral y faríngea). Este tratamiento antibiótico puede causar un desequilibrio de la flora intestinal, y la suplementación de probióticos es un complemento valioso en el cuidado rutinario de estos pacientes que reciben terapia con antibióticos (Lau CSM et al, 2016). En otros estudios, también se ha incidido en las alteraciones del aparato digestivo en el autismo y sus interacciones con la flora intestinal, así como los efectos a nivel de la respuesta inmune y las alteraciones en la microbiota de las personas con autismo. En este estudio, los investigadores usaron ratones modificados genéticamente a los que dieron un tratamiento con *Bacteroides fragilis*, tras la administración del probiótico se observó como la función intestinal se corregía y a continuación se regulaban algunos comportamientos asociados al autismo, principalmente en lo referido a la comunicación, aspectos sensoriomotores y conductas repetitivas. También observaron una regulación de la homeostasis intestinal así como una regulación de los niveles de Lachnospiraceae (una bacteria de la familia Clostridium) (Elaine Y Hsiao et al, 2013). Una especie de bacterias intestinales recientemente descubiertas, llamadas KLE1738, son capaces de crecer y reproducirse solo en caso de ser alimentadas con las moléculas del ácido γ -aminobutírico (GABA) (Strandwitz P et al, 2016). Recientemente, otro equipo de científicos halló también alterada la química cerebral en personas con autismo (Robertson et al, 2015), donde se hablaba del impacto a nivel sensorial de esta alteración, estando relacionado el GABA., donde *Lactobacillus rhamnosus*, parecía alterarlo. El efecto de estas bacterias, las KLE1738, es impactar en el estado de ánimo de la persona afectada. La modulación del GABA por el microbioma intestinal podría ser uno de los canales de comunicación del eje intestino-cerebro, según afirman estos investigadores. En otros estudios, donde trabajaron con ratones a los que dieron dietas que se complementaron con *Lactobacillus rhamnosus*, también experimentaron una reducción en el estrés y la ansiedad. Las bacterias también parecían causar una redistribución de los receptores del cerebro para el neurotransmisor GABA (ácido γ -aminobutírico). Otros estudios con ratas y humanos, también han evaluado la reducción del estrés, ansiedad y depresión a través del consumo de probióticos, en concreto se usaron *Lactobacillus helveticus* R0052 y *Bifidobacterium longum* R0175. Los resultados tanto en ratas como en humanos mostraron una reducción de estos factores, mostrando que el uso de este tipo de compuestos puede ser útil en el tratamiento para la reducción de estrés, ansiedad y depresión (Michaël Messaoudi et al, 2011). **Un equipo de investigadores en Baltimore está probando un probiótico para ver si se puede ayudar a prevenir las recaídas de manía en pacientes que sufren de trastorno bipolar** (Faith B Dickerson et al, 2004).

Otros investigadores, como Ted Dinan y sus colegas del University College Cork (Irlanda), en diversos estudios en modelos animales de ratas, han mostrado como la depresión y la ansiedad se relaciona con una alteración en la composición de la microbiota intestinal. Para estos expertos, además, ya no caben dudas de que las interacciones cerebro-intestino podrían influir en la inflamación gástrica, los síndromes de dolor crónico abdominal y la disfunción del intestino. Han demostrado también que, en ausencia de suficientes bacterias digestivas, el cerebro y el intestino no segregan la cantidad adecuada de serotonina, apodada como la "hormona de la felicidad" y necesaria para el funcionamiento correcto de estos dos órganos. Siguen comentando que tanto el estrés como la ansiedad son causas importantes y factores agravantes en los trastornos funcionales gastrointestinales (GI), como el síndrome del intestino irritable. El estrés afecta la motilidad gastrointestinal, el tránsito fecal y la sensibilidad al dolor visceral. Además, la permeabilidad y la función del epitelio intestinal, que actúan como una barrera entre el entorno exterior y el medio interno del cuerpo se alteran por el estrés (O'Malley D; Julio Pieper M; Gibney SM; Dinan TG; Cryan JF, 2010).

En otro estudio (O'Mahony CM, Clarke G, Gibney S, Dinan TG, Cryan JF, 2010) afirman que la base neuroquímica de la depresión se centra en las alteraciones en los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos ácido y amino. Por otra parte, la disminución de los niveles séricos del factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) ha llevado a la hipótesis neurotrófica de la depresión. **El estrés crónico es uno de los principales factores de predisposición a desarrollar la enfermedad** y por lo tanto investigaron el impacto de la restricción de estrés crónico en los niveles de varios neurotransmisores y sus metabolitos en un modelo animal genético de la depresión, el Wistar Kyoto (WKY) de rata. Demuestran que hay cambios de tensión dependiente específicos en los niveles de neurotransmisores y de neurotrópicos en respuesta al estrés crónico lo que puede predisponer a los animales WKY a un fenotipo de tipo depresivo. **El estrés crónico puede condicionar alteraciones en la microbiota y a su vez completar este círculo vicioso.** Concluyen afirmando, que: “Entender la relación entre las emociones y la microbiota podría conducir al desarrollo de nuevos tratamientos para una gran variedad de afecciones que incluyen la obesidad, los trastornos del estado de ánimo y las dolencias gastrointestinales. Combinando las técnicas de análisis genómico y la neurociencia se podrá descifrar en un futuro por qué cuando la comunicación entre el cerebro y el intestino falla pueden aparecer ciertos trastornos afectivos”.

En otros estudios, se ha investigado el efecto de los polifenoles de vino tinto sobre la microbiota intestinal humana. En comparación con los controles, el consumo diario de polifenoles de vino tinto en diez voluntarios, durante 4 semanas significativamente aumentó el número de *Enterococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides uniformis*, *Eggerthella lenta* y *Blautia*, grupos rectales *Coccoides-Eubacterium*. **Llegaron a la conclusión de que el consumo moderado de vino tinto tuvo un efecto positivo sobre la microbiota probiótica, además también demostró tener un impacto beneficioso en el colesterol, los niveles de triglicéridos, proteína C reactiva y en la presión arterial, disminuyendo estos valores de forma significativa** (Queipo Ortuño MI et al, 2012).

El aumento de peso que aparece tras dejar el hábito de fumar se debe a un cambio en la composición de la flora intestinal. El aumento de peso —unos 7 kg de media— que aparece tras dejar el hábito de fumar se debe a un cambio en la composición de la flora intestinal y no a un aumento de la ingesta de calorías, tal y como sugiere un estudio realizado por investigadores del Hospital de la Universidad de Zúrich, en Suiza. El estudio, analizó el material genético de las bacterias intestinales presentes en las heces. Para ello, los autores seleccionaron a 20 personas, de las cuales cinco no eran fumadores, cinco sí lo eran y diez habían dejado de fumar una semana después del inicio del estudio. La diversidad bacteriana entre las heces de los fumadores y los no fumadores mostró una variación leve con el tiempo. **Sin embargo, el mayor cambio en la composición de la microbiota intestinal se detectó en aquellos participantes que dejaron de fumar. Además, se observó en estos sujetos un aumento de las fracciones de las proteobacterias y bacteroidetes que se encuentran en la flora intestinal** (Rogler G et al, 2013).

En otro estudio, investigadores australianos, verificaron que el consumo regular de probióticos podría ayudar a reducir, aunque de forma modesta, la presión arterial (PA). Los investigadores realizaron un metaanálisis de nueve ensayos controlados y aleatorizados que estudiaron el consumo de probióticos en 543 adultos con cifras de presión arterial normales y altas. La reducción media fue de 3,56 mm Hg en la presión sistólica y de 2,38 en la diastólica. Los efectos positivos de los probióticos se produjeron en los participantes del trabajo, cuya tensión arterial habitual era igual o mayor de 130/85. Explican el hecho debido a que el probiótico llega al intestino, coloniza, modifica parte de la flora, y acaba generando un péptido que en su acción se parece al inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). **También con los probióticos, comentan los autores, se consigue una mejora del colesterol total, el LDL, disminución de la glucosa en sangre y de la resistencia a la insulina, además de equilibrar el sistema hormonal que, a su vez, regula la presión arterial y el equilibrio hídrico. En consecuencia, a los pilares de vida saludable para el hipertenso, como es el ejercicio, la pérdida de peso, dieta pobre en sal, habría que añadir el consumo de yogures enriquecidos con probióticos y quesos fermentados de forma natural, no pasteurizados.** Además en este estudio se comprobó que los resultados fueron mejores entre los participantes cuya presión fue mayor de 130/85 mmHg, y un consumo mayor de ocho semanas, pues menor, no se obtuvieron resultados. **El consumo de un volumen de la bacteria de menos de cien mil millones de colonias no tuvo resultados favorables a efectos hipotensores. Además, los probióticos formados por múltiples bacterias redujeron más los niveles que los que sólo contenían una** (Sum J et al, 2014).

Algunas bacterias podrían contribuir a reforzar la barrera intestinal y a reducir las alergias alimentarias. Se calcula que desde 1997 un 50 % más de niños padecen alergias alimentarias. No se conocen aún las razones subyacentes a dicho incremento, aunque algunos estudios pasados apuntaban al modo de vida y a la alimentación del siglo XXI como causas probables. Cathryn Nagler investigadora de la Universidad de Chicago, ha demostrado que bacterias *Clostridium* instruyen a las células inmunes para producir una molécula de señalización llamada interleucina-22 (IL 22) que reduce la permeabilidad intestinal, ayudando a prevenir el síndrome del intestino permeable. **Esta investigadora ya había descubierto en 2004, que eliminar la microbiota intestinal en los ratones derivaba en la aparición de alergias alimentarias** (Stefka A T, Feehley P, Nagler CCR, 2014).

La microbiota intestinal juega un rol importante en la mantención de la función del intestino, ya que estimula su desarrollo, mantiene el recambio epitelial, modula la respuesta inmunológica y participa el metabolismo de algunos medicamentos. Desde el punto de vista nutricional, las bacterias del intestino juegan un rol crucial ya que participan en la depuración de toxinas provenientes de la dieta; síntesis de micronutrientes como vitamina K, vitamina B12 y ácido fólico; fermentación de sustancias indigeribles; absorción de electrolitos y minerales; y producción de ácidos grasos de cadena corta, los que estimulan el crecimiento y desarrollo de los enterocitos y colonocitos (DiBaise JK et al, 2008).

Con respecto al metabolismo energético, se plantea que la composición de la flora intestinal en un individuo puede determinar una mayor o menor eficacia en la extracción de la energía de la dieta así como una mayor o menor tendencia a depositar el exceso de energía como tejido adiposo (Mai V et al, 2009). **Dentro de aspectos fisiopatológicos, la relación más fuerte se ha encontrado entre la flora intestinal y la obesidad, y esta es un factor de riesgo para la diabetes.** Por tanto, sí se puede establecer una relación entre el síndrome metabólico y la microbiota, aunque los mecanismos precisos por los que sucede esto no se conocen bien y es un campo en el que muchos científicos están investigando.

Hay estudios que muestran una conexión entre la microbiota intestinal y las enfermedades autoinmunes, como los realizados con enfermos de Lupus Eritematoso Sistémico estudiándoles su microbiota, de tal forma que son más abundantes en ellos, los bacteroidetes que los Firmicutes, con un desequilibrio del ratio habitual. Este hallazgo es similar al encontrado en otros procesos como la, diabetes tipo2 y algunas enfermedades inflamatorias intestinales (Milani C et al, 2013). Para Margolles A, coautor de este estudio, la disbiosis intestinal observada, permite considerar la microbiota como un nuevo objetivo en el que influir, a través de modificaciones dietéticas que actúen sobre en determinadas poblaciones microbianas para paliar los síntomas del LES.

La composición de la microbiota intestinal puede condicionar el desarrollo de tumores. En un estudio realizado por investigadores de la Universidad de Michigan (EE.UU.), Schloss P, coautor de la publicación (Zackular JP et al, 2014), afirma que es la primera vez que se demuestra, en animales de experimentación, **que las condiciones necesarias para el desarrollo de tumores surgen a raíz de la interacción entre la inflamación y los cambios en la composición de la microbiota intestinal.** Analizando qué tipos de microorganismos contenía el colon de los ratones con cáncer colorrectal, identificaron que abundaban las bacterias de los géneros *Bacteroides*, *Odoribacter* y *Akkermansia*. Posteriormente, transfiriendo microbios del colon de estos ratones con tumor colorrectal a un ratón sano, vieron que este último desarrolló el doble de tumores. **Concluyen afirmando que los cambios continuos y dramáticos de la microbiota que se producen durante el desarrollo de tumores no son solo una consecuencia del cáncer sino que son directamente responsables del desarrollo tumoral.** Identificar qué funciones de la microbiota intestinal puedan evitar la formación de tumores o impedir que estos se agraven permitirá trasladar los resultados a seres humanos para entender por qué unas personas desarrollan cáncer colorrectal y otras no, permitiendo así el desarrollo de estrategias terapéuticas y dietéticas que reduzcan el riesgo oncológico.

Otro estudio, realizado en la Facultad de Medicina de Icahn en Mount Sinai, Nueva York, **apoya el papel causal que los microorganismos de la microbiota intestinal puedan tener en el desarrollo de cáncer colorrectal** (Bongers G, Lira SA et al, 2014). Partieron de la constatación previa de que la genética no lo explica todo en este tipo de tumores, y usaron composiciones de antibióticos para alterar el curso de la tumorigénesis (los antibióticos destruyeron la flora, previniendo la formación de pólipos) demostrando que las bacterias son esenciales para el desarrollo tumoral inicial en este modelo murino. Descubrieron a su vez que dependiendo

de una microbiota u otra podían inducir mutaciones o proteger del desarrollo de los tumores. **Los microorganismos podrían atravesar el intestino hacia el tejido de la pared intestinal, induciendo la inflamación que promueve el crecimiento tumoral.**

La microbiota modula la inflamación, influye la estabilidad del genoma de las células del huésped y produce metabolitos que funcionan como inhibidores de las deacetilasas de histonas. De este modo pueden regular epigenéticamente la expresión de genes del huésped. Ciertos metabolitos de las bacterias, como el sulfuro de hidrógeno, especies reactivas de O₂ y los ácidos biliares, han sido involucrados en la carcinogénesis, mutaciones y alteraciones del ADN, proliferación de células epiteliales y formación de criptas aberrantes (Prakash S et al, 2011).

La inflamación crónica y la secreción de citoquinas inflamatorias vinculan la colitis ulcerosa con el cáncer de colon. De hecho, se investiga la potencial acción terapéutica de pre y probióticos como inmunomoduladores en estas enfermedades (Chen CC et al, 2012). Distintos estudios sugieren la influencia de la microbiota en el metabolismo de los estrógenos y su relación con el cáncer de mama y de próstata (Cavalieri E et al, 2011).

La composición del microbioma podría tener un papel importante no sólo en el desarrollo de algunas enfermedades, sino también en la respuesta del organismo a algunos tratamientos: La Quimioterapia en colaboración con la microbiota puede incrementar la respuesta inmune. Los últimos estudios en ratones sugieren que la translocación de algunas bacterias grampositivas pueden influir en la respuesta a la quimioterapia. **Estudios realizados en modelos animales de ratón, han evidenciado que la translocación de unas determinadas bacterias tipo grampositivas hacia los ganglios linfáticos secundarios se asocian a un incremento de la respuesta inmune de las células Th17, lo que mejora la respuesta a la quimioterapia.** Ello se debe al reclutamiento de unas células específicas que reducen el tamaño del tumor (Leplace P et al, 2013). Según esta investigadora, del Grupo de Funcionalidad del Ecosistema Intestinal del Instituto Francés de Investigación sobre Agricultura, los hechos podrían explicarse debido a que la quimioterapia destruye la barrera epitelial, favoreciéndose la movilidad de las bacterias de la microbiota hacia los ganglios linfáticos, incrementándose así la respuesta inmune. Estudios previos ya habían sugerido como modelos animales de ratón con cáncer de mama que recibían antibióticos, que se sabe alteran la composición de la microbiota intestinal, mostraban una peor respuesta terapéutica a la quimioterapia. Por otra parte, Lepage ha comentado que la metagenómica abre la puerta a la investigación con muchas bacterias cuya función se desconoce hasta ahora porque no se pueden cultivar. Se abre así la puerta a nuevas investigaciones sobre el posible papel de las bacterias como herramienta para mejorar los resultados de otros tratamientos.

En términos generales, y en relación a la evidencia actual, resulta importante investigar los efectos en la modificación de la microbiota intestinal, mediante el uso alimentos funcionales y antibióticos, a fin de aplicar tanto tratamientos terapéuticos como preventivos contra el desarrollo de la obesidad, diabetes, síndrome metabólico, diversas enfermedades intestinales y restantes enfermedades comentadas. Resta, en definitiva, avanzar también en la investigación de todos los factores moduladores del microbioma, y así poder controlarlo y manipularlo en beneficio de un mejor abordaje terapéutico.

CAPÍTULO XXVII

Variaciones de la Microbiota según su localización

Agentes perturbadores de la Microbiota Probiótica Intestinal
¿Cómo actuar para volver al equilibrio saludable de la microbiota?

Afecciones relacionadas con la Disfunción de la Microbiota.

Candidiasis Intestinal.

Regulación de Microbiota Intestinal en nuestro organismo.

Ventajas del uso de Probióticos.

Recomendaciones generales para el uso de probióticos intestinales.

Alimentos que se comportan como Prebióticos. Tipos de Fibra.

Enfermedades que pueden beneficiarse con una dieta rica en fibra.

Indicaciones de los Fructooligosacáridos-III

(Diapositivas nº 319 a 342)

Variaciones de la Microbiota según su localización

Recordemos que la microbiota intestinal contribuye al estado de salud del huésped, por sus funciones en nutrición, protección, desarrollo y proliferación celular e inmunomodulación. La velocidad de colonización y el tipo de microorganismo que coloniza tiene una gran repercusión en el desarrollo del sistema inmune, la regulación de la permeabilidad y el mantenimiento del equilibrio intestinal en el recién nacido, así como la determinación de la susceptibilidad a las infecciones microbianas y de la sensibilidad a los antígenos o alérgenos de la dieta (Sanz Y et al, 2006). **Los patógenos normalmente alteran la permeabilidad intestinal, mientras que las bacterias comensales beneficiosas y los probióticos pueden contribuir al restablecimiento de ésta y de las uniones intercelulares, y favorecer la proliferación celular. La síntesis de defensinas y proteasas implicadas en su activación en las células de Paneth son moduladas por la microbiota intestinal y algunas bacterias probióticas** (Sanz Y et al, 2006).

1) Superficie cutánea: Aunque un gran número de microorganismos están en contacto con la superficie cutánea, este ambiente es hostil y no es favorable para la supervivencia de la mayoría de ellos (Murray PR et al, 2009), debido a la presencia de enzimas como la psoriasina (Kuby J et al, 2007). Los organismos que se han encontrado en la piel son en su mayoría bacterias gram positivas, como estafilococos coagulasa negativo, Staphylococcus aureus, corynebacterium, Propionibacterineae. Organismos como Clostridium perfringens, Cándida, Malassezia furfur se pueden hallarse en localizaciones húmedas (Murray PR et al, 2009). También es posible encontrar parásitos del tipo Demodex folliculorum, rodeando los folículos pilosos (Santamaría GV et al, 2002).

A su vez en la superficie cutánea, cabe distinguir tres grupos: a) La axila, perineo y entre los dedos del pie. b) Mano, cara y torso. c) Brazos y piernas. En el primero, al ser áreas más cerradas, retienen más calor y líquidos corporales, siendo colonizadas más bien por bacilos gram negativos, aunque no de forma permanente, con excepción de Acinetobacter (Murray PR et al, 2009). La mayoría de los microorganismos viven en el estrato córneo de la piel y en la parte más externa de los folículos del cabello. Sin embargo, hay bacterias que se mantienen en lo más interno de los folículos y no son alcanzados por desinfectantes; estas bacterias son las que vuelven a poblar el área, luego de que las de la superficie han sido eliminadas (Baron S et al, 1996). Una zona que merece especial atención es el conducto auditivo externo y la oreja, donde se encuentran estafilococos coagulasa negativos y algunos patógenos potenciales como Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa y miembros de la familia Enterobacteriaceae. Si hay ruptura de la membrana timpánica, estos organismos pueden entrar al oído medio y causar infección (Murray PR et al, 2009).

2) Superficie intestinal: La microbiota intestinal incluye especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y una serie variable de microorganismos vivos que se encuentran transitoriamente en el tubo digestivo. **Las bacterias nativas se adquieren al nacer y durante el primer año de vida, mientras que las bacterias en tránsito se adquieren continuamente a través de los alimentos** (Ruiz Alvarez V et al, 2010). Ya fueron reseñadas en el Capítulo XXV.

3) Microbiota vaginal: La biota bacteriana de la vagina puede tener un profundo impacto en la salud de las mujeres y sus recién nacidos. La vagina es un ecosistema dinámico que permanece regula su equilibrio mediante el estado hormonal de la hospedera y la flora bacteriana presente. Se constituye de especies de *Lactobacillus* (96%) y bacterias aerobias potencialmente patógenas (4% restante), como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo B y *Escherichia coli*.

4) Microbiota oral: Esta es de las biotas más complejas y heterogéneas en el cuerpo, la presencia de piezas dentales lo hacen aún más diferente (Basualdo J et al, 2006). La microbiota bucal puede verse alterada con la llegada de diversas bacterias oportunistas. La sucesión bacteriana va incorporando grupos o complejos microbianos y modifica sus características. **Se denomina placa bacteriana a la masa de microorganismos que en una compleja organización se adhieren a los dientes integrando colonias denominados biofilm. Desde el punto de vista patológico, existe un biofilm cariogénico, que al metabolizar los azúcares de la dieta, producen ácidos orgánicos que desmineralizan la superficie dental y se forma la caries. El otro fenotipo de biofilm es caracterizado por microorganismos periodontopatógenos que al sumarse a otros factores de riesgo pueden desarrollar una gingivitis o algún tipo de periodontitis** (Zeron Agustín, 2006).

5) Microbiota ocular: La microbiota que habita la conjuntiva es en mayoría la misma de la piel. Las lágrimas contienen la enzima lisozima que ayuda a mantener limitado el crecimiento bacteriano (Richard A et al, 2006). La superficie ocular está colonizada por estafilococos coagulasa negativos y algunos microorganismos asociados a la nasofaringe, como *Haemophilus*, *Neisseria*, *Streptococcus viridans* que llegan a esta zona por la espiración (Murray PR et al, 2009). Los organismos causales de enfermedades oculares, como conjuntivitis son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacillus cereus* (Murray PR et al, 2009).

Agentes perturbadores de la Microbiota Probiótica Intestinal

Tras el nacimiento, el equilibrio de la microflora intestinal se encuentra en constante evolución. Cambios disbióticos en la composición de la flora intestinal suponen que bacterias beneficiosas vean reducida su presencia. **Se trata de un equilibrio dinámico que puede romperse por diferentes factores endógenos y exógenos. Entre los factores exógenos destacamos:** la contaminación ambiental, por ejemplo, el uso de pesticidas, aditivos alimentarios, consumo de metales pesados contaminantes en la alimentación; el estrés y la deficiente masticación de los alimentos; algunas dietas no equilibradas, como comida rápida, tipo basura (hamburguesas, pizzas, bollería industrial. Sueles ser comidas grasas con muchas grasas y proteínas y escasez de fibra soluble. Los procesos de putrefacción son frecuentes, aumentando la presencia de metabolitos tóxicos, en detrimento de las bifidobacterias. A su vez, las dietas ricas en hidratos de carbono se asocian a una producción excesiva de ácidos y una mayor permeabilidad intestinal, pudiendo haber también una mayor presencia de candidas y levaduras.

Dependiendo de la susceptibilidad individual, sustancias como el café, té, alcohol o alimentos procesados pueden irritar e inflamar las paredes intestinales; fármacos como esteroides, aspirina, paracetamol... Los antibióticos que destruyen la flora, vacunas...

Factores endógenos como un sistema inmunitario deficiente o una enfermedad metabólica leve puede ocasionar una modificación en la flora intestinal.

Todo lo comentado, puede conducir a un intestino permeable, “sucio”, con el riesgo de alteraciones Inmunitarias que aumentan la susceptibilidad del individuo a enfermedades inflamatorias relacionadas con el aparato digestivo. Con la presencia de bacterias y levaduras nocivas, gérmenes oportunistas patógenos, el tránsito se altera produciéndose estreñimiento o diarrea. La flora nociva produce también gas carbónico, metano e hidrógeno en abundancia, lo que provoca dispepsia, flatulencia, gases, heces con muy mal olor. Además como ya se ha citado, la producción de serotonina (las células intestinales producen el 80%) puede alterarse con la consiguiente aparición de trastornos emocionales.

¿Cómo actuar para volver al equilibrio saludable de la microbiota?

Es importante evitar los factores causales descritos y administrar bacterias probióticas junto con sustancias probióticas que estimulan el sistema Inmunitario y alivian la inflamación intestinal, impidiendo la producción de toxinas susceptibles de sobrecargar el hígado; y al mejorar el tránsito intestinal disminuyen las flatulencias.

Dentro de las medidas dietéticas, es conveniente reducir el consumo de los azúcares simples, como la sacarosa, fructosa, maltosa, lactosa, glucosa, ya que pueden romper el equilibrio de la microbiota.

Todos los alimentos azucarados que se transforman rápidamente en azúcares simples, como los zumos de frutas, favorecen la proliferación de la flora fúngica que altera el sistema inmunitario y puede abrir el camino a enfermedades serias. La hiperglucemia conlleva hiperinsulinemia conduciéndonos a la obesidad y diabetes tipo 2. La obesidad lleva consigo también comorbilidades como hipertensión arterial, dislipemia y un mayor riesgo de enfermedad oncológica.

Recordemos, que el consumo medio de azúcar por año es de cerca de 44 kilos por persona, el equivalente a 15 a 20 cucharaditas de postre diarias. Su procedencia es a partir de productos elaborados (refrescos y bebidas azucaradas, cereales, derivados lácteos, etc, que se endulzan con fructosa, el principal edulcorante industrial).

Esta cifra, alarmantemente alta, debería de reducirse como mínimo hasta colocarse por debajo de los 10 kilos al año. Y también se debería de reducir el consumo de carne, grasas saturadas y lácteos.

En consecuencia, hay que priorizar el consumo de frutas, legumbres y cereales integrales, frutos secos, pescados grasos ricos en nutrientes como el colágeno, minerales, vitaminas liposolubles y ácidos grasos omega-3. Respecto a los lácteos es más saludable consumir leche y productos de cabra y oveja que de vaca. Consumir menos grasas saturadas y escasas grasas trans, utilizando tanto para ensaladas como para cocinar el aceite de oliva.

La fibra, sobre todo la soluble, es indispensable para preservar la microbiota intestinal, ya que la utiliza para multiplicarse, transformándola además en ácidos orgánicos que protegen y regeneran la mucosa intestinal. Estas sustancias prebióticas se encuentran tanto en verduras, como en frutas y una gran variedad de legumbres; así mismo en cereales pobres en gluten como el arroz, mijo, avena, espelta...

Es preferible el consumo de legumbres y frutas ecológicas, al no tener pesticidas ni conservantes. Algunos dietistas recomiendan consumir la fruta antes de las comidas para evitar flatulencias, así como evitar ingestas conjuntas de glúcidos con alimentos ácidos, como: cereales y cítricos; cereales o legumbres con vinagre o limón; tomate y pasta..., ya que los ácidos impiden una perfecta digestión por los enzimas, de los alimentos glúcidos, produciéndose toxemia intestinal.

Resulta conveniente para nuestra salud, redescubrir los productos fermentados. Todas las semiconservas fermentadas contienen bacterias del grupo láctico, como los quesos fermentados de forma natural, sin la utilización de leche pasteurizada. Tanto el chucrut como la col fermentada son muy saludables.

Así mismo, las aceitunas, pepinillos, remolacha, guindillas, están conservados mediante fermentación láctica.

La cerveza de hoy día suele pasteurizarse, a pesar de estar fermentada, por lo que contiene muy pocas bacterias y levaduras. Por el contrario, la leche fermentada, es muy rica en bacterias beneficiosas para la salud, con características probióticas, de diferentes propiedades en función de la especie y biotipo bacteriano, como hemos ya descrito: Son los casos del yogur (fermentado por *Streptococcus Thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*), la leche acidófila (fermentada por *Lactobacillus acidophilus*), la leche con bifidus (fermentada por *Bifidobacterium bifidum*, *longum*, *breve* o *lactis*), el kéfir (fermentado por varias especies de *bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Sacharomyces*, *Streptococcus Thermophilus*, *Kluyveromyces*...). **Todos estos tipos de leche fermentada son importantes para la salud, especialmente si la materia prima procede de cabra, oveja o yegua, ya que con los yogures clásicos, puede haber intolerancia a la leche de vaca, manifestada con síntomas inflamatorios de vías respiratorias altas.**

Otros consejos higiénicos, como masticar bien los alimentos, favorece la primera fase de la digestión, evitando fermentaciones intestinales molestas. **Evitar tanto el agua sin cloro de dudosa procedencia ya que no puede descartarse su contaminación bacteriana, como en nuestro medio desarrollado, el agua con cloro, ya que desinfecta nuestro intestino, matando indistintamente los microorganismos “buenos y malos”.**

Evitar el contacto innecesario con sustancias bactericidas o fungicidas, incluidos los productos para desinfectar las manos y la piel, porque acaban con todas las cepas microbianas, sean éstas buenas o malas.

Además, la piel y los órganos sexuales también están cubiertos de una microflora que hace frente a los gérmenes nocivos, por lo que no hay que redundar en la higiene corporal con jabones que puedan destruir su manto ácido, debiéndose utilizar jabones adecuados. En la higiene de las partes íntimas, no debe abusarse tampoco de jabones, ya que se favorece con ello la aparición de candidiasis vaginal. **El lavado genital debe de efectuarse de delante hacia atrás, a efectos de no arrastrar flota fecal a los genitales.**

Con todas estas medidas descritas, puede hacerse una labor preventiva de protección de nuestra microflora, favoreciendo su reequilibrio. Destacamos de nuevo, lo importante de evitar el estrés crónico que debilita nuestras defensas, como evitar también una mala alimentación tipo “fast food”, que prescinde del consumo de frutas y verduras, utilizando aceites vegetales recalentados, que no suelen ser el de oliva.

En un siguiente apartado citaremos las recomendaciones generales para un correcto uso de los suplementos probióticos.

Afecciones relacionadas con la Disfunción de la Microbiota. Candidiasis Intestinal

Exponemos en un breve resumen diferentes afecciones relacionadas con la disfunción de la microbiota intestinal:

1. **Diarrea osmótica:** Es la que se aparece cuando el organismo ha sufrido un tratamiento con antibióticos. La microflora cambia y los gérmenes que proliferan son, entre otros, *Clostridium difficile*, *Cándida albicans* o *Klebsiella oxyoca*.
2. **Diarrea secretora:** El aumento de patógenos en el intestino puede producir un incremento de la secreción de electrolitos y agua, acompañado de alteraciones en la motilidad intestinal.
3. **Diarrea exudativa:** El proceso inflamatorio de la mucosa intestinal puede producir ulceraciones y sangrado.
4. **Colitis pseudomembranosa:** Producida por la toxina del *Clostridium difficile*, que lesiona la mucosa y genera unas placas amarillentas con relieve en todo el órgano. Enfermedad típica de pacientes tratados con antibióticos. Los síntomas de esta enfermedad son heces blandas, diarrea con o sin sangre, fiebre y dolor abdominal. Cuando la colitis se agrava puede llegar a la deshidratación o incluso perforación de colon.
5. **Síndrome del Intestino Irritable:** Este síndrome produce cólicos abdominales, distensión, diarrea, sin otras causas aparentes. También se producen episodios de flatulencia debido a los procesos de fermentación intestinal, lo que genera un aumento de los gases. Es importante controlar el estrés y la irritabilidad del paciente, aunque no de apariencias de ello.
6. **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII):** No nos corresponde aquí el hacer una descripción de la Enfermedad Crónica Inflamatoria intestinal, ya sea de la Colitis Ulcerosa o de la Enfermedad de Crohn... En pacientes predispuestos a estas enfermedades, el sistema inmunitario de la mucosa intestinal se activa anormalmente, y frente a la gran cantidad de microorganismos presentes en la flora intestinal, se producen anticuerpos IgG contra parte de la flora bacteriana y de los linfocitos T de la mucosa. El resultado es una inflamación crónica intestinal. La clínica básica son diarreas de tipo sanguinolento, acompañadas de dolor abdominal.
- 7- **Shock séptico y septicemia:** Cuando hay un aumento incontrolado de bacterias en el intestino, la mucosa de este órgano se vuelve muy permeable y a la vez, se debilita el sistema defensivo. El resultado es que penetrando enterobacterias al torrente sanguíneo o linfático, se produce lo que se conoce como translocación bacteriana, pudiéndose llegar al shock séptico.

8. **Cáncer de colon:** Ya hemos descrito las interacciones de la microbiota intestinal a con este proceso, través de la inflamación que puede favorecer mutaciones de las células.
9. **Enfermedades autoinmunes, alérgicas y atópicas:** Los cambios en la flora microbiana y en la mucosa que tapiza el intestino pueden trastocar la respuesta inmunitaria del organismo, pudiéndose dar el caso de que el organismo reaccione ante la propia microflora o que aparezcan enfermedades alérgicas y atópicas: La flora intestinal anormal hace que se absorban de forma deficiente las proteínas en el proceso de digestión, lo que suele favorecer la aparición de procesos alérgicos.
10. Ya se han descrito la influencia de la microbiota en la obesidad, diabetes tipo2 y otros cuadros clínicos, en el capítulo anterior.

La diapositiva nº 319, sintetiza lo ya expuesto.

La diapositiva nº 320, nos expone las causas que pueden alterar el equilibrio de la Cándida con otros microorganismos de la microbiota y generar por su crecimiento desordenado una Candidiasis Intestinal. Pueden ser causas, el consumo de antibióticos, aines, anticonceptivos, cambios hormonales como los ocurridos en el embarazo, en la diabetes; un sistema inmune debilitado; cambios en la alimentación; estrés; carencia de hierro, ácido fólico. La Cándida albicans es la más habitual y la más frecuente.

La diapositiva nº 321, nos Presenta las características de la Cándida. En su forma de levadura es un organismo no invasor. Se “alimenta” de los restos mal degradados durante el proceso de la digestión, en concreto de los hidratos de carbono, con predilección de los azúcares, descomponiéndolos. En el estado fúngico se comporta como invasor, entonces adopta una morfología dimórfica, formando pseudohifas.

La diapositiva nº 322, nos explica la fisiopatología de la Cándida cuando se comporta como invasora: a) Por agresión mecánica se fija a la mucosa intestinal, pidiendo llegar a perforarla. b) Por agresión química: generan metabolitos altamente tóxicos como el ácido tartárico, el acetaldehído, la arabinosa, el indol, que provocan una inflamación de la mucosa intestinal y un aumento de la permeabilidad **dando lugar al llamado Síndrome de Hiperpermeabilidad Intestinal** c) Contiene aminoácidos para adherirse al revestimiento intestinal, que son similares a las moléculas del gluten de trigo, relacionado con la Enfermedad Celiaca (alfa-gliadina gamma-gliadina), que activan la formación de anticuerpos, produciéndose intolerancias o alergias alimenticias.

La diapositiva nº 323, nos expone los efectos de su colonización en el intestino: una disminución de la capacidad enzimática y digestiva; una disminución de su capacidad defensiva, disminuyendo la secreción de mucus y lisozima; pueden penetrar en el torrente sanguíneo junto a bacterias y residuos digestivos adquiriendo una distribución sistémica, capaz de infectar otros órganos y estructuras.

La diapositiva nº 324, nos expone los síntomas de la Candidiasis: Estreñimiento o diarrea; dispepsia, hinchazón abdominal, antojo por el azúcar y almidón: El paso de macromoléculas a la circulación dan lugar a respuestas inmunitarias no anafilácticas (**intolerancias alimentarias**) moduladas por las IgG, de respuesta más lenta que pueden dar manifestaciones visibles a partir de las 24 o 48 horas subsiguientes a la ingesta de las mismas; astenia, dolores musculares, cefaleas, pérdida de peso, depresión, ansiedad, irritabilidad, oscilaciones del humor...; alteraciones del sueño; alteración ovárica incluso con menopausia prematura, infertilidad y endometriosis (la función hormonal queda bloqueada, por fijación de la progesterona por la cándida).

La diapositiva nº 325, nos presenta la prueba del diagnóstico de la Candidiasis Intestinal por la cuantificación de la arabinosa. Su fundamento es debido a que el arabitol producido por las levaduras en el tracto gastrointestinal, se absorbe por la circulación enteroportal, convirtiéndose en arabinosa en el hígado. Al no metabolizarse endógenamente se elimina por la orina. En consecuencia niveles altos de arabinosa en orina, pueden ser un indicador de infecciones por cándidas.

Se expone una recomendación, y es que si se efectúan pruebas de alergias a alimentos, se hagan unos tres meses después que esté solucionada la candidiasis intestinal, ya que la mucosa estará restablecida, y entonces habrá menos alimentos alérgicos, y se tendrá que excluir menos alimentos en la dieta.

Regulación de la Flora Intestinal en nuestro organismo. Ventajas del uso de Probióticos

El uso de probióticos es una alternativa cada vez más empleada para regular y restaurar la microbiota bacteriana normal con fines profilácticos, terapéuticos y/o nutricionales (Gamiño Arroyo AE et al, 2005). La OMS y la FAO definen a los probióticos como “microorganismos vivos, no patógenos los cuales administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio saludable sobre la salud del huésped o su fisiología” (Probiotics, 2016). Los lactobacilos constituyen una parte integral de la microecología gastrointestinal y urogenital en humanos y se cree que participan activamente en la regulación de la biota normal. Por lo que la propuesta de aumentar las defensas microbianas comensales del huésped, usando organismos probióticos, tiene consecuencias tan beneficiosas para el intestino como para la vagina (Gamiño Arroyo AE et al, 2005). Al género Bifidobacterium se le atribuye una importante función en el mantenimiento del equilibrio del ecosistema intestinal y el desplazamiento de microorganismos patógenos. Las cepas de este género constituyen el grupo predominante de la microbiota fecal de niños alimentados con leche materna y constituyen a uno de los probióticos más importantes (Sanz Y et al, 2006).

Entre las ventajas, beneficios, que se han encontrado a los probióticos se incluyen:

Adherencia a las células; Disminución de la adherencia a patógenos (como una forma de micro-selección natural; Capacidad para formar una flora equilibrada; Producción de antagonistas de crecimiento de patógenos (ácidos, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas). Todas estas ventajas no constituyen un daño para el hospedero (Otlés S et al, 2003).

Los probióticos son cultivos de bacterias potencialmente beneficiosas de la microflora del intestino sano. La regulación de la flora intestinal de nuestro organismo es necesaria para una correcta salud general del individuo, y evitar la autointoxicación a partir de productos tóxicos intestinales, generados principalmente a partir de una flora de putrefacción (disbacteriosis). **Se consigue con la ingestión regular de productos lácteos fermentados: Cuajada, yogur, o chuchrú (col fermentada), a partir de bacilos útiles a nuestro organismo como los *subtilis* o los *lactofilus*, o bien utilizarlos en suplementos. El kéfir preparado a partir de la fermentación de la leche por un hongo también resulta útil para este fin.** Pueden contarse una treintena de diferentes cepas de bacterias presentes en los granos de kéfir, sin embargo, la única certeza que tenemos es que no se puede fabricar verdadero kéfir a escala industrial (Chen et al, 2009). Cualquier tipo de kéfir a la venta en grandes superficies no contiene más que, a lo sumo, unas cuantas cepas de bacterias. **Pueden aumentarse así nuestras defensas inmunitarias contra infecciones en general e intestinales, enfermedades crónicas autoinmunes y cáncer.** Como ya se apuntado, los niños que se encuentran en situación de alto riesgo de contraer enfermedades atópicas, incluidas el eczema, el asma y la rinitis, alergias en general, pueden beneficiarse de los tratamientos probióticos.

La microflora intestinal posee propiedades inmunomoduladoras. A través de la conversión de la fibra insoluble de los llamados alimentos prebióticos en ácidos grasos de cadena corta, la flora microbiana lactófila colónica favorece procesos de regeneración trófica de la mucosa intestinal, además de ejercer otras funciones inmunomoduladoras de efecto anticarcinógeno y antiinflamatorio por favorecer la diferenciación celular (Gamiño Arroyo AE et al, 2005). **Tanto los probióticos como los prebióticos que favorecen el equilibrio ecológico han demostrado su acción benéfica en el organismo humano, en enfermedades como la diabetes tipo II, alergias, atopía, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, enfermedades inflamatorias intestinales, diarrea inducida por antibióticos, encefalopatía hepática y determinados cánceres como los de mama y colon.**

Recomendaciones generales para el uso de probióticos intestinales

Para compensar la ausencia de alimentos ricos en probióticos, pueden tomarse suplementos. El problema es conseguir unos buenos suplementos. Presentaciones en formato de comprimidos, al aplicarse una fuerte compresión de sus componentes que hace subir la temperatura, es posible que las bacterias puedan debilitarse.

Hay Cepas “probióticas” que se encuentran quizá en cantidad insuficiente en el ser humano, (en especial en el caso de los bebés nacidos por cesárea o aquellos cuya madre tenía una flora desequilibrada, y en todos los casos en los que la microflora ha sido alterada por facto-

res endógenos o exógenos). En consecuencia, **se han realizado ensayos clínicos en particular con cinco biotipos bacterianos, de los cuales cuatro son bacterias del grupo láctico (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum* y *Bifidobacterium lactis*) y una del grupo propiónico (*Propionibacterium freudenreichii*).**

¿Qué debe contener un buen producto probiótico?

1. **Las cepas de probióticos deben ser de origen humano**, ya que se presupone que éstas van a presentar mayor facilidad para colonizar el intestino humano y van a ser seguras, aunque existe alguna excepción como el uso de la levadura *Sacharomyces cerevisiae*, que ha demostrado su seguridad tras ser ingerida por el hombre (ultralevura).
2. **Deben de ser capaces de llegar viables al intestino humano**, para que puedan colonizarlo, por lo tanto deben ser capaces de atravesar el tracto digestivo resistiendo el pH ácido del estómago, las enzimas pancreáticas y la acción de las sales biliares.
3. **Se necesita un conjunto de cepas bacterianas testadas clínicamente y con caracteres probióticos complementarios, capaces de desarrollarse en la mucosidad y replicarse rápidamente, adhiriéndose a la mucosa intestinal colonizando el intestino, que sean inhibidores de gérmenes oportunistas y patógenos, modulando la respuesta inmune y segregar las sustancias antimicrobianas que impidan el desarrollo de los mencionados patógenos.**
4. **Las cepas deben estar caracterizadas y especificarse por género y cepa.**
5. **Tienen que haber demostrado ser beneficiosos para el organismo.**
6. **Tienen que ser genéticamente estables.**
7. **Asimismo, deben de detallarse la cantidad de unidades formadoras de colonias (UFC)** que contienen, ya que los estudios que demuestran la eficacia de cepas específicas utilizadas a determinadas dosis no pueden extrapolarse a otras cepas o a dosis más bajas. **Se necesita una población bacteriana elevada. Mil millones de bacterias es el mínimo; por debajo de esta cifra, el efecto es prácticamente nulo. Diez mil millones es lo preferible y garantiza una eficacia elevada cuando la flora intestinal está fuertemente desequilibrada.** Porque recordemos, que a lo largo de su trayecto por el tracto digestivo, las bacterias tienen que soportan inhibiciones (pH gástrico, secreción biliar...) que destruirán a las que sean más débiles.
8. **Deben de portar cofactores metabólicos indispensables para el crecimiento de la microflora probiótica:** oligosacáridos prebióticos, vitaminas del grupo B, calcio, magnesio y manganeso, y cofactores fisiológicos destinados a proteger y regenerar los enterocitos que forman la mucosa intestinal: fosfolípidos, lactoferrina, glutamina, inmunoglobulinas procedentes del calostro, carotenoides y vitaminas del grupo B. Esta combinación de ingredientes activos que actúan en sinergia favorece la regeneración rápida de la microflora intestinal, sobre todo cuando se encuentra fuertemente alterada.
9. **El conjunto se debe conservar en forma de polvo liofilizado dentro de sobres estancos o cápsulas, en una atmósfera de nitrógeno, al abrigo de la luz, del oxígeno del aire y de la humedad.** Por esta razón los sobres están hechos de tres capas (polietileno, aluminio y polietileno) que garanticen una excelente impermeabilidad evitando el contacto entre las bacterias y el aluminio, que es tóxico.
Y es que los probióticos se destruyen en gran medida por la acidez del estómago cerrado, es decir, mientras está produciendo mucho jugo gástrico (rico en ácido clorhídrico) para la digestión de los alimentos.
10. **Es muy importante tomar los probióticos cuando el estómago está vacío, al levantarse por la mañana.** En ese momento, el nivel de pH del estómago es prácticamente neutro. Pero aún más importante: en esos momentos se encuentra abierto el píloro, que es el que impide que la comida pase al intestino antes de ser digerida, y por ello, si se han tomado los probióticos con las comidas, pueden ser destruidos.
La forma óptima de tomar los probióticos es diluyendo el producto en polvo en un vaso de agua templada a unos 35°C (para reavivar las bacterias, sin matarlas por el agua muy fría o muy caliente), y después beber el contenido, que directamente pasará al intestino a través del píloro, que se encontrará abierto. En caso de cápsulas tragárlas, o vaciar el polvo en agua si el paciente tiene dificultades para tragar o es un niño. De esta manera, los probióticos podrán llegar fácilmente a su destino, el colon.

Alimentos que se comportan como Prebióticos. Tipos de Fibra.

Enfermedades que pueden beneficiarse con una dieta rica en fibra.

Indicaciones de los Fructooligosacáridos

Los prebióticos son ingredientes de la comida no digeribles que promueven selectivamente el crecimiento y la actividad de un número limitado de especies bacterianas. Los prebióticos pueden ser también una fuente de efectos saludables en tanto que promueven el crecimiento de especies bacterianas beneficiosas para el organismo.

Estos son sustancias no digeribles, fermentables selectivamente, que generan cambios específicos en la composición y actividad de la microbiota, confiriendo un beneficio al huésped (Binns N, 2013). Aumentan el largo de las vellosidades intestinales, la profundidad de las criptas y el espesor de la capa mucosa en el yeyuno y el colon (Kleessen B et al, 2001). El agregado de 10-20 g de fructooligosacáridos a la dieta modula la microbiota, aumenta el contenido de *Bifidobacterium*, promueve la producción de AGCC, incrementa la expresión colónica de las proteínas de unión estrecha, disminuye la endotoxemia y la inflamación, y mejora la tolerancia a la glucosa (Cani P et al, 2007). A través de la conversión de la fibra insoluble de los llamados alimentos prebióticos en ácidos grasos de cadena corta, la flora microbiana lactófila colónica favorece procesos de regeneración trófica de la mucosa intestinal, además de ejercer otras funciones inmunomoduladoras de efecto anticarcinógeno y antiinflamatorio, por favorecer la diferenciación celular.

Los ácidos grasos de cadena corta generados en el intestino grueso por la acción de la flora lactófila sobre el componente hidrosoluble de la dieta, favorecen la fisiología del colon. El butirato revierte la expresión del fenotipo neoplásico a fenotipo no neoplásico en colonocitos en cultivo. La producción de butirato se consume totalmente en la pared intestinal y constituye además la principal fuente energética para el epitelio del colon (función trófica). El acetato y el propionato se absorben y pasan a la circulación portal. El acetato es una fuente de energía para tejidos periféricos, sobre todo para la musculatura, y el propionato se consume fundamentalmente en el hígado. La absorción del acetato y propionato regulan el metabolismo de la glucosa en tanto que reducen la glicemia postprandial, y por tanto la respuesta insulínica que es muy intensa en la diabetes tipo II. Los alimentos con alta proporción de carbohidratos no digeribles tienen un índice glicémico bajo. Se ha sugerido además que la producción de ácidos grasos de cadena corta favorece la sensibilidad celular a la insulina, y podría prevenir el desarrollo de insulino-resistencia y de diabetes no-insulino dependiente (tipo II).

El butirato mejora el tránsito intestinal y reduce el tiempo de contacto de la mucosa intestinal con poliaminas y metabolitos tóxicos; también estimula la diferenciación de células L en el colon proximal y la síntesis y secreción de proglucagón, GLP-1 y GLP-2. La producción de GLP-2 se asocia con mejoría de la función de la barrera intestinal por la restauración de la expresión y distribución de proteínas de las uniones estrechas. Utilizando un antagonista de GLP-2 se bloquearon los efectos beneficiosos de los prebióticos. **La modulación de la microbiota por los prebióticos puede mejorar la sensibilidad a la leptina y corregir la leptinorresistencia presente en individuos con obesidad y DM2** (Cani P et al, 2012). Además, podría aumentar el gasto energético por modulación de la función mitocondrial (Kootte RS, 2012). **El agregado de inulina a la dieta favorece el crecimiento de *Faecalibacterium prausnitzii*, una bacteria que modula la inflamación en sujetos obesos y diabéticos** (Ramírez Farias C et al, 2009). La *Akkermansia muciniphila* se alimenta de la capa de mucus sobre el epitelio intestinal; la dieta rica en grasas disminuye la concentración de esta bacteria y afina la capa de moco, mientras que el uso de prebióticos aumenta su concentración, disminuyen los niveles de LPS y de masa grasa, y mejora la tolerancia a la glucosa (Everard A et al, 2013).

Prebióticos, probióticos y simbióticos pueden alterar la flora sutil y transitoriamente, pero cambios más radicales pueden alcanzarse con el trasplante de materia fecal. Este procedimiento fue exitoso en la colitis ulcerosa resistente al tratamiento convencional y en infecciones recurrentes por *Clostridium difficile*. Datos preliminares mostraron mejoría de la insulinoresistencia periférica con el trasplante de materia fecal a pacientes obesos (Vrieze A et al, 2010).

Hay una amplia documentación sobre los efectos beneficiosos de las bacterias en modelos animales, y se abre la perspectiva de identificar sus aplicaciones en la promoción de la salud humana. **Además de lo ya comentado, sus efectos beneficiosos se han demostrado ampliamente en el tratamiento de la intolerancia a la lactosa; en la prevención y tratamiento**

de diarreas infecciosas, sobre todo en diarreas infantiles por rotavirus; en la modulación del sistema inmune. Una dieta rica en fibra favorece el tránsito intestinal y corrige el estreñimiento y parece ser preventiva del cáncer de colon. Es saciante del apetito y retarda la absorción del colesterol. Puede utilizarse para el control de la obesidad. En los últimos años se ha comprobado también en modelos experimentales que determinada flora estimula la actividad inflamatoria de la mucosa intestinal y puede producir lesiones, mientras que otros elementos de la flora como los lactofilus no producen lesiones ni actividad inflamatoria, al contrario, por un mecanismo de exclusión competitiva al desplazar a las bacterias con potencial patógeno, ejercen una acción preventiva. **Estudios recientes han ensayado estas posibilidades con distintas bacterias probióticas en enfermedades como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.**

Desde hace años se reconoce la relación epidemiológica entre dieta y cáncer de colon, pero además en la última década se han obtenido numerosas evidencias que sugieren que la flora intestinal sería el factor ambiental clave por su capacidad de producir sustancias con potencial carcinógeno o anticarcinógeno a partir de los residuos de la dieta. **Diversos estudios muestran que la flora intestinal juega un papel importante en el cáncer de colon, tanto en sentido de favorecerlo, como de prevenirlo. Elementos de la flora microbiana, sobre todo del género Clostridium y Bacteroides, aceleran la formación de tumores inducidos experimentalmente por agentes químicos. En cambio ciertas especies de los géneros Lactobacillus y Bifidobacterias, presentes en los yogures, tienen un efecto inhibitorio sobre la aparición de tumores de colon. Se ha subrayado el papel protector de la fibra frente al cáncer especialmente del salvado de trigo, así como de las frutas y hortalizas, ya que estos alimentos engloban una mayor cantidad de vitaminas, minerales y otros compuestos bioactivos, englobados con el término genérico de fitoquímicos.**

Exponemos seguidamente una serie de diapositivas donde sintetizamos lo expuesto acerca de probióticos y sus beneficios para la salud de la microbiota intestinal y en definitiva del ser humano.

La diapositiva nº 326, explicita los alimentos que actúan como prebióticos. Las fracciones indigestibles solubles son gomas, mucílagos, pectinas, betaglucanos, inulina y fructooligosacáridos u oligofructosa, todos abundantes en salvado de avena y legumbres. Las insolubles son celulosa y hemicelulosa abundantes en salvado de trigo, en muchas frutas (naranja, toronja, limón, manzanas, peras...) y verduras (repollo, zanahoria) y en las leguminosas.

Se deberían tomar como mínimo unos 30 g de fibra diarios. Posee propiedades saciantes y de nutrición para la mucosa intestinal y la microbiota. Regulan el metabolismo: Hacen la absorción de la glucosa más lenta y disminuyen la resistencia a la insulina. Los más conocidos son la inulina y la oligofructosa. Este tipo de fibra soluble capta gran cantidad de agua y es capaz de formar geles viscosos. Es una fibra fermentable por los microorganismos intestinales por lo que favorece la creación de una flora bacteriana importante para nuestro sistema inmunológico.

La inulina y la oligofructosa son un grupo de oligosacáridos derivados de la sacarosa que se aíslan de fuentes vegetales como la raíz de la achicoria, la cebolla, el ajo o el puerro. Estas sustancias pertenecen al grupo de los fructanos, hidratos de carbono naturales compuestos de cadenas lineales largas (inulina) o cortas (oligofructosa) de fructosa. **La inulina y la oligofructosa, según numerosos estudios, influye de forma beneficiosa en la fisiología gastrointestinal.** Estos ingredientes alimenticios funcionales, además de las propiedades clásicas de las fibras alimentarias para regular el tránsito intestinal, **contribuyen a una mejor absorción del calcio, a la estimulación de las defensas naturales de la flora intestinal y a reducir el colesterol, triglicéridos y los niveles de azúcar en sangre. Al acelerar el tránsito pueden evitar la absorción de las toxinas.**

Por otra parte, los datos experimentales muestran que la oligofructosa inhibe la lipogénesis hepática y consecuentemente, tiene un efecto hipotrigliceridémico, reduciendo el riesgo de aterosclerosis. Además, los estudios están demostrando que ayuda a reducir la incidencia de lesiones precancerosas de colon.

Otros estudios experimentales han demostrado que los fructooligosacáridos son metabolizados selectivamente por las bifidobacterias, y que esta fermentación selectiva induce una disminución del pH del medio debido a la producción de grandes cantidades de lactato y acetato que inhiben el crecimiento de E.Coli y Clostridium y otras bacterias patógenas como listeria, shigella o salmonella. **La alimentación continuada con Inulina de 9 a 15 g/día en tres**

dosis diarias, produce un aumento de 6 a 22% en la población bifidobacterias y una disminución de E. Coli de 25 a 4% y clostridium de 1 a 0,2%. La población bacteriana total se mantiene constante, variando la correlación porcentual de las diferentes especies.

Las propiedades beneficiosas de la avena se atribuyen a sus fibras solubles y b-glucanos por su solubilidad e indigestibilidad. **El b-glucano produce retención de agua aumentando notablemente la viscosidad en los intestinos.**

En numerosas publicaciones científicas se han podido constatar las propiedades del b-glucano en la reducción del colesterol y triglicéridos, así como la regulación de la glucosa, el metabolismo de la insulina y la mejora de la función gastrointestinal. Es significativo que la viscosidad producida retrasa la absorción de la glucosa en el tracto digestivo, reduciendo la caída rápida de insulina e incrementándose el tiempo total de reabsorción. Esta acción justifica en consecuencia, una regulación en la absorción de azúcares y como resultado un equilibrio y regulación de insulina y glucosa que se traduce en una mayor y mantenida disponibilidad para actividades físicas, y mejora en el control del peso, también por su efecto saciante. Así mismo aumenta la excreción de los ácidos biliares.

La diapositiva nº 327, recuerda los tipos de fibra: Soluble e insoluble y sus funciones. El contenido en Pectina (soluble) se encuentra en manzanas, coles, zanahorias, coliflor, guisantes verdes, judías verdes, patatas. Los mucilagos y gomosas (solubles) en la cebada, guisantes, judías secas, avena y salvado de avena. Las funciones de la fibra soluble son: retrasar el vaciamiento gástrico; enlentecer la absorción de la glucosa; disminuir el colesterol y triglicéridos en sangre. El contenido en lignina (insoluble) se encuentra en el salvado de todo tipo, berenjena, judías verdes, peras, rábanos, fresas. El contenido en Celulosa y Hemicelulosa (insoluble) se encuentra en la manzana y avena de todo tipo, brócoli, zanahorias, cereales y granos enteros. Las funciones de la fibra insoluble son prevenir el estreñimiento mediante la absorción de agua, reblandeciendo el bolo fecal y aumentando la velocidad del tránsito intestinal. **Pueden reducir el riesgo de Cáncer de Colon.**

Se sabe que los productos de fermentación producidos por prebióticos estimulan la diferenciación de las células enteroendocrinas en el epitelio a nivel colónico y la liberación de hormonas digestivas de tipo incretinas las cuales ayudan a regular los niveles de glicemia. La presencia de oligosacaridos estimula el crecimiento y la actividad metabólica de las bacterias beneficiosas, ya que los pueden usar como sustratos y fermentarlos. El aumento de las bacterias gram-positivos se correlaciona con una disminución de lipopolisacáridos bacterianos, y por ende, se normaliza el tono inflamatorio por reducción de la endotoxemia.

La diapositiva nº 328, recuerda los alimentos con alto contenido en fibra (> 2 g/100 g de alimento). Son: la alcachofa, apio, brócoli, col de Bruselas, coliflor, hinojo, puerro, pimienta verde, cebolla, nabo, remolacha, zanahoria, tubérculos, legumbres, aceitunas, albaricoque, aguacate, ciruelas, frambuesa, fresa, higo, kiwi, limón, manzana, membrillo, moras, naranja, pera, plátano, frutos secos, frutas desecadas, cereales "all brans", arroz integral, pan integral.

La diapositiva nº 329, recuerda los alimentos con bajo contenido en fibra (< 2 g/100 g de alimento). Son: acelga, achicoria, berro, champiñones, escarola, pan blanco, espinaca, lechuga, berenjena, calabacín, calabaza, judías verdes, pepino, pimienta roja, tomate, arándanos, cerezas, mandarina, melocotón, melón, piña, pomelo, sandía, arroz blanco, magdalenas, pastas cocidas.

La diapositiva nº 330, recuerda los alimentos exentos de fibra. Son: la leche y derivados, huevos, carnes, azúcar, grasas, condimentos.

La diapositiva nº 331, cita el contenido en fibra cruda (g/100 g de alimentos crudos) y su capacidad de absorción de agua en gramos de la fibra de 100 g de vegetales crudos). Los de mayor contenido en fibra son: el salvado de trigo (9,4 g) con capacidad de absorción de agua de 447 g de 100 g vegetal; la pera (1,4 g) y 113 g de absorción, de 100 g fruta; la zanahoria (1 g) con 208 g de absorción de agua, de 100 g vegetal; maíz (0,7 g) con 129 g absorción de agua de 100 g cereal; manzana (0,6 g) con 177 g de absorción de agua, de 100 g de fruta... (Mc Connell AA et al, 1974).

La diapositiva nº 332, recuerda la cantidad en proteínas y fibra dietética de diferentes legumbres (g por 100 g). Los de mayor contenido en proteínas y fibra dietética son la lenteja, guisante y garbanzo, sobre todo en crudo o en seco, descendiendo su contenido al cocinarlos, congelarlos o enlatarlos. Las alubias y habas presentan un contenido en proteínas y fibra menor.

La diapositiva nº 333, recuerda las enfermedades que pueden beneficiarse o prevenirse con una dieta rica en fibra: Caries; Estreñimiento; Diverticulosis; Síndrome del Intestino Irritable; hemorroides; Litiasis Biliar; Hipercolesterolemia; Diabetes Mellitus; Obesidad; Cáncer de Colon.

La diapositiva nº 334, detalla las principales propiedades de la fibra: Aumenta el volumen de las heces. Fija cationes; capta moléculas orgánicas importantes (glucosa, colesterol, ácidos biliares). Al degradarse parcialmente por la microbiota, se producen ácidos grasos volátiles, con producción de CO_2 , CH_4 , H_2 . Estos ácidos grasos volátiles son absorbidos por el colon favoreciendo la nutrición de la pared intestinal. Aumentan la osmolaridad con disminución del Ph en la luz intestinal, favoreciendo una acción catártica. Al producirse una pequeña cantidad de metano pueden producirse flatulencia (gases).

La diapositiva nº 335, describe los efectos principales e Indicaciones de los Fructooligosacáridos. Son un tipo de fibra soluble presente en algunos alimentos como cebolla, ajo, y alcachofa. Los suplementos comerciales se obtienen de la achicoria o de la remolacha. Es fermentable por la microbiota intestinal, no es digerible ni absorbible.

Efectos principales: Son utilizados por las bacterias intestinales, incrementando su crecimiento (efecto prebiótico), evitando la proliferación de bacterias nocivas. Incrementa la humedad de la materia fecal (efecto osmótico) reduciendo y facilitando el tránsito intestinal. **Indicaciones:** Estreñimiento; Alteraciones del Tránsito intestinal; Enfermedad Inflamatoria Intestinal; Alergias alimentarias; Mayor absorción de minerales con lo que incrementa la densidad ósea, siendo útil en osteoporosis. Hipercolesterolemia. Están contraindicados en casos de íleo o dolor abdominal agudo de cualquier origen.

La diapositiva nº 336, recuerda los principales efectos corporales de los Fructooligosacáridos. 1-Efecto osmótico: captando agua en el intestino delgado, haciendo las heces más voluminosas, al ser hidratadas. 2-Por su efecto prebiótico, favorece la nutrición de la microbiota siendo fermentada por ella. 3- Producción de Ácidos Grasos de cadena corta, con disminución del Ph. Todos estos efectos favorecen que las heces se excreten de una forma más suave. Se produce un incremento de bacterias beneficiosas y un estímulo de la peristalsis intestinal, con mejora de la permeabilidad y de la absorción del calcio y otros minerales. Se produce una inhibición de la síntesis hepática del colesterol.

Estas benéficas acciones pueden ser utilizadas como indicaciones en las disbiosis producidas por el tratamiento con antibióticos; en el estreñimiento e irregularidades en el tránsito; en las alergias alimentarias y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Al producirse una mejor eliminación de toxinas se ejerce una labor preventiva del cáncer. En las Osteoporosis, al incrementar la densidad ósea. Produce disminución de los niveles de colesterol.

Los FOS presentan un efecto más completo que otras fibras, como las insolubles que si bien pueden actuar sobre el estreñimiento, no poseen un efecto significativo benéfico sobre la microbiota.

La diapositiva nº 337, presenta los beneficios de los FOS en los desequilibrios de la microflora, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y alergias alimentarias.

Los alérgenos alimenticios provocan una respuesta proinflamatoria en el intestino por alteración de la barrera intestinal. Los Fos incrementan la producción de ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato, propionato...) que hacen disminuir el Ph intestinal, siendo un buen sustrato para las células de la mucosa, estimulando la proliferación de las células epiteliales y favoreciendo la impermeabilidad del intestino. Existe una relación directa entre la función del tejido linfóide asociado al intestino y la respuesta alérgica. Las bacterias probióticas reducen la inflamación, favoreciendo la producción de IgA y reduciendo la secreción de IgE. Se produce una reducción de la secreción de mediadores inflamatorios producida por los alérgenos alimentarios que favorecen la penetración de los antígenos sin degradarlos a través de la pared intestinal. Revierten en consecuencia dicha permeabilidad incrementada, estimulando la degradación de los antígenos. Contrarrestan la generación defectuosa de la IgA de la mucosa, ya que por ello se producía un desequilibrio en la composición de la microflora, normalizándolo.

La diapositiva nº 338, destaca la preferencia de los fructooligosacáridos frente a otros laxantes. Capta agua en el intestino delgado, lo que incrementa la cantidad de agua que llega al intestino grueso. Aporta alimento para el crecimiento bacteriano, lo que incrementa la masa bacteriana de las heces (representa el 76% del peso de las heces). Las heces pasan a ser más

voluminosas y suaves. El mayor tamaño de las heces y la disminución del Ph por la actividad bacteriana, estimulan el peristaltismo intestinal.

Las ventajas respecto a otros laxantes, se apoyan en que no son irritantes. Su uso prolongado es seguro, sin efectos secundarios. No es adictivo, al contrario de los laxantes tradicionales. Apto para niños, embarazadas, lactantes y diabéticos.

Las dosis para adultos son de 5 a 20 gramos diarios. Para niños mayores de 4 años es de 2,5 a 10 gramos. Se comienza con la dosis más mínima y según respuesta se puede llegar a la dosis máxima diaria.

La diapositiva nº 339, muestra la acción benéfica de los FOS en los desequilibrios de la microflora, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y en las alergias alimentarias.

Los fructooligosacáridos al ser fermentados por las bacterias intestinales beneficiosas, les hacen incrementar su crecimiento, en detrimento de las bacterias potencialmente patógenas como Clostridios, Shigella, Salmonella... (En dos semanas pueden incrementar por 10, el número de bifidobacterias, y por 3 los Lactobacilos.

Se han encontrado niveles inferiores de bacterias beneficiosas en pacientes con Síndrome del Intestino Irritable y con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

En bebés y niños los FOS hacen disminuir el número de bacterias patógenas en heces como E. Coli y Clostridios y reducen los síntomas de flatulencia, diarrea, vómitos y fiebre. Las dosis para adultos son de 5 a 10 gramos, y para los niños mayores, la mitad de dosis.

La diapositiva nº 340. Los FOS son el sustrato de elección para las bifidobacterias. A partir de ellos la flora colónica obtiene Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC) imprescindibles para la nutrición y salud de las células (colonocitos). Su fermentación produce: AGCC (acético, propiónico, butírico) que constituyen la fuente energética principal para los colonocitos. Disminuyen el Ph, aumentando el grado de acidez del medio (ácido láctico). Reduce la proliferación de células de bacterias patógenas (E. Coli, Shigella, Salmonellas...). Favorece la proliferación de las células del colon e intestino delgado. Inhibe el desarrollo tumoral a nivel del colon y recto. Precipitan y eliminan moléculas potencialmente tóxicas. Regulan el tránsito intestinal.

La diapositiva nº 341, recuerda las indicaciones de los FOS: Estreñimiento, irregularidades en el tránsito intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, alergias alimentarias, disbiosis. Incremento de la densidad ósea por mayor absorción de minerales. Disminución de los niveles de colesterol. Disminución de toxinas y prevención del cáncer. Las dosis para el estreñimiento, son de 15 a 20 gramos. Como probiótico las dosis son de 5 gramos. En niños, la mitad de las dosis.

La diapositiva nº 342, presenta otras aplicaciones de los FOS:

- A) **Incremento de Densidad Ósea por mayor absorción de minerales.** La suplementación con FPOS mejora la absorción del calcio, el contenido mineral del hueso y su densidad. Se cree que esto se debe a varios aspectos: 1-Los AG de cadena corta incrementan la solubilidad de los minerales. 2-La mejor integridad intestinal. 3-El incremento de la superficie de la absorción. 4-El incremento de expresión de proteínas de absorción de calcio. 5-La degradación del ácido fítico. 6-Mayor producción de Vitamina K.
- B) **Disminución de los niveles de colesterol:** Reducen la reabsorción del colesterol, incrementan su excreción. También inhiben la síntesis hepática de colesterol mediante ácidos grasos de cadena corta principalmente acetato, propionato y butirato. Aumentan HDL y reducen LDL.
- C) **Disminución de toxinas:** Disminuyen la absorción de sustancias tóxicas como el amoníaco e indol. También disminuyen la biotransformación de sales biliares y de ácidos grasos en productos tóxicos.
- D) **Cáncer:** Los prebióticos pueden disminuir las concentraciones fecales de enzimas mutágenos y sales biliares secundarias que pueden estar implicadas en carcinogénesis de colon.

CAPÍTULO XXVIII

Alimentos Funcionales

Alimentos Tradicionales Optimizados:

Dianas Terapéuticas. Alimentos Transgénicos

Fitoesteroides y Fitoesteroides: Origen

Mecanismos de actuación.

Observaciones clínicas de su uso.

Seguridad en su consumo.

Mantener la inocuidad de los alimentos.

Su adecuado procesamiento y cocinado.

Organometría Funcional: Alimentos equilibradores del Yin-Yang

Su relación con la forma de cocinar

(Diapositivas nº 343 a 368)

ALIMENTOS FUNCIONALES

Alimentos funcionales (AF) son aquellos alimentos que son elaborados no solo por sus características nutricionales sino también para cumplir una función específica como puede ser el mejorar la salud y reducir el riesgo de contraer enfermedades. Para ello se les agregan componentes biológicamente activos, como minerales, vitaminas, ácidos grasos, fibra alimenticia o antioxidantes, etc. A esta operación de añadir nutrientes exógenos se le denomina también **fortificación**. Las autoridades alimentarias y sanitarias de todo el mundo reclaman a los consumidores que el consumo de estos alimentos sea parte de una dieta equilibrada y en ningún caso como un sustituto de la misma (European Commission Community Research, 2000). **A pesar de este crecimiento en la demanda, la comunidad científica mundial se encuentra evaluando la idoneidad para la salud humana del consumo de este tipo de alimentos, sobre todo si se consideran consumos a largo plazo. Este tipo de alimentos es un campo emergente de la ciencia de los alimentos que ve una posibilidad muy amplia de investigación alimentaria.**

Las principales dianas a las que tienen que ir dirigidos los AF son a favorecer el crecimiento, el desarrollo y la diferenciación, el metabolismo intermediario, capacidad antioxidante (Diplock A T, 1998), disminuir riesgo cardiovascular, contrarrestar la toxicidad y carcinogenicidad causada por contaminantes químicos presentes en los alimentos y en el medio ambiente, equilibrar la flora microcolónica y modular la proliferación celular del epitelio intestinal, control del peso corporal, salud ósea, salud inmune y ayudar psicológicamente al individuo, así como la modificación del metabolismo de macronutrientes (Roberfroid MB, 2000) (Ver diapositivas nº 343 y 344).

La diapositiva nº 345, detalla más ampliamente estas dianas:

- Crecimiento, desarrollo y diferenciación: Dieta de gestantes para evitar malformaciones. Leche de lactantes a efectos de suministrar una dieta óptima. Efectos sobre el ciclo celular en tejidos específicos.
- Metabolismo intermediario. Sistema Cardiovascular y Antioxidantes: Reducir el riesgo de Enfermedades Cardiovasculares. Control de la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, obesidad. Regulación de la expresión génica por nutrientes. Estrés oxidativo celular y tisular.
- Metabolismo de Xenobióticos: Modulación por componentes de la dieta. Control de toxicidad y carcinogenicidad por contaminantes alimentarios.
- Sistema Gastrointestinal: Mejora de la microflora colónica. Biodisponibilidad de nutrientes. Promoción de la actividad inmunitaria intestinal. Modulación de la proliferación celular del epitelio intestinal.

- e) Humor y comportamiento: Mejora de las capacidades cognitivas. Modulación del estado psicológico. Aumento de la calidad de vida y de su percepción.

Este tipo de alimentos cubre un amplio espectro de posibilidades que pueden ir desde simples cereales y sus productos, lácteos diversos hasta pasar por alimentos de diseño. Los procedimientos para obtener alimentos funcionales son diversos. **Un alimento puede acabar siendo funcional si durante su procesado se le ha realizado cualquiera de estas operaciones:**

- a) **Eliminación de un componente alimenticio conocido como causante o determinante de una enfermedad.** Ejemplos pueden ser las proteínas alergénicas de ciertos alimentos, la eliminación de la lactosa de ciertos productos lácteos.
- b) **Incremento en la concentración de un componente alimenticio.** Esta operación de fortificación, o añadidura de un componente activo, hace que la dosis diaria del mismo se acerque a las recomendaciones de los organismos reguladores, lo que a la larga redundará en una disminución de riesgos de enfermedad.
- c) **Adición de un componente que no está presente en la mayoría de los alimentos.** No necesariamente debe ser un macronutriente o un micronutriente.
- d) **Reemplazo de macronutrientes,** generalmente para Incrementar la biodisponibilidad o estabilidad de un componente conocido para un efecto funcional o reducir la aparición de enfermedades.
- e) La aplicación de técnicas de mejora genética tradicional o la modificación genética de los organismos de los que se obtiene el alimento (**alimentos transgénicos**) (Ver diapositiva nº 345).

La denominación de transgénico no obstante, es bastante más amplia, e incluye prácticamente todos los alimentos en cuya confección total o parcial, se hayan utilizado técnicas de ingeniería genética. Como ejemplos de estos alimentos podemos citar las semillas de soja de Monsanto, que hace que sean tolerantes a los herbicidas, además los productos de su degradación no son tóxicos para el suelo y la cadena alimentaria; el maíz YieldGard, que posee una versión modificada del gen que codifica para una proteína con propiedades insecticidas, lo que permite que la planta sea resistente a un insecto depredador del maíz; tomates con mayor contenido en flavonoles, antioxidantes que pueden proteger contra las enfermedades cardiovasculares, frenar el envejecimiento celular, ayudar a combatir la inflamación y ralentizar el crecimiento de ciertas células del cáncer. En ratones transgénicos se ha identificado a este respecto una enzima que controla el péptido A beta, que conforma los depósitos extracelulares de las placas amiloides característicos de los enfermos de Alzheimer. Son ratones mutantes programados genéticamente para que no produzcan tal enzima, y de esta forma no se acumule tal proteína en el cerebro. También se han diseñado ratones transgénicos para la investigación y tratamiento de diversas enfermedades, como la prevención de la miocardiopatía de la distrofia muscular de las cinturas de las extremidades (Leyden-Möbius) con medicamentos tipo verapamilo (un antagonista de los canales del calcio que se emplea también como hipotensor y en las arritmias cardíacas). **Después de años de investigación ya resulta posible conseguir que la leche de un animal contenga proteínas originalmente sintetizadas por otras especies incluida la humana. Es necesario para ello conocer el gen que codifica la proteína que se quiere sintetizar. Dicho gen se combina en el laboratorio con la región reguladora del ADN de la especie anfitriona, que es la que da lugar a la síntesis. De este modo se diseña un gen híbrido que se transfiere por microinyección al núcleo de un óvulo bovino recién fecundado. El animal transgénico resultante producirá la proteína humana recombinante.** En España las investigaciones se están llevando a cabo en el Centro Nacional de Biotecnología donde intentan generar animales transgénicos en cuya leche puedan encontrarse proteínas recombinantes que tengan un beneficio terapéutico en humanos. **En esta línea se está trabajando en el Instituto Roslin de Edimburgo para tratar la fibrosis quística y el enfisema pulmonar mediante la producción en la leche de oveja de la proteína alfa 1 antitripsina.** De esta forma se limitará la respuesta de los mastocitos en las mucosas pulmonares. También se está trabajando en este sentido con un equipo de la Universidad de Méjico, para conseguir una aplicación de este sistema para el tratamiento de la fiebre tifoidea.

La diapositiva nº 346, detalla los diferentes tipos de alimentos funcionales en España y los posibles efectos beneficiosos en la salud cardiovascular especialmente. **En nuestro País, se comercializan actualmente alrededor de 200 tipos de alimentos funcionales,** como por ejemplo: zumos a los que se les ha añadido vitaminas, minerales, fibra, etc., cereales con fibra y minerales, o leches enriquecidas con calcio, ácidos grasos omega-3, ácido oleico o vitaminas.

Las leches enriquecidas con ácidos grasos Omegas 3 contribuyen a reducir el riesgo para la enfermedad cardiovascular, el riesgo de ciertos tipos de cáncer y mejoran el desarrollo visual. Pueden reducir los procesos inflamatorios. Enriquecidas con ácido oleico, reducen el colesterol en sangre y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Enriquecidas con ácido fólico previenen malformaciones provocadas por alteraciones en el tubo neural. Con calcio, fósforo, vitamina D, ayudan al desarrollo de los huesos y dientes, previniendo la osteoporosis. Con Vitamina A favorecen la función visual. Las leches infantiles de iniciación y de continuación con ácidos grasos, vitaminas y minerales, ayudan al desarrollo, mejorando el sistema inmunológico de los niños de 0 a 3 años. Los yogures enriquecidos con calcio y vitamina D, ayudan al desarrollo de los huesos, previniendo la osteoporosis. Intervienen en la transmisión nerviosa y los movimientos musculares. Las leches fermentadas con ácidos grasos Omega 3, ácido oleico, reducen el riesgo cardiovascular, mejorando el espectro lipídico, reducen los procesos inflamatorios y el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Con bacterias probióticas específicas, reducen la incidencia y la duración de las diarreas y efectúan una mejora de las microvellosidades intestinales y la flora intestinal. Los zumos enriquecidos con vitaminas y minerales, mejoran la absorción del calcio, previenen la osteoporosis, y aportan hierro. Los cereales fortificados con fibra y minerales, mejoran la salud intestinal, reduciendo el riesgo de cáncer de colon. Aportan hierro. El pan enriquecido con ácido fólico, ayuda a prevenir las malformaciones del tubo neural. Los huevos enriquecidos con Omega 3, reducen el riesgo cardiovascular. Las margarinas enriquecidas con fitosteroles ayudan a reducir el colesterol. La sal yodada facilita la fabricación de las hormonas tiroideas, imprescindibles para un desarrollo físico y psíquico normal.

La diapositiva nº 347, aporta unos ejemplos de estrategias para aumentar la funcionalidad en los alimentos tradicionales: Eliminar un componente como la proteína del gluten de trigo; Incrementar la concentración de los cereales enriqueciéndolos con calcio, vitaminas y minerales. Adicionar un componente como la fibra en el yogur. Sustituir un componente, por ejemplo, las grasas por carbohidratos no solubles. Modificar la biodisponibilidad, aumentando, por ejemplo, la transferrina en la leche. Disminución del colesterol con fitosteroles.

Será previsible en el futuro, el desarrollo de alimentos funcionales que controlen la termogénesis y el peso corporal. (Se sabe que ciertas vitaminas liposolubles, algunos ácidos grasos y también ciertos aminoácidos actúan a través de la leptina, sobre el hipotálamo, y regulan la termogénesis).

De acuerdo a los japoneses los alimentos funcionales se clasifican en 3 categorías: **terpenos, fenoles y lignanos**. No insistiremos en ellos ya que fueron comentados en los alimentos con riqueza en micronutrientes, elementos fitoquímicos y antioxidantes (**Capítulos XIII a XVII**).

FITOSTEROLES Y FITOESTANOLES: ORIGEN

Los esteroides vegetales son compuestos similares al colesterol, pero de origen vegetal. Los esteroides están ampliamente distribuidos en la naturaleza, encontrándose fundamentalmente el colesterol en animales, y en plantas aparece la mezcla de fitosteroides que incluye: β -sitosterol, campesterol y estigmasterol, como principales fitosteroides (FER). **El hombre no es capaz de sintetizarlos, solamente se encuentran presentes en el organismo como consecuencia de su ingestión en la dieta** (De Jong et al, 2003). Estos compuestos son constituyentes tanto de las plantas comestibles como ornamentales, incluidas las hierbas, arbustos y árboles, **habiéndose descrito más de 250 tipos diferentes, incluidos los fitoestanoles (FEN)** (Palou A et al, 2007; Mata P, 2008). **Los FER se encuentran de forma natural en pequeñas cantidades en muchas frutas, verduras, frutos secos, semillas, leguminosas, aceites naturales vegetales y otras fuentes vegetales y son componentes esenciales de las membranas celulares vegetales** (Jones PJ et al, 2009). **Los moluscos (ostras, 264 mg/100 g), los crustáceos (langosta, 137 mg/100 g) y la yema de huevo (95 mg/100 g) son las fuentes no vegetales más importantes de FER** (Phillips KM et al, 2012). Los FEN, formas saturadas de los esteroides, se encuentran en cantidades todavía más pequeñas en muchas de las mismas fuentes pero se producen para uso comercial mediante la hidrogenación de los esteroides vegetales.

Las personas que siguen una dieta típicamente occidental consumen unos 20-50 mg de estanoles y 150-400 mg de esteroides al día. A estos niveles tan reducidos, estos elementos no tienen un efecto significativo desde el punto de vista clínico sobre la absorción del colesterol. Los esteroides son esteroides con 27 a 29 átomos de carbono. Pertenecen a la fami-

lia de los triterpenos, siendo su núcleo el ciclopentano-perhidrofenantreno (**Ver diapositiva nº 148**). Su estructura química deriva del ciclopentano-perhidrofenantreno o esterano, una molécula de 17 carbonos formada por tres anillos hexagonales y uno pentagonal. Dentro de este grupo destaca en el colesterol, que tiene un anillo terpénico con un hidroxilo en el carbono 3, un doble enlace en el carbono 5 y una cadena lateral ramificada. Aunque esta estructura se mantiene en los esteroides vegetales, siendo similar, la diferencia con el colesterol radica en la cadena lateral donde aparecen grupos etilo y metilo en el carbono 24 que hace a los fitosteroides más apolares en comparación con el colesterol... y está es una diferencia fundamental para su comportamiento en el organismo (**Ver diapositiva nº 348**). **Además, el fitosterol es en realidad una mezcla de composición variable de tres componentes: sitoesterol en un 64%, campesterol con un 30% y estigmaesterol con un 5%.** Existen grandes diferencias en la cantidad y tipo de consumo de alimentos vegetales en todo el mundo. La ingesta de FER varía entre 160 mg/día en Gran Bretaña y 375 mg/día en Japón, alcanzando hasta 600 mg/día en poblaciones que siguen dietas vegetarianas (Nair PP et al, 1984). La ingesta de FEN es de aproximadamente 50 mg/día (Thompson GR et al, 2005). **Los niveles de esteroides y estanoles presentes en frutas, verduras, frutos secos, aceites, etc., son (entre 0,2 y 1,2 gramos por cada 100 g de alimento).**

Las diapositivas nº 349, 350 y 351, recogen las concentraciones de esteroides y estanoles (mg/100 g), en aceites y grasas, frutos y semillas, cereales y legumbres, frutas y otros vegetales. En todos los casos, no son suficientes para lograr un efecto significativo para reducir los niveles altos de colesterol, por lo que es necesario adicionarlos exógenamente por la industria, existiendo ya en el mercado varios alimentos funcionales enriquecidos con esteroides, como leches fermentadas, margarinas..., comprimidos, destinados a pacientes con discretos-moderados niveles altos de colesterol total y LDL como "monoterapia" aunque también pueden asociarse a fármacos hipolipemiantes ante elevaciones más severas. En todo caso, no es aconsejable consumir más de tres gramos diarios. Además, no se recomienda su consumo a mujeres durante el embarazo y lactancia, ni a menores de 5 años. Además, es absolutamente recomendable que la ingesta de esteroides y estanoles se haga conjuntamente con una dieta saludable rica en frutas y verduras, para compensar una presunta dificultad de absorción de carotenoides a estas dosis de fitosteroides.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables de la mayoría de muertes en los países desarrollados, así como en aquellos en vías de desarrollo. Las concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol LDL son un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. A pesar de las diversas recomendaciones internacionales sobre el manejo de la hipercolesterolemia, el porcentaje de pacientes con cLDL superior a sus objetivos terapéuticos según su riesgo cardiovascular global es alto, por lo que es necesario utilizar todas las estrategias terapéuticas disponibles (Merino J et al, 2014). La Organización Mundial de la Salud estima que en el año 2030, hasta 23,6 millones de personas, un 36% más con respecto al 2008, morirán como consecuencia de ECV (World Health Organization report, 2011). **Estos datos están estrechamente ligados al aumento de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, el síndrome metabólico (SM) y la diabetes, agentes causales de la arteriosclerosis prematura y la ECV** (Despres JP et al, 2006). Estudios recientes sobre el riesgo cardiovascular a lo largo de toda la vida muestran que los individuos con un óptimo perfil de riesgo, con buen control de la presión arterial y del colesterol, no fumadores y no diabéticos tienen menos eventos cardiovasculares en comparación con aquellos que tienen 2 o más de los factores mencionados (Berry JD et al, 2012).

Además, de los 9 factores de riesgo cardiovascular definidos en el estudio INTERHEART, a la dislipidemia le correspondió la principal contribución al riesgo poblacional para el desarrollo de infarto agudo de miocardio (Yusuf S et al, 2004). De hecho, está ampliamente estudiado que la reducción en las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL mediante cambios sobre el estilo de vida o agentes farmacológicos, repercute de forma significativa en la disminución de la morbilidad cardiovascular. A partir de los datos epidemiológicos, se calcula que la reducción del 10% del colesterol LDL conllevaría a lo largo de la vida una disminución del 20% del riesgo de cardiopatía coronaria (Baigent C et al, 2005; Ference BA et al, 2012).

Mecanismo de acción de los Fitosteroides y Fitoestanoles

Los esteroides y estanoles vegetales compiten con el colesterol dietético en los intestinos. Al ser consumidos, reducen la absorción de este compuesto graso en el intestino y por eso, ayu-

dan a reducir el colesterol en el organismo (Howard BV et al, 1997; Moghadasian MH et al, 2000; Quilez J et al, 2003).

Los fitosteroles, además de este efecto hipocolesterolemiante, tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, anti tumorales, bactericidas y fungicidas. El mecanismo de acción mediante el cual los FER/FEN disminuyen las concentraciones de cLDL se conoce de forma parcial. Se ha demostrado que los FER reducen la absorción del colesterol, tanto el que proviene de la dieta como el biliar. En consecuencia, no sólo son eficaces sobre el colesterol exógeno sino también sobre el endógeno, de forma que los fitosteroles dificultan que el intestino absorba el colesterol y, por ello, pasa menos colesterol a la circulación sanguínea, generándose menos cLDL. El mecanismo implicado para su acción hipocolesteremiante parece ser el desplazamiento del colesterol de las micelas a nivel intestinal, hecho que altera la solubilidad intestinal de colesterol y disminuye la hidrólisis de los ésteres de colesterol en el intestino delgado. Por otra parte, un menor número de moléculas de colesterol serán ofrecidas al enterocito para su absorción (Ling WH et al, 1995). Se ha descrito que la absorción de colesterol se regula mediante el balance entre el flujo de entrada y el flujo de salida de colesterol a nivel del enterocito. La absorción de colesterol por las células de la mucosa intestinal está mediada por la proteína Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1), que puede ser parcialmente inhibida por los FER/FEN (Yamanashi Y et al, 2007). El flujo de salida de colesterol del enterocito está mediado por las proteínas ABCG5 y ABCG8, estimuladas por la presencia de esteroides y estanoles en el enterocito (Wang N et al, 2001). Los estudios in vitro muestran que la esterificación mediada por la proteína de ACAT, es también necesaria para incorporar el colesterol a los quilomicrones y completar su absorción, pero es menos eficiente para los FER, lo que provoca que sean excretados de nuevo a la luz intestinal (Plat J et al, 2005). **(Ver diapositivas nº 352, 353 y 354).**

La ingesta de FER necesaria para disminuir las concentraciones de cLDL oscila entre 1 y 3 g/día, muy por encima de la ingesta habitual de 200-400 mg/día. Los datos clínicos acumulados concuerdan entre sí, y muestran que este consumo diario de esteroides o estanoles vegetales en forma libre combinados con una dieta sana puede reducir el nivel sanguíneo de colesterol LDL entre un 5 y un 15%, sin modificar de forma significativa los niveles de colesterol HDL ni de triglicéridos, sin embargo, con cantidades superiores a los 3 g no se obtiene una reducción mayor. Un nuevo reglamento de la Comisión Europea ha aumentado los beneficios de la ingesta de esteroides vegetales en la reducción del colesterol en pacientes con hipercolesterolemia moderada, que pasa del 7-10% al 10-12,5% tras un aumento de la dosis a 2,5-3 gramos diarios. **La reducción de LDL, en el caso de los estanoles, puede llegar hasta 17-18%, de manera dosis dependiente, es decir, aumentando la dosis/día se aumenta la reducción hasta 17%, donde hace “efecto meseta” se “aplana” la curva y no se reduce más.**

Es preciso recordar que la administración de esteroides o estanoles siguen manteniendo su efecto de descenso adicional de los niveles de cLDL cuando se administran junto a tratamientos farmacológicos hipolipemiantes, como las estatinas. Los esteroides vegetales inhiben parcialmente la absorción del colesterol, y esta disminución de la absorción intestinal del colesterol combinada con la depleción de la reserva de colesterol hepático que producen también, estimulan la expresión hepática de los receptores a las LDL, favoreciendo la captura hepática de las LDL circulantes, contribuyendo a reducir el nivel en sangre de colesterol LDL. **La acción de los esteroides también puede producir una disminución de la absorción intestinal de algunas vitaminas liposolubles de la familia de los carotenos (principalmente del β -caroteno), que puede compensarse aumentando el consumo de frutas y verduras ricas en carotenoides.**

Las diapositivas nº 355 a 360, sintetizan lo dicho: Con el consumo de esteroides se mejora la relación cLDL/cHDL, disminuyendo el cociente. La diapositiva nº 356 muestra el beneficio del descenso del cLDL, parece ser más evidente en individuos de más de 50 años. La diapositiva 357, recuerda que las cantidades de esteroides vegetales que consumimos, aun en vegetarianos, tiene poco efecto sobre las concentraciones de colesterol (De Vries et al, 1997). En esta misma publicación, este autor refiere que las encuestas alimentarias llevadas a cabo en la década de 1960 mostraron que las fuentes más importantes de grasas saturadas eran la mantequilla en Finlandia, la margarina dura en los Países Bajos y la manteca de cerdo en Eslovenia (Croacia). El aporte de 1,5 a 3 g de esteroides vegetales al día puede reducir el colesterol un 10-15%, en un plazo de 3 semanas, lo que reduce en un 25% el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular (Ikeda I, Sugano M, 1998). La diapositiva nº 358, proporciona

según edades la reducción del riesgo de enfermedad coronaria por el consumo de esteroides: Una reducción del 10% del nivel de colesterol total produce en varones de 40 años, una reducción del 50% de riesgo; en hombre de 50, un 40%; en varones de 60 años una reducción del 30%, y de 70 años, un 20%. **La diapositiva nº 359**, cita las conclusiones de como la reducción del nivel de colesterol con fitosteroides es observada tanto en individuos con colesterol muy elevado como en personas con un nivel de colesterol medio o moderado. **En pacientes con hipercolesterolemia moderada, el consumo de fitosteroides y el seguimiento del consejo dietético puede condicionar una reducción adicional en el LDL-colesterol del 10-15%, y como consecuencia, para algunos pacientes, el uso de fármacos hipocolesteremiantes podría ser evitado o su dosis disminuida.**

La diapositiva nº 360, expone las conclusiones de un estudio realizado en 46 individuos con aumento de colesterol, en tratamiento con esteroides, y que tomaron además 5 raciones de frutas y verduras al día, sin que se evidenciasen alteraciones plasmáticas de carotenoides, consiguiendo una reducción del colesterol LDL de un 7,7% (Noakes et al, 2001).

Observaciones clínicas de su uso

Los alimentos con esteroides o estanoles vegetales añadidos son útiles en las personas con niveles altos de colesterol y están especialmente indicados en aquellas con riesgo cardiovascular global intermedio o bajo y cifras de colesterol elevadas pero que no precisen acciones farmacológicas. **Además, aquellos pacientes que reciben tratamiento farmacológico y que no alcanzan los objetivos terapéuticos de cLDL, o con intolerancia a estatinas, también se pueden beneficiar del efecto aditivo hipocolesteremiante de los FER.** A estos efectos, los datos disponibles de observaciones clínicas indican que después de la suplementación con FER a dosis de 1,5 a 2 g/día se reducen los niveles de triglicéridos entre un 6 y un 20% sin un efecto significativo sobre el cHDL (Plat J et al, 2009; Sialvera TE et al, 2012; Demonty I et al, 2013). En un metaanálisis se observó una reducción moderada de los triglicéridos plasmáticos del 6 y del 4% en aquellos individuos con un consumo de 1,6 a 2,5 g/día de esteroides o de 2 g/día de estanoles, respectivamente (Naumann E et al, 2008; Demonty I et al, 2013). En sujetos con Síndrome Metabólico e Hipertrigliceridemia moderada, el consumo de estanoles vegetales redujo la producción hepática de partículas VLDL de gran y mediano tamaño (Plat J et al, 2009). Otros estudios documentan una reducción en las partículas de LDL pequeñas y densas en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) o Síndrome Metabólico después del consumo de FER/FEN (Gylling H et al, 1994; Sialvera TE et al, 2014). **Los datos de un metaanálisis de 8 ensayos controlados y aleatorizados que incluyeron a más de 300 pacientes hipercolesterolémicos tratados con estatinas concluyeron que la adición de FER/FEN en dosis de 1,7 a 6 g/día redujo de forma significativa el colesterol total (14 mg/dl) y el cLDL (13 mg/dl) en comparación con el uso de estatinas sin suplemento** (Scholle JM et al, 2009). **La reducción en el cLDL observada en estos estudios es superior a la del 6% obtenido al doblar la dosis de estatina** (Blair SN et al, 2000; Neil HA et al, 2001; Simons LA et al, 2002; Castro Cabezas M et al, 2006). Por tanto, la adición de FER a estatinas en aquellos individuos que no llegan a objetivos terapéuticos sería una estrategia eficaz para mejorar sus concentraciones de colesterol (Merino J et al, 2014). En otro estudio donde se utilizó una triple terapia: estatinas, resinas de intercambio catiónico y estanoles secuencialmente durante 7 meses a pacientes afectos de hipercolesterolemia (simvastatina 20 mg/día, colestiramina 8 g/día y margarina de éster de estanol, 2,25 g/día), se compararon resultados después de cada terapia secuencial y después de haber llegado al triple tratamiento asociado: La simvastatina redujo el LDL-C en un 39% ($p < 0,001$), y la margarina éster de estanol adicional por más del 13% ($p < 0,05$). El triple tratamiento condujo a la reducción del 67% respecto al valor basal ($p < 0,001$) del colesterol LDL, aumentando también el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en un 15% significativamente (Gylling H et al, 2002). En otro estudio combinado se administró a niños y adolescentes con hipercolesterolemia una mezcla de esteroides vegetales (1,3 g/día), aceite de pescado (1 g/día) y vitaminas del grupo B (vitamina B12: 50 mgr/día), (Vitamina B6: 2,5 mg/día), (ácido fólico: 800 mg/día) y coenzima Q10 (3 mgr/día) en los niveles de cuatro factores independientes de riesgo de las enfermedades cardiovasculares: LDL-colesterol, los triglicéridos, la proteína C reactiva y homocisteína; se obtuvieron resultados analíticos al inicio del estudio, la semana 8 y 16: el colesterol total en suero, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, subfracciones de LDL-2, IDL-1, IDL-2 y de homocisteína en plasma niveles se redujeron significativamente en el extremo del período de intervención ($p < 0,05$). Los niveles de triglicéridos disminuyeron en un 17,6%, aun-

que no alcanzaron significación. No hubo cambios significativos en proteínas de alta sensibilidad C reactiva, el colesterol HDL y la apolipoproteína A-1. No hubo cambios significativos en los niveles de plasma γ -tocoferol, β -caroteno y retinol, excepto para la reducción de los niveles de α -tocoferol. Los niveles plasmáticos de ácidos grasos n-3 aumentaron significativamente (Garaiova et al, 2013). En un estudio ciego, aleatorizado se investigó el efecto de estanoles vegetales aplicados a margarinas, en pacientes que ya estaban tomando medicamentos para reducir los lípidos en dosis máximas, no alcanzando su objetivo de descender los niveles de lípidos. En el grupo del estanol vegetal, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad disminuyó significativamente en un 15,6% en comparación con una reducción de sólo el 7,7% en el grupo control que tomaba solo estatinas. No se observó en ningún grupo un descenso de los triglicéridos (Castro Cabezas M et al, 2006).

Además de su acción normolipémica, los fitosteroles desarrollan otras diversas funciones en la salud humana, por lo que se han empleado en el tratamiento de diferentes enfermedades como nutraceutico en aditivos de alimentos funcionales y en la industria farmacéutica, para la síntesis de principios activos esteroidales, tales como hormonas corticoides, anticonceptivos, cosméticos como humectante, regenerador y estimulador de células de la epidermis (Hung LI BR et al, 2005).

Se ha descrito que los fitosteroles bloquean el desarrollo de tumores en el colon, en las glándulas mamarias y la próstata. Los fitosteroles poseen funciones muy importantes entre las cuales se destacan su semejanza estructural y funcional con el colesterol respecto a la estabilización de las membranas celulares (colesterol en animales, fitosteroles en plantas) (Kevin BH et al, 2001) y su propiedad como reductores de colesterol.

Varios informes han aparecido en la literatura médica indicando que los fitosteroles tienen alguna actividad inmunológica como se destaca en modelos animales de inflamación o incluso en el in-vitro y en modelos in vivo de cáncer de colon y cáncer de mama (Bruce J Grat-tan Jr, 2013). La actividad inmunomoduladora directa sobre los linfocitos humanos se ha demostrado y el mecanismo de acción de las células del cáncer se ha dilucidado. Se han realizado numerosas investigaciones en cuanto a la inhibición que realizan los fitosteroles, sobre la producción de IL-6 y el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α). **Estos hallazgos han sido acompañados por estudios epidemiológicos que correlacionan la reducción del riesgo de numerosas enfermedades y la ingesta dietética de fitosteroles.** El uso de los fitosteroles como terapias de apoyo en ciertas condiciones crónicas se ha realizado bajo condiciones de ensayos clínicos (Bouic Patrick JD, 2001). Existen una serie de enfermedades causadas por altos niveles de estas citocinas, relacionadas con el daño en los tejidos, incluyendo reuma y artritis, entre otros (Patrick JDB et al, 1999). **Se han realizado estudios preliminares en cuanto al uso de los fitosteroles en el tratamiento del SIDA** (Lyn Patrick ND, 1999; WHO Report, AIDS Epidemic Update, 2002) **y del cáncer de colon, próstata y mama** (Mahoney JE, 1995; Atif BA et al, 2000; Ju YH et al, 2004; Hung LI BR et al, 2005), **así como investigaciones acerca de su uso en lesiones cervicales producidas por el virus del papiloma, en el control de la rinitis crónica y la sinusitis; en la hepatitis C y como anti-ulceroso** (Lyn Patrick ND, 1999; Hung LI BR et al, 2005). Un estudio in vitro, realizado sobre una población de células tumorales de cáncer de colon humano HY116, demostró que el B-sitosterol resultó en una inhibición del crecimiento dependiente de la dosis junto con las características morfológicas características de la apoptosis y con el aumento de una población de células sub-G1 (Yung Hyun Choi et al, 2003). **Los fitosteroles pueden afectar el metabolismo de la testosterona en los hombres a través de sus interacciones con la enzima 5-alfa-reductasa, inhibiéndola** (Mahoney JE, et al, 1995). Aunque los modelos animales muestran que un alto consumo de fitosteroles reduce los niveles de testosterona en suero, los ensayos en humanos no han demostrado tales efectos. Estudios en ratas, inducida la hiperplasia prostática por inyecciones de sulpiride que inducen hiperprolactinemia, y administrándoles a unas testosterona y a otras un implante con dihidrotestosterona, se les administró un extracto lipidoesterólico de *Serenoa Repens* y finisteride, a efectos de comparación. Se observó como el extracto lipidoesterólico fue capaz de inhibir no solo el efecto de los andrógenos sobre el crecimiento de próstata similar el finisteride, sino también el efecto trófico de la prolactina en la hiperplasia (Van Coppenolle F et al, 2000).

Los hombres que consumen una dieta baja en grasas, alta en fibra que contiene altas cantidades de productos vegetales tienen un riesgo menor de cáncer de próstata que los hombres que consumen una dieta occidental. Una de las principales diferencias entre estas dos dietas es el tipo de grasa de la dieta, incluyendo esteroides dietéticos. A este respecto, se rea-

lizó un estudio in vitro aplicando β -sitosterol (SIT) entregados por un vehículo de ciclodextrina o colesterol a una línea tumoral de células de neoplasia de cancer de próstata (LNCaP). Se compararon para el efecto sobre el crecimiento de estas células, la diferenciación, la apoptosis y los intermedios del ciclo de la esfingomielina. Los investigadores encontraron que en comparación con el colesterol, SIT redujo el crecimiento en un 24% e indujo la apoptosis. Los resultados sugieren que la disminución del número de células tumorales y el aumento de la apoptosis asociada con el tratamiento SIT están mediados por la activación del ciclo de la esfingomielina (Von Holtz Rebeca L, 1998). **Los fitosteroles tienen un efecto protector en la carcinogénesis de colon.** Mendilaharsu M et al, 1998, realizaron un estudio para valorar si los esteroides pudieran tener un papel protector en la carcinogénesis pulmonar. El estudio se llevó a cabo en Montevideo, Uruguay, en los años 1993-1996, e incluyó 463 casos de cáncer de pulmón y 465 controles hospitalizados. La ingesta total de esteroles de plantas se asoció con una reducción del riesgo del 50% al contrastar el cuartil exposición superior con la inferior, después de controlar para los principales factores de confusión, incluyendo el consumo de tabaco y la ingesta total de energía. Este efecto protector fue especialmente evidente en el adenocarcinoma de pulmón (OR 0,29; IC del 95%: 0,14-0,63). **Por lo tanto, la ingesta de esteroles de plantas parece ser una variable importante en la carcinogénesis pulmonar.** En 1997-1999, 120 casos incidentes y verificados histológicamente de cáncer de estómago fueron emparejados por edad, sexo, residencia, y el estado urbano/rural con 360 controles para estudiar el papel de la dieta en el cáncer gástrico en Uruguay. **Los investigadores se centraron en el papel de los esteroides vegetales (beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol y esteroides de plantas en total) después de controlar los principales factores de confusión.** Encontraron que el total de los fitosteroides se asoció con una fuerte relación inversa con el cáncer de estómago. La asociación del alfa-caroteno también se asoció inversamente con el riesgo de cáncer gástrico. Llegan a la conclusión que la atenuación en el riesgo de cáncer gástrico asociado con la ingesta de frutas y verduras es debida en su mayor parte a la alta ingesta de constitutivos de estos vegetales (De Stefani E et al, 2000).

Seguridad en su consumo

Existía la preocupación sobre los posibles efectos negativos sobre la absorción de vitaminas liposolubles, el riesgo de cáncer y el posible aumento de la ECV debido al incremento en las concentraciones de esteroides circulantes. Aunque la metodología de los estudios pos lanzamiento no permitía responder a la pregunta de si los alimentos con esteroides o estanoles vegetales añadidos causaban efectos negativos para la salud a largo plazo, no se han observado efectos nocivos (Lea LJ et al, 2006; EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, 2012). Así mismo, los estudios realizados no han mostrado ningún efecto clínico desfavorable, en particular respecto a trastornos oncológicos o cardiovasculares (Mendilaharsu M et al, 1998; De Stefani E et al, 2000). Una observación repetida en algunos estudios de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales en dosis de 2-3 g, durante periodos de uno a doce meses, es la modesta supresión de las concentraciones de carotenoides en plasma (10%), especialmente beta-caroteno, alfa-caroteno y licopeno debido a la inhibición parcial de su absorción intestinal (Noakes M et al, 2002). Sin embargo para otros autores, el aumento en el consumo de frutas y verduras puede compensar esta disminución en la absorción de carotenoides (Tuomilehto J et al, 2009). De hecho, puede evitarse llevando una dieta que comprenda las cinco raciones recomendadas de frutas y verduras con un elevado contenido de carotenoides (por ejemplo, frutas y verduras de color verde oscuro, amarillo y naranja). A este respecto, El Comité Científico de la Alimentación Humana acordó que es preferible no superar esta cantidad, dado que tampoco por encima de los tres gramos disminuyen más los niveles de colesterol (European Commission, 2002). Por consiguiente, la Comisión Europea autorizó la utilización de esteroides y estanoles vegetales en la elaboración de una serie de alimentos como, por ejemplo, las margarinas amarillas, los aliños para ensaladas, la leche, las leches fermentadas, los yogures y el queso, las bebidas de soja y las salsas picantes, siempre y cuando éstos se presenten en porciones que contengan cada una un máximo de 3 g (si se consume una porción al día) o 1 g (si se consumen tres porciones al día). Y aunque no existen efectos adversos en los fitoesteroides añadidos hasta esa cantidad de 3 gramos aprobada por la comisión, no se recomienda la ingesta de alimentos funcionales ni a menores de 5 años ni a embarazadas (De Jong et al, 2003).

La diapositiva nº 361, expresa la síntesis de la publicación de Katan MB et al, 2003, respecto a lo ya comentado de la seguridad de los esteroides/estanoles. Recoge el resumen de 41 metaanálisis ensayos y las deliberaciones de 32 expertos respecto a la eficacia y seguridad de los esteroides u estanoles. **Puntualizamos algunos de sus aspectos:** “1) La ingesta de 2 g/diarios de esteroides/estanoles reduce las lipoproteínas de baja densidad en un 10%; un mayor consumo añade poco. 2) Los efectos son acumulativos con la dieta o drogas, de tal forma que comer alimentos bajos en grasas saturadas y colesterol y con alto contenido de estanoles o esteroides pueden reducir el colesterol LDL en un 20%. 3) La adición de esteroides o estanoles a estatinas es más eficaz que la duplicación de la dosis de estatina. 4) Un meta-análisis de 10 a 15 por ensayos de vitamina mostró que los niveles plasmáticos de vitaminas A y D no se ven afectados por los estanoles o esteroides. Tanto el Alfa caroteno, el licopeno, y los niveles de vitamina E se mantuvieron estables en relación con su molécula portadora, LDL. Los niveles de beta caroteno disminuyeron ligeramente sin resultados adversos para la salud. 5) En vista del notable aumento de la aterosclerosis en pacientes con fitoesteroemia homocigotos, se valoró este riesgo por el consumo de fitoesteroides/estanoles. Este riesgo se cree que es en gran medida hipotético, y cualquier aumento debido al pequeño aumento de los esteroides vegetales de plasma puede ser más que compensado por la disminución de LDL en plasma. 6) No hay datos suficientes para sugerir que los estanoles o esteroides prevengan o promuevan la carcinogénesis de colon. 7) **La evidencia actual es suficiente para promover el uso de esteroides y estanoles para bajar los niveles de colesterol LDL en personas con mayor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria**”.

En definitiva, la seguridad de los esteroides y estanoles vegetales se ha confirmado gracias a un programa exhaustivo de evaluación (y la inclusión de los esteroides vegetales en la categoría de alimento nuevo) y a una experiencia de uso seguro desde 1999 en varios países europeos (Law M, 2000; Katan MB et al, 2003).

MANTENER LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS

Los alimentos insalubres están relacionados con la muerte de unos dos millones de personas al año, en su mayoría niños. El contenido en bacterias, virus, parásitos o sustancias químicas nocivas, causan más de 200 enfermedades que van desde la diarrea hasta el cáncer. La OMS, en 2015, en el Día Mundial de la Salud, decidió aprovechar este día para incidir en la necesidad de fomentar medidas destinadas a mejorar la inocuidad de los alimentos a lo largo de toda la cadena, desde la producción hasta su consumo.

(<http://www.who.int/campaigns/world-healhythday/2015/event/es>)

Señala cinco claves para mantener esta inocuidad: a) Mantener la limpieza, b) Separar alimentos crudos y cocinados, c) Cocinar los alimentos completamente, d) Mantener los alimentos a temperaturas seguras, e) Usar agua y materias primas inocuas. Efectuaremos comentarios sobre estas medidas, incidiendo en los aspectos del adecuado procesamiento y cocinado de los alimentos desde el punto de vista de la Nutrición y la Salud, así como en aspectos relacionados con la Medicina Tradicional China conexas con la Homotoxicología (Medicina Biológica-Integrativa) a través de la Organometría funcional (Electroacupuntura de Voll).

Su adecuado procesamiento y cocinado

A consecuencia de la prisa debido a las exigencias laborales mucha gente utiliza técnicas de cocinado rápidas, técnicas culinarias erróneas que llevan consigo desproveer a los alimentos de sus nutrientes: Se desecha el agua de cocción donde se encuentran. Estas técnicas de cocción rápida elevan la temperatura de los alimentos de forma brusca con la consecuente pérdida o degradación de los nutrientes. Las dietas hipocalóricas, reducen fuentes de nutrientes, recurriendo además a estas técnicas culinarias equivocadas. Una inadecuada conservación de los alimentos genera también un deterioro en la composición nutricional del alimento, disminuyendo la riqueza de nutrientes. Una mala práctica en el consumo se suma en ocasiones, de tal manera que se abusa de alimentos manipulados tecnológicamente, que incorporan componentes indeseables para su conservación, como reseñaremos en el capítulo siguiente al comentar la llamada “Dieta basura”.

A este abuso de métodos y técnicas culinarias poco saludables se suma el aumento industrial de alimentos precocinados, comidas preparadas, congelados, frituras..., lo cual puede

llevar a un deterioro nutricional. Todo ello se suma además a un empobrecimiento nutritivo de los alimentos de origen vegetal y animal por el abuso de la producción a gran escala, un empobrecimiento del suelo de cultivo por la sobreexplotación con lo que existe un déficit de micronutrientes, abuso de abonos químicos que hacen bajar el contenido en proteínas, desequilibrando a ciertos minerales como el potasio que se incrementa notablemente, favoreciéndose también la retención en agua, acúmulo de pesticidas, disminución de la variedad de alimentos vegetales por cuestiones de rentabilidad productiva, ingestión de antinutrientes, sustancias que provocan un aumento de la necesidad de nutrientes porque interfieren en su absorción produciendo un déficit nutricional, degradación de los alimentos por cuestiones de almacenaje o por recolección en etapa de premaduración, refinamiento industrial de los alimentos, reenvasados frecuentes con recalentamientos, uso de una forma excesiva de aditivos estabilizantes, emulsionantes, colorantes. Los cambios en los procesos productivos en la ganadería por la producción a gran escala (piensos aditivados, cría intensiva, stress animal...) completan este círculo vicioso. **Todo lo expuesto lleva consigo a un deterioro del alimento con pérdida de nutrientes que debilitan una correcta nutrición, por lo que en determinados grupos especiales como embarazadas, infancia en crecimiento, deporte... pueden requerirse suplementos vitamínicos y minerales.**

Abordamos seguidamente algunos aspectos: La clave correcta es mezclar alimentos crudos y cocinados. Deben consumirse verduras y hortalizas crudas a diario, sin embargo no tienen por qué ser crudos todos los ingredientes que componen la ensalada. En una misma ensalada, por ejemplo, se pueden variar alimentos crudos y cocinados de modo que los ingredientes calientes hagan de la ensalada un plato más apetecible. Después de siete días en la nevera algunas verduras como el brócoli, las coles de Bruselas y los puerros pueden perder entre el 30 y el 40% de su acción antioxidante. **Se produce una mayor pérdida de nutrientes cuando el alimento se conserva fresco en el frigorífico que si se cocina y se congela después.** La conservación es eficaz, pero únicamente para un día, ya que las verduras solo pierden de esta manera entre un 0,3 y un 0,8%, a excepción de los pepinos y calabacines que pierden entre el 24 y el 34% de su capacidad antioxidante desde el primer día (Antonia Murcia A et al, 2009). Aunque los fabricantes añadan frecuentemente antioxidantes como la vitamina C y el ácido cítrico para mejorar su conservación, algunas verduras, como el apio, pierden hasta el 100% de su capacidad antioxidante cuando se guardan en conserva. La remolacha pierde el 64%, los guisantes el 46%, las espinacas el 32%, las acelgas y las alubias el 29%, los espárragos el 25% y las judías verdes el 13%. El ajo pierde el 60%. **En consecuencia, la conserva es la peor forma de consumir verduras** (al menos en lo que se requiere a sus propiedades antioxidantes). Y da lo mismo que estén en conserva 1 día que meses, porque todo el poder antioxidante que tenían que perder lo pierden desde el primer día (Varela Moreiras G et al, 2010).

Respecto a la forma de cocinado, para algunos, y en contra de otras opiniones, como Bastida S y Sánchez Muniz F, del Departamento de Nutrición de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, **la fritura disminuye el daño térmico sobre los alimentos en comparación con el uso de otras técnicas culinarias convencionales, debido a la reducida duración del proceso. La fritura no afecta prácticamente al contenido proteico, mineral e hidrocarbonado a diferencia de otras preparaciones culinarias como la cocción en agua o al vapor sobre todo si ésta es prolongada y a una temperatura superior a los 120 grados centígrados (reducciones entre el 2 y el 50%).** La fritura no obstante, no debe efectuarse a temperaturas del aceite superiores a 170 grados centígrados. Cuando se cocina en horno, las altas temperaturas hacen que se forme acrilamida, sustancia blanca, inodora y cristalina, declarada como carcinógena, y que también se encuentra en el humo del tabaco. Por ello, es conveniente rociar la comida con agua o caldo para favorecer la evaporación de esta sustancia. A este respecto, conviene también hervir siempre las patatas antes de freírlas o asarlas al horno, aumentando así la cantidad de agua presente en su interior. Y desde luego, procurar no comer las partes quemadas de pan, pizza y patatas, pues es ahí donde se concentran los niveles más altos de acrilamida.

La plancha, es para algunos nutricionistas, una de las formas recomendables de cocinar, evitando la pérdida de propiedades y nutrientes sin apenas aceites ni humos. Otros consejos acerca de su correcto uso pueden darse, como tener siempre la plancha bien limpia para evitar que se quemen restos anteriores de alimentos y que la comida sepa a otros alimentos. **Cuidar la intensidad del fuego. Los alimentos más duros o más gruesos conviene cocinarlos a fuego más bajo o lento para que se hagan también por dentro. En cambio los alimentos más finos o suaves hay que hacerlos con un fuego más alto o vivo para que queden con un sabor**

casi a parrilla. Es muy recomendable que, mientras se cocine el alimento, éste no se pinche o se corte, ya que podríamos perder el jugo que contenga y quede muy seco. Añadir la sal en el último momento permitirá que el plato esté más jugoso. Para limpiarla es fundamental que se haya enfriado.

La diapositiva nº 362, nos introduce en la relación que guardan los alimentos con la Medicina Tradicional China (equilibradores del Yin y del Yang) y La Homotoxicología de Reckeweg (Tabla de la Homotoxicosis), así como al diagnóstico de este análisis relacional efectuado por la Organometría funcional (Electroacupuntura de Voll). Antes de comentar estas relaciones, es preciso recordar algunas nociones de Homotoxicología y Organometría funcional, y conceptos del Yin-Yang con su relación con los cinco elementos de la Medicina Tradicional China.

Es en la llamada **tabla de la Homotoxicosis de Reckeweg** donde se reflejan las fases de la enfermedad y/o el intento que el organismo hace en cada fase para desembarazarse de las homotoxinas responsables de ésta. En caso de la **homeopatía** descrita por Hahnemann, se manejan sobre todo diluciones altas, mientras que en el caso de la **homotoxicología** se emplean sobre todo diluciones bajas donde todavía hay materia, por debajo de la D12, produciéndose el llamado fenómeno de la **asistencia inmunológica** que consigue modular el proceso inflamatorio (**Ver Capítulo VI**). Son seis fases progresivas que marcan los intentos del organismo de desembarazarse de la homotoxinemia (en su sentido más general, las homotoxinas pueden ser bacterianas, tóxicas, iatrogénicas, radiaciones...), de tal manera que si las homotoxinas se eliminan ya sea por la excreción o en el “horno” de la inflamación, ya no se depositan en los tejidos, impregnándolos y haciéndolos degenerar y favorecer así las mutaciones que llevan a la desdiferenciación, al cáncer.

1. La **fase de excreción** representa al estado de eliminación fisiológica de los productos de desecho que produce el organismo para su correcto funcionamiento a través de los órganos y tejidos (orina, heces, sudoración, menstruación, Co2, ácido láctico...
2. En la **fase de reacción** se encuentran la mayoría de las enfermedades que tradicionalmente terminan en “itis” (otitis, conjuntivitis, amigdalitis, cistitis...). Es decir, debido a que el organismo no ha podido eliminar de forma natural en la fase de excreción todas las homotoxinas y, por lo tanto, empiezan a acumularse, el organismo produce una reacción basada en la inflamación, fiebre, dolores... para que los residuos tóxicos puedan ser neutralizados y eliminados. La reacción puede producirse en diferentes tejidos (ectodermo: piel, boca, nervios; endodermo: mucosas y órganos; mesénquima: huesos, sangre, linfa y mesodermo: riñón, genitales, músculos...
3. En la **fase de deposición** nos encontramos con toda la sintomatología típica de depósitos tóxicos orgánicos benignos (quistes, miomas, verrugas, pólipos, colesterol, estado bociógeno, depósitos de grasa...). Si a pesar del esfuerzo orgánico por eliminar las homotoxinas, e incluso si después de producir una fase de reacción el organismo no es capaz de eliminarlas lo que hará es depositar esos residuos de la forma menos dañina en algún órgano o tejido. Puede ocurrir en ocasiones que éste órgano sea nuestro órgano más débil por predisposición genética. A estas tres fases descritas se las llama **fases humorales**, puesto que el daño que empieza a sufrir nuestro organismo está en los humores o líquidos corporales sin todavía producir daños enzimáticos o celulares. Son fases de pronóstico favorable.
4. En la **fase de impregnación** las homotoxinas no solo se depositan sino que se introducen en el interior de las células produciendo daños en los sistemas enzimáticos y estructuras celulares. En esta fase se produce una alteración de las funciones de las membranas celulares. Así, por ejemplo, no es igual una bronquitis (inflamación) que un asma (impregnación).
5. En la **fase de degeneración** la alteración de las estructuras celulares por causa de la acumulación de homotoxinas es todavía más profunda. No solo afecta a las membranas celulares, sino a las funciones intracelulares. Aquí entrarían enfermedades como: cirrosis hepática, tuberculosis pulmonar, lupus, nefrosis, distrofia muscular, infarto de miocardio...
6. La **fase de neoplasia** es el estado último al que llega nuestro organismo. Las toxinas se han acumulado hasta tal grado que aparece la formación de nuevos tejidos. Según Reckeweg el organismo intenta condensar en los carcinomas las homotoxinas que no se han podido eliminar para procurar sobrevivir a esta situación desesperada. Aquí en-

trarían todos los carcinomas, sarcomas, leucemias... A estas tres últimas fases la homotoxicología las llama **fases celulares. Por otra parte, a la separación entre fases humorales y celulares, la homotoxicología lo llama corte biológico.**

Si no se saben tratar las enfermedades de forma natural, biológica y lo que hacemos es suprimir únicamente síntomas con medicamentos supresores iremos pasando de una fase a otra hasta llegar a una enfermedad crónica o a la muerte. **Es lo que se llama vicariación progresiva.** Si, por el contrario, aunque estemos en una fase celular, empezamos un tratamiento natural biológico dependiendo de nuestra vitalidad, circunstancias, edad, ambiente, capacidad de reacción, genética..., habrá posibilidades de que la **vicariación sea regresiva, o evolución de salud, pudiéndose experimentar** lo que se llama **crisis curativa** (Clausen Claus F MD, 1989; Diagnóstico y tratamiento de las homotoxicosis, 1994; Heine H, 1998).

La diapositiva nº 363, expresa lo comentado, al relacionar la Homotoxicología con la Organometría funcional.

Organometría funcional: Alimentos equilibradores del Yin-Yang

La Organometría funcional, consiste en la comprobación electrónica de la relación que tienen los puntos de acupuntura con los órganos, sus partes integrantes y los remedios que los estabilizan. Conocida la Organometría como Electroacupuntura de Voll (EAV) es un sistema de medición de los órganos internos para comprobar el estado funcional de éstos. Su práctica es indolora, limpia, rápida, también indicada también para los niños. Es preventiva (pueden localizarse problemas antes de que se presenten los primeros síntomas) y quizás lo más importante, sin causar los efectos secundarios indeseados de los métodos convencionales. Se ha practicado internacionalmente desde hace más de cincuenta años por miles de médicos y terapeutas (Name Guerra Mónica L, 2000).

La Acupuntura es originaria de China y forma parte de la Medicina Tradicional China, la cual se basa en toda una filosofía. Dicha medicina toma en cuenta la globalidad del organismo y habla de los cinco elementos, donde todo está relacionado. De acuerdo con los Chinos la energía vital o chi (qi), viaja por canales de energía que llaman "Meridianos". Existen 12 meridianos básicos o principales, que se relacionan con órganos y vísceras del cuerpo, más 2 meridianos extraordinarios. Los Meridianos son vías energéticas que guían la energía bioeléctrica generada por los órganos internos, desde el interior del cuerpo hasta la periferia. En estos canales encontramos una serie de puntos, los cuales también están relacionados con los órganos a los cuales pertenecen dichos meridianos (Voll Reinhold et al, 1978).

Su fundamento bioelectrónico trata de explicarse así: Un conjunto celular idéntico (unidad funcional celular emite un "tren" de ondas coherentes, lo que quiere decir que cada célula (en condición fisiológica) emite a la misma frecuencia que sus semejantes, un poco a la manera de un láser. Esta emisión aumenta o disminuye en función de la actividad metabólica de las células. Teóricamente, en caso de hiperactividad de la función relacionada con el punto (por ejemplo en caso de una inflamación), se obtiene valores más altos ya que la emisión electrónica celular sube y puede permitir un aumento del pase de los iones y electrones en el meridiano lo que hace que este último se convierta en más conductor dejando entonces pasar de mejor manera la corriente de medida, de ahí, los valores altos. En caso de hipofunción celular, es lógicamente lo inverso: valores de medidas bajas. Es importante especificar que estos valores dependen de varios factores: presión del electrodo en el punto, microlesión cutánea sobre el punto, sudación, carga electrostática cutánea. Hay que tener en cuenta que éstas son mediciones energéticas con valores variables en diferentes mediciones y en función de la evolución de la enfermedad. Solo los valores repetidos y constantes, ayudan más claramente al diagnóstico, y aun con todo, los valores obtenidos pueden no corresponderse exactamente con los métodos diagnósticos de la Medicina Tradicional Occidental, de tal forma que las analíticas pueden ser normales e incluso biopsias pueden salir negativas con valores energéticos que indican degeneración.

La Electroacupuntura de Voll es un método básicamente diagnóstico, que también incluye ciertas modalidades de tratamiento. Esta técnica combina los fundamentos de la acupuntura clásica china con la electrónica moderna, para ofrecer la posibilidad de establecer diagnósticos más precisos, para a su vez hacer un tratamiento más efectivo. En este sistema se tiene una visión integral del organismo humano, y se mide la energía a través de puntos localizados en la piel (extremos distales de dedos de manos y de pies) que pertenecen a los

meridianos de la Acupuntura, en los cuales se puede ver reflejado el estado general de nuestros órganos, sus partes integrantes, diferentes sistemas, como el sistema circulatorio, el sistema endócrino, el sistema digestivo y los remedios que estabilizan los desequilibrios que puedan encontrarse en dichos puntos (Voll Reinhold et al, 1978). Con este método se obtiene información del estado FUNCIONAL de los distintos órganos del cuerpo, incluidas las glándulas endocrinas y sistemas tisulares.

La Electroacupuntura de Voll está también relacionada con el descubrimiento del Dr. Roger de la Fuye, médico francés quien desarrolló una máquina para conectar las agujas de acupuntura y provocar un estímulo eléctrico. El fue el primero en utilizar el término "Electroacupuntura". El Dr. Fuye aplicaba electricidad a los puntos de acupuntura con la finalidad de lograr un efecto analgésico (Kramer Fritx, 1988). El descubrimiento del Dr. Voll, junto con la aportación del Ingeniero F. Werner, derivó en un aparato que permitía aplicar la Electroacupuntura sobre la piel pero sin necesidad de clavar agujas. Este aparato dio una forma de comprobar la existencia de los puntos de acupuntura. El método que desarrolló el Dr. Voll comprueba objetivamente la existencia de los meridianos de acupuntura con sus puntos correspondientes, brindando así una fundamentación científica a la Medicina Tradicional China. Una vez localizados los puntos, se realiza una medición bioeléctrica, pudiéndose realizar un tratamiento eléctrico en dichos puntos, aplicando impulsos de corriente de baja frecuencia. Además de poder evaluar el efecto del tratamiento con la finalidad de evitar una sobre o subdosificación. Los valores por debajo de 50 pueden indicar procesos degenerativos, de hipofunción. **En relación a la acupuntura**, si el valor de un punto se encuentra por encima de 50-60 microamperios es recomendable "sedar" el punto y por el contrario, si el valor se encuentra por debajo de los 50-40 microamperios se recomienda "tonificar" el punto.

En relación a la Electroacupuntura de Voll, según Voll, los valores entre 90-100 microamperios, indican inflamación total del órgano que se corresponde con el punto medido; 66-80, indica irritación acumulada; 56-65, irritación del área fisiológica; 50 es el estado ideal; 40-46, indica órganos en degeneración incipiente 30-40, indica órganos en degeneración avanzada; 20-30, degeneración considerable; 10-20, estado final de una degeneración: atrofas, cáncer...; 0-10, estado anterior a la muerte.

Según los valores obtenidos, se pueden estabilizar los valores medidos con medicamentos (alopáticos, homeopáticos, homotoxicológicos o fitoterápicos) o alimentos crudos o cocinados, compatibles con el campo electromagnético emitido por la persona. Estos medicamentos o alimentos, escogidos por el terapeuta según las medidas obtenidas en el meridiano, se depositan en una colmena metálica conectada al circuito bioeléctrico en el que se encuentra el paciente, y repetida la medición, si el medicamento es adecuado, los valores se normalizan. Recibió el nombre de Electroacupuntura debido a que, inicialmente y como ya hemos comentado con efecto terapéutico se emitían corrientes eléctricas que alimentaban los meridianos de energía a través de las agujas colocadas sobre puntos de acupuntura, pero el objetivo primordial del examen es obtener información diagnóstica de las funciones orgánicas a través de los valores registrados, por lo que en la actualidad recibe el nombre de **ORGANOMETRIA FUNCIONAL**.

En resumen, la Electroacupuntura China y la Organometría funcional son en realidad dos métodos diferentes: La Electroacupuntura China es una técnica de "tratamiento" consistente en la estimulación por impulsos eléctricos de las agujas colocadas en un paciente en los correspondientes puntos de actuación clínica, es pues, una técnica dirigida al tratamiento específico de enfermedades. La Organometría funcional, es una técnica compleja que, en lugar de la anterior, consiste en la medición de la resistencia eléctrica de ciertos puntos sobre la piel (puntos ting), aunque pueda también efectuarse tests de medicamentos, con objeto terapéutico, al introducir estos en el circuito bioeléctrico.

El Organometro está constituido por un óhmetro, es decir, un aparato medidor de resistencia; el paciente entra en el circuito a través del electrodo que sostiene en su mano (cilindro de latón) y el examinador busca con el electrodo activo (puntal) contacto con el punto de acupuntura deseado. Por el electrodo manual (puntal) se envían pequeñas corrientes continuas de bajo umbral o intensidad (5,5-11,25 microamperios con un voltaje de 870 mv) y de baja frecuencia (0,8-10 Hertz). Estas corrientes se encuentran normalmente en el organismo y son las utilizadas en los registros de electrocardiografía y electroencefalografía. Al introducir la corriente por el punto de acupuntura se mide la resistencia a estas corrientes fisiológicas y se hace el registro del valor en la escala del aparato, a través del movimiento de la aguja (potenci-

metro), tendiendo como valor de equilibrio valores de 45 a 55. Si la resistencia eléctrica del punto es baja (55-100) nos indica en general situaciones inflamatorias (itis). Si la resistencia eléctrica del punto es alta (45-0) nos indica en general situaciones degenerativas (osis). Para explicar mejor los términos de itis y osis, tenemos que recordar que el punto de acupuntura se corresponde con micro perforaciones de la fascia superficial de la piel, donde llegan terminaciones nerviosas, vasos linfáticos y sanguíneos (Heine, 1998). Itis indica un mayor flujo de líquido en el intersticio de las células con una mayor reactividad de los tejidos y una resistencia eléctrica más baja. La Osis indica una menor afluencia de líquido con una menor reactividad de los tejidos y una resistencia eléctrica más alta.

La verdadera labor diagnóstico-terapéutica que nos brinda la Organometría se realiza mediante el llamado test de medicamentos. Este test se basa en el fenómeno de que las sustancias o medicamentos al ser medidos, al ser introducidos en el circuito de medición (ya sean poniéndolos en la mano del paciente o colocándolos en la colmena) pueden variar los valores de medición. Las ondas electromagnéticas de medicamento desencadenan fenómenos de resonancia en el cuerpo, las cuales hacen que la inclusión del medicamento en el circuito pueda mejorar o empeorar los valores captados. Pueden medirse toda clase de medicamentos, ya sean alopáticos, homeopáticos, plantas, oligoelementos, vitaminas, agentes alergizantes, químicos, materiales odontológicos, alimentos crudos o cocinados...

Una terapia bajo control organométrico debe incluir siempre estimular los emuntorios y activar la detoxicación que tiene como meta la limpieza, el drenaje del tejido Conjuntivo.

El Yin y el Yang son dos aspectos complementarios (no opuestos) de la misma energía “qi o chi”. Uno precisa del otro y viceversa. El Yin es lo femenino, la energía pasiva; el Yang es lo masculino, la energía activa. Todo (incluido el hombre) en su naturaleza básica posee dos caras: frío y calor, alto y bajo, vida y muerte. Lo que posee dos caras, posee también un centro, por ejemplo, templado en el caso del frío y del calor, y todo lo que posee dos caras y un centro posee a su vez dos zonas más correspondientes a la extensión entre el centro y cada uno de los bordes o polos, por ejemplo, un objeto que está caliente pero que todavía no está llameando. Este objeto está más cerca del fuego que de la congelación, pero no se encuentra en el fuego absoluto, es decir en llama, estaría en un estado más del calor que frío, en un estado entre medias del centro, o sea lo templado y el fuego absoluto. Todo lo que se pueda concebir está sujeto a cinco estadios: Llameando, caliente, templado, frío, congelado. Los taoístas dieron nombre y categorizaron este fenómeno: Yin y Yang son los nombres de los dos bordes absolutos o caras de una misma entidad. De estos bordes o caras, categorizaron en función de la naturaleza los cinco elementos, que no hay que entenderlos en su sentido literal sino hay que entenderlos como los distintos estados y comportamientos de la materia. **Estos cinco elementos son:**

1. **Agua (Yin absoluto).** Es lo inmóvil, lo muerto, lo oscuro, la lluvia, el silencio. Este elemento se corresponde con la fuente, con el inicio.
2. **Metal (Mas Yin que Yang, energía que tiende al Yin),** parte contraria del elemento madera. El elemento metal se corresponde con la rigidez, el frío, el hielo, es un vector que tiende al Yin absoluto, el agua.
3. **Tierra (Centro, equilibrio).** Este centro se corresponde con el equilibrio, es energía en equilibrio. El centro se asocia con el conocimiento, con la consciencia, con la objetividad.
4. **Madera (Mas Yang que Yin, energía que tiende al Yang),** parte contrario del elemento metal. Se corresponde con la flexibilidad, con la expansión, con el crecimiento, es un vector que tiende al Yang absoluto, el fuego.
5. **Fuego (Yang absoluto).** Es lo móvil, lo vivo, la luz, el sol, lo vivo. El elemento fuego se corresponde con el éxtasis, con el final.

La energía que tiene el poder de ir del Yin al Yang se asocia con lo creciente, lo expansivo, con la flexibilidad y movimiento (elemento madera), consume el Yin para transformar en Yang. La energía que tiende al Yang consume Yin (elemento metal), se asocia con el ahorro, el almacenamiento, con lo que tiende hacia la rigidez, lo menguante.

De la unión de los dos polos opuestos, Yin y Yang, surge el equilibrio y el balance dinámico que se manifiesta, como el Tai-Chi, que se asemeja al Tao que es la unidad absoluta del Todo (Chan Wing-Tsit, 1914).

En el Feng Shui, los elementos madera, fuego, tierra, metal y agua se consideran los bloques básicos de toda materia, incluido el ser humano. Se manifiestan en innumerables formas y combinaciones en todo lo que nos rodea. Cuando se armonizan, se equilibran, estos elementos, el propio ser humano se encuentra mejor, tanto en su propio cuerpo y mente como en su propia casa o hábitat, como cuando artísticamente esta se encuentra decorada guardando el equilibrio entre el Yin y el Yang en sus cinco elementos (Lillian Too, 2004). Ambos, Yin y Yang se complementan mutuamente: principio y final. La polaridad se consolida con la neutralidad. Nada es permanente, todo está en continuo flujo.

En una casa sana, armonizada, no deben de descuidarse la influencia de campos magnéticos y/o eléctricos, debiéndose guardar distancias razonables a estas fuentes energéticas, sobre todo cuando el sujeto se encuentra dormido, ya que entonces está más expuesto a una influencia perturbadora de campos eléctricos, alterándose nuestro mesénquima, lugar de enlace de conexiones a través de neurotransmisores, que pueden dar entonces a falsas conexiones, con perjuicio de nuestra salud y equilibrio neurovegetativo. Así, es conveniente desenchufar lámparas eléctricas de nuestras mesillas de noche, ya que aunque estén apagadas, si el enchufe se encuentra en posición: A/B en vez de B/A y lógicamente no lo podemos saber sino efectuamos mediciones del campo eléctrico, entonces aun estando apagada la lámpara emite radiación y mayor que estando encendida, Idem de radiorelojes, que es conveniente estén a los pies de nuestra cama y no a la cabecera. Los móviles deben de encontrarse apagados durante la noche y no mantenerlos cercanos a nuestros cuerpos dormidos; presencia de televisores cercanos, microondas, radios... ya que emiten radiaciones electromagnéticas. En ocasiones es conveniente separar las camas un poco de las paredes, pues en ellas va el cableado eléctrico, pudiéndose entonces desaparecer cefaleas rebeldes...

Destacamos que fuentes de altas tensión tendrían que estar lejos, como mínimo 50 metros de nuestras casas. Antenas de Telefonía móvil en los tejados, pueden dar contaminación electromagnética que altere nuestra salud.

Correr nuestra cama en otra posición, puede ser también recomendable, en casos de insomnio frecuente, o de malestar, dolores, cansancio..., ya que podemos encontrarnos con la influencia de radiaciones geomagnéticas tipo Curry o Hartmann, que emanan de la tierra, y que pueden estar provocadas por alteraciones geofísicas (aguas subterráneas o fallas geológicas), redes geomagnéticas..., y que pueden alterarnos (Ver Radiaciones Naturales):

<http://habitatsalut.com/index.php/es/geobiologia-2/108-radiacions-naturals.html>

La diapositiva nº 364, muestra aspectos del Yin y Yang. Existen unas fuentes inagotables de energía que sirven para renovar y potenciar nuestra energía propia. La energía Yin la captamos de la tierra. La energía Yang la captamos del cielo. **El Yin** es expansión, es ascendente, energía de la tierra que asciende al Cielo: El Mundo vegetal. **El mineral potasio es Yin, como luego insistiremos al comentar los alimentos Yin.** **El Yang**, es contracción, es descendente, energía del Cielo que desciende a la tierra: El Mundo animal. **El mineral Sodio es Yang (lo comentaremos luego con los alimentos Yang).** El Yin preside lo que es material, pesado; el Yang lo inmaterial, la energía, lo sutil. El Yin es lo que es interior, escondido, profundo; el Yang es lo que es exterior, descubierto, superficial. El Yin es hueco; el Yang es relieve. Cada fenómeno puede caracterizarse por analogía como Yin o como Yang, según la polaridad que manifieste. El Yang representa lo racional, lo consciente, la fuerza y la sexualidad masculina en el reino animal, los espermatozoides, el Sol, el día en la Naturaleza, el hemisferio izquierdo que analiza la multiplicidad visible de las cosas. Por el contrario, el Yin, localizado en el hemisferio derecho, representa el inconsciente, la intuición, la fantasía, la sexualidad femenina animal, el óvulo, la maternidad, la tierra, la Luna y la propia muerte. **Lo caliente es de naturaleza Yang; el frío que endurece y hiela es Yin.**

Los dos hemisferios muestran la alternancia y complementariedad simbolizados por el Tai Chi, igual que ocurre con el día y la noche, y las estaciones. Por ese mismo hemisferio oramos con el corazón, no de manera intelectual sino afectiva, contactando con nuestro núcleo invisible esencial.

La extensión del Yin-Yang se aplica también, por analogía, al fenómeno eléctrico entre el polo positivo Yang y el polo negativo Yin; al átomo (núcleo, protón Yang, electrón Yin) y al magnetismo: polo norte y polo sur. Asimismo nos recuerda los dos principios de propagación antagonistas y complementarios de la luz: ondas y partículas.

Los chinos manejan estos conceptos en su propia medicina. Así, estas fuerzas energéticas procedentes del Yin de la Tierra y el Yang del Cielo penetran en el ser humano y después de ser transmutadas en centros energéticos, se transforman en energía específica (Qi) y, a través de los meridianos energéticos que posee el ser humano, se distribuyen por toda su economía: órganos y vísceras.

El desequilibrio de esta energía Qi puede producir la enfermedad, primero de forma funcional y luego orgánicamente. La energía que circula por el cuerpo se llama Zheng Qi o “energía correcta”. **El Qi se distribuye a través de los meridianos que se dividen en minúsculos meridianos llamados Lo y sus ramificaciones en los órganos y en los tejidos, en el interior, en la piel y poros en la superficie. Los puntos particulares, llamados Hsue, o “pozos”, son el lugar en donde se concentra el Qi en la superficie: son los puntos de acupuntura.**

La energía del cielo es captada por el punto llamado Bai Hui, situado en la cima del cuerpo, en lo más alto del cráneo: Es la chakra coronal de la tradición hindú. La energía de la tierra es captada por un punto llamado Yong Quan, situado en cada planta del pie. Existe otro punto que capta la energía de la tierra, y está situado en la base del tronco, en el perineo, que es la región comprendida entre los órganos genitales y el ano. Es el punto llamado Hui Yin por los chinos.

Para los taoístas la tierra es Yin y su polaridad es negativa. El cielo es Yang y su polaridad es positiva. Las partes posterior, superior y externa del hombre son Yang, mientras que las partes baja, anterior e interna son Yin. La energía Yang del cielo alimenta la energía Yang del hombre, mientras que la energía Yin de la tierra alimenta la energía Yin del hombre.

Una vez que la energía es captada, circula como si el ser humano, puesto en pie y con los brazos levantados, se hallase entre los polos de un imán; la corriente que va del polo negativo tierra al polo positivo cielo, lo recorre por delante y por la cara interna de los miembros; otra corriente circula del polo positivo cielo hacia el polo negativo tierra por la cara posterior de los brazos y por la espalda.

Estas corrientes forman tres redes a la izquierda y tres a la derecha para recorrer el cuerpo de abajo arriba y de arriba abajo, por delante y por detrás. Son en realidad los meridianos de la acupuntura china.

Estas redes son de gran importancia para la Medicina China, y para la gimnasia tipo Qi Gong, gimnasia equilibradora de la energía (Requena I, 1993). La potencia del Qi Gong está basada en los movimientos desarrollados por lo general de manera lenta, en la concentración sincronizada con la respiración y en visualizaciones centradas en el Dan Tian (Centro energético situado a unos tres dedos por debajo del ombligo) durante el ejercicio respiratorio. El Qi Gong reúne todas las técnicas de acumulación voluntaria y sofisticada del Qi en el Dan Tian mediante la meditación, y su puesta en circulación a través de los meridianos de acupuntura, por las llamadas pequeña circulación u órbita microscópica y la gran circulación u órbita macroscópica. **La órbita macroscópica o gran circulación está formada por los 12 meridianos del cuerpo, que son los más comúnmente empleados en acupuntura, también denominados meridianos principales** (Requena I, 1996).

La medicina China distingue entre órganos, vísceras de naturaleza Yin, mas materiales, sólidas y compactas: bazo-páncreas, hígado, riñón, corazón y pulmón. Producen, transforman y almacenan diferentes tipos de Energía Vital. Por oposición, las vísceras huecas, de tránsito, sometidas al peristaltismo y por lo tanto Yang son: estómago, vesícula biliar, vejiga, intestino delgado y colon. Sus funciones principales son la digestión de los alimentos y todo tipo de eliminación. A cada órgano Yin se le asocia su correspondiente órgano Yang. Además, Según la MTC existen otros órganos llamados extraordinarios que son el cerebro, el útero, la médula, los huesos, los vasos sanguíneos.

Las causas externas de la enfermedad son provocadas por seis factores climáticos: el calor, el fuego, el frío, la humedad, el viento y la sequedad. Estos factores externos provocan un desajuste Yin/Yang y originan una disfunción energética.

Los cinco elementos están interrelacionadas en armonía entre sí manteniendo la vida, tanto en lo psíquico como en lo físico. Cada elemento “gobierna” diferentes órganos del ser humano, manteniéndose equilibrados entre sí e interrelacionados en lo que se llaman: circuitos o ciclos: Generacional y de control, donde se relacionan y se controlan entre sí los órganos (Chan Wing-Tsit, 1969).

En el plano físico o energético, a cada elemento le pertenecen unos órganos. Cada elemento (con los órganos que comprende) ejerce una influencia sobre otro y así sucesivamente, hasta cerrarse el círculo. **En el ciclo de generación, de la misma forma que la primavera es seguida por el verano, fin de verano, otoño, invierno, y el sol se desplaza del Este hacia el Oeste, la madera genera el fuego, que a su vez genera la tierra, ésta genera el metal, que a su vez genera el agua, y ésta genera la madera.** En el cuerpo, este principio es operativo para vincular a los órganos: el hígado pasa su energía al corazón, el corazón al bazo, el bazo al pulmón, el pulmón al riñón y el riñón al hígado. En cada estación del año, los órganos correspondientes a esa estación dispondrán de la máxima energía.

En el ciclo de Control, igual que el verano se opone al invierno, el fuego evapora el agua y el agua apaga el fuego. El riñón controla al corazón pero el corazón puede volverse contra el riñón. El fuego funde el metal, el corazón controla al pulmón, pero éste puede volverse contra aquél. El metal corta la madera, el pulmón controla el hígado, pero éste puede volverse contra aquél. La madera hace un hoyo en la tierra, el hígado controla bazo-páncreas, pero éstos pueden volverse contra aquél. La tierra absorbe el agua, el bazo-páncreas controla el riñón, pero éste puede volverse contra aquellos. El agua apaga el fuego, el riñón controla al corazón..., y se repiten los ciclos.

De esta forma se comprende cómo un órgano puede influir energéticamente sobre otro mejorándolo y al mismo tiempo inhibir a otro y ser a su vez inhibido también por ese otro (retrocontrol).

Si un órgano mejora, deja ya de frenar a otro y éste, al no ser inhibido, mejora también. Se observa en definitiva que todos los órganos están regulados entre sí en el organismo unitario.

Se explica también que la predisposición a enfermar de un órgano no esté tal vez en él, sino en otro que le está influyendo negativamente. Según la Medicina Tradicional China, si el hígado, riñón, intestino no drenan bien las toxinas éstas se depositan en piel y en articulaciones favoreciendo su expresión clínica a estos niveles.

Estas dos leyes: Yin y Yang tienen una importancia capital en Medicina China y son reglas de oro para el correcto ejercicio de la acupuntura (sirven para determinar qué punto de tal meridiano puede tonificar el órgano o, al contrario, dispersarlo).

La regla de los cinco elementos puede utilizarse conjuntamente con la Electroacupuntura de Voll y la Fitoterapia y la Homeopatía-Homotoxicología para el diagnóstico y el tratamiento.

- **Del elemento agua dependen:** riñón, vejiga, huesos, articulaciones, útero, próstata, oído, dientes incisivos y odontones 11-12, 21, 22, 31, 32, 41 y 42. Sentido oído.
- **Del elemento madera dependen:** hígado, vesícula biliar, tendones, fascias, neurohipofisis, ojos, odontones 23, 13, 43, 33, colmillos y premolares. Sentido vista.
- **Del elemento fuego dependen:** intestino delgado, sistema nervioso, corazón, muelas del juicio, odontones 38, 48, 8, y 28. Sentido intuición.
- **Del elemento tierra dependen:** bazo, páncreas, estómago, tiroides, paratiroides, gónadas, odontones 16-17 de arriba, 21, 27, 34-35, 44-45 y molares. Sentido gusto.
- **Del elemento metal dependen:** páncreas, intestino grueso, pulmón, odontones 6-7 de abajo, 4-5 de arriba, 16 y 17. Sentido olfato.

Además, en la medicina Tradicional China los cinco elementos están muy relacionados con la Fitoterapia o tratamiento con plantas. A cada elemento le corresponde un determinado tipo constitucional humano, y según predomine el Yin o el Yang en la persona, se asigna un tipo u otro de planta para el tratamiento de las afecciones, ya que cada elemento tiene sus propias plantas.

El Espíritu (Shen) es una de las sustancias vitales del organismo, es la forma más sutil, la más inmaterial del Qi. Este a su vez es más sutil que lo que ellos denominan esencia, que es muy densa y corresponde a la parte más material del individuo, constituyendo el origen y la biología del Espíritu. **El Espíritu o Shen se traduce por psiquismo y comprende las actividades del pensamiento, conciencia, comprensión, memoria, ideación. Se trasparenta en la mirada.**

Cada órgano contribuye a modelar el carácter de la persona; la interacción operante entre todos los órganos revela la más compleja personalidad del individuo.

En MTC todas las enfermedades físicas, emocionales y mentales se diagnostican como una disfunción básica de la energía del sistema humano, por tanto a la vez que enfermedades también se las interpreta como síntomas.

Las emociones desequilibran los cinco elementos y los órganos que estos regulan: Así, el miedo afecta al reino del agua que rige los riñones y la vejiga. Inunda la medula, el cerebro, el útero, los globos oculares, debilita los huesos y los dientes, se cae el cabello y duelen las articulaciones. Los excesos de sal, de cafeína, químicos y estilos de vida alejados de los ritmos naturales atentan contra el agua. **La solución es dormir más, relajarse y restablecer el equilibrio de Sistema Nervioso y estar en contacto con este elemento mejora esta energía. Evitar el frío.**

La cólera afecta al elemento de la madera, la frustración, la rabia reprimida elevan la energía y atacan el hígado/vesícula biliar. El hígado se relaciona con la ira. Aparecen cefaleas, contracturas, trastornos visuales, problemas digestivos y calambres. **Estar junto a los árboles, tocarlos armonizan la madera. Evitar frituras, alcohol. Trabajos de liberación como la danza, ejercicio fuerte o "golpes en la almohada" pueden disolver bloqueos, liberando la rabia reprimida.**

La sobreexcitación cuando es excesiva puede afectar al fuego, al corazón (el corazón se relaciona con la euforia) e intestino delgado, produciendo inestabilidad, nerviosismo. La energía estalla en su máximo Yang y crea un vacío que trae depresión. También el desequilibrio del fuego trae agitación, altos y bajos emocionales, verborrea... **Respirar profundamente, orar, cantar mantras puede aliviar estos desequilibrios. La meditación es buena para equilibrar el fuego.**

La obsesión provoca un enlentecimiento de la energía Tierra (estómago, bazo-páncreas). Según la sabiduría china, pensar en algo más de 3 minutos ya es una obsesión. El bazo es el órgano de la reflexión. Aparecen trastornos digestivos, de la alimentación, apatía. **Eliminar lácteos, dulces, harinas refinadas... Es positivo comer cereales integrales, té verde, estar en contacto con la tierra descalzo, el masaje, abrazos, juegos...**

La tristeza profunda, la melancolía daña el metal, los pulmones/intestino grueso. Aparecen tos, flemas y deficiencia respiratoria, SII. El pulmón controla el Qi de todo el cuerpo, lo hace descender hacia abajo. Su órgano asociado es el intestino grueso. **El sabor picante ayuda a reunir energía metal. Aprender a relajarse y expresar emociones mantiene fluidez de la energía.**

La diapositiva nº 365, describe aspectos bioenergéticos de los alimentos: ¿Cuáles son los más Yang?, ¿Cuáles poseen un Yang intermedio?, ¿Cuáles en este sentido son neutros?, ¿Cuáles poseen un Yin intermedio?, ¿Cuáles un Yin extremo? **La sal, miso y tamari, huevos, embutidos, quesos curados, caza, carnes rojas son los más Yang. Las carnes blancas, aves, pescado azul, pescado blanco, frutos del mar, leche y quesos poseen un Yang intermedio. Los cereales, legumbres, semillas se encuentran en zona neutral. Los frutos secos, algas, verduras de raíz, redondas, de tallo, de hija, de fruto, tubérculos, setas, verduras lactofermentadas, yogur, kéfir, frutas de clima templado: árbol, suelo, arbusto, son Yin intermedio. Las frutas tropicales, grasas, aceites y vinagres, especias, azúcar, miel, té, café, zumos de verduras, zumos lactofermentados, infusiones de planta aromáticas, zumos de frutas, alcohol de baja graduación o de alta, drogas en general son Yin extremo. Como norma general: Los alimentos proteicos animales son Yang mientras que los vegetales son Yin.**

En los alimentos Yang predomina el sodio y su consumo en exceso favorece las enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión. Un uso exclusivo de alimentos Yin pueden debilitar energéticamente al individuo, sobre todo si éste es delgado, y tiene poco que depurar; por ello en estos casos no es muy recomendable el ayuno en estas personas, sí en el obeso.

Para todas las personas, pero especialmente los niños, jóvenes, y personas adultas debilitadas son convenientes los granos de cereales, legumbres y semillas oleaginosas como los frutos secos, ya que no sólo son comestibles, sino que poseen fuerza germinadora, la conservan y aportan por ello la fuerza energética vital. Precisamente estos alimentos son neutros entre el Yin y el Yang, y por lo tanto equilibran energéticamente.

La diapositiva nº 366, detalla el contenido en Na (Yang) y K (Yin) de algunos alimentos: **Son ricos en Sodio (mg) de más a menos: el Frankfurt, chorizo, jamón dulce, tocino, huevo gallina, clara de huevo, ternera, solomillo, semillas de sésamo secas, judías secas, y ya con mucho menos: mijo, trigo sarraceno, arroz marrón crudo, habas secas, nueces, alubias azuki, patatas, cebollas, espárragos, calabacín; las ciruelas, naranjas, cerezas, piñones no poseen sodio. Los alimentos más ricos en potasio (mg) son a la inversa, los que menos sodio poseen. La rela-**

ción Na/K nos indica la proporción entre ellos de estos minerales, y en definitiva la proporción Yang/Yin. Destacamos en la proporción Yang/Yin, el Frankfurt. En viceversa, proporción Yin/Yang, los que más: calabacín, espárragos, cebolla...

La diapositiva nº 367, nos muestra la relación entre la Organometría funcional y los alimentos. Los alimentos contractivos de origen Yang, de naturaleza caliente, ricos en Na, testados en el óhmetro, dan valores en miliamperios en zonas de “osis” (menos de 40), mientras que los alimentos expansivos de origen Yin, de naturaleza fría, ricos en K, dan valores en “itis” (60 a 100) En zona neutral, entre 40 y 60 miliamperios, los alimentos equilibradores.

Los alimentos de temperatura extrema deberían evitarse. Los alimentos y bebidas muy frías, especialmente si tienen mucho azúcar, como helados, refrescos y bebidas alcohólicas pueden debilitar, según la Medicina Tradicional China, (MTCH) los riñones, y así por la teoría de los cinco elementos debilitarse energéticamente a su vez los huesos y articulaciones. Caer en un agotamiento mental, la angustia y la obsesión debilita a su vez bazo-páncreas, y según la MTCH, se debilita a su vez el pulmón-intestino grueso y así mismo se resienten también los huesos y articulaciones. Es decir el agotamiento energético mental pasa factura luego a las articulaciones.

Su relación con la forma de cocinar

Hay que tener en cuenta no sólo la composición de los alimentos en sí sino su forma de preparación. Los alimentos habría que tomarlos preferentemente al vapor, escaldados o cocidos. Los alimentos crudos, batidos o fermentados desde la MTCH son alimentos muy Yin, mientras que los alimentos al horno, brasa o plancha endurecen los alimentos y los convierten en muy Yang. Para un correcto balance de la energía de nuestro organismo ambos extremos culinarios tienen que ser limitados.

La diapositiva nº 368, nos muestra la relación entre la Organometría funcional y la forma de cocinar. En zonas de “osis” se encuentra el horno, brasa, plancha, presión. En zonas de “itis”, los alimentos fermentados, batidos, crudos, prensados. En zona neutral, los alimentos que han sido sometidos al hervido, vapor o escaldado.

No solo hay que tener en cuenta estas consideraciones culinarias, sino que en la práctica médica, hay que atender a otras, por ejemplo; en fases de inflamación, como en una artritis, que muestra los signos de Galeno: tumor, rubor, calor, dolor e impotencia funcional, los alimentos alcalinizantes como son los vegetales, sobre todo crudos como en ensaladas (Yin) calman el dolor y reducen la inflamación (itis), al aumentar el umbral de la sensibilidad al dolor, aunque en el Organometro (óhmetro) sigan dando las medidas valores en “itis”. Todo en definitiva hay que valorarlo y jerarquizarlo según sean las necesidades de nuestro organismo.

CAPÍTULO XXIX

“Alimentos basura, chatarra”:

Análisis de la situación actual

Necesidad de una Política Preventiva.

Información sobre estos “alimentos” y análogos.

Recomendaciones y Consejos dietéticos

(Diapositivas nº 369 a 372)

Hoy día, las prisas, el ritmo frenético de nuestra sociedad y otros factores como la propia comodidad y el efecto mimético que ejercen otras culturas como la americana, ha hecho que se extienda el consumo de cierto tipo de comidas en detrimento de nuestra propia Dieta mediterránea. **La visión de la diapositiva nº 369**, es evidente por sí sola. **La comida basura puede tener un sentido muy amplio, contiene por lo general altos niveles de grasas saturadas, trans hidrogenadas, sal, condimentos, dulces, hidrocarbonados con alto índice glucémico, numerosos aditivos alimentarios como el glutamato sódico o la tartracina. Suelen ser comidas sometidas en muchas ocasiones, entre otras prácticas culinarias rápidas, a frituras con aceites reciclados que además no suelen ser monoinsaturados como el de oliva, algunos alimentos precocinados congelados, embutidos y tartas (llenos de “E” de aditivos y conservantes), algunos snacks aperitivos con contenido alto en sal o azúcares o grasas trans, bollerías, pizzas, bebidas azucaradas, refrescos... Los restaurantes de comidas rápidas “fast food”, hamburgueserías, brindan este tipo de comidas, pero también las ofrecen las cadenas de supermercados. Suelen ser comidas de calorías “vacías”, carentes o escasas en nutrientes, como vitaminas, minerales, oligoelementos.**

Lo realmente importante de este tipo de comidas, que es preciso conocer, son las consecuencias que este tipo insano de dieta aporta a nuestra salud: **Las Epidemias de Obesidad, Diabetes tipo 2, enfermedad Cardiovascular y aun de Cáncer, hace que abordemos este espinoso tema, analizándolo bajo diferentes aspectos. Efectuaremos primero un análisis de esta calamitosa situación** señalando el mal ejemplo que nos brinda la Sociedad Americana. Aportaremos también estudios a este respecto, realizados por diferentes investigadores de otras naciones, ya que este problema se encuentra lamentablemente globalizado, comprobándose en la mayoría de estudios **como la comida chatarra es perjudicial no solo para nuestros cuerpos sino para nuestras mentes, ya que favorecen déficits cognitivos, de memoria, depresión, e incluso aumentando el riesgo para la Enfermedad de Alzheimer.**

Seguidamente, intentaremos mostrar la necesidad imperiosa de realizar una Política Preventiva para tratar de mejorar tal situación. Una información adecuada sobre cierto tipo de alimentos y aditivos, conservantes..., utilizados hoy día es recomendable a efectos de conocer los riesgos para la salud que su consumo lleva consigo. Por último y aunque ya a lo largo de esta obra se ha aportado información acerca de **“Recomendaciones dietéticas”**, insistiendo sobre todo en nuestra Dieta mediterránea como preventiva primordialmente de la Enfermedad Cardiovascular y Cáncer, **efectuaremos en este capítulo, una breve exposición de consejos dietéticos preventivos**, no importándonos que caigamos en redundancia. ¡Todo sea en beneficio de nuestra salud!

“ALIMENTOS BASURA, CHATARRA”: ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL

El estilo de vida, que implica horarios de trabajo de mañana y tarde, está modificando los hábitos alimenticios de la población española, según se desprende de un estudio realizado entre 1.000 hogares y elaborado por el Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief y la Sociedad Española de Nutrición Básica aplicada, 2002. Según este informe esta situación está provocando que la población omita cada vez más comidas al día, tendiendo a sustituirlas por la ingesta de bocadillos. **Los jóvenes de entre 14 y 30 años son el grupo que peor come, mientras que la población de 45 y 60 años son los mejor alimentados, con una dieta variada y nutritiva que incluye todas las comidas.** Aunque la dieta de estos jóvenes está saturada de grasas y bollos, no se ha detectado un incremento del consumo de comida americana, tipo hot dogs y hamburguesas como podía esperarse. **En las últimas décadas, la dieta española parece alejarse de la dieta mediterránea tradicional, pese a que ésta ha demostrado un efecto protector frente a las enfermedades cardiovasculares.** La Sociedad Española de Arterioesclerosis (SEA) publicó en 1994 sus recomendaciones dietéticas para la prevención de la arteriosclerosis, que tratan de recuperar el espíritu de la dieta mediterránea. Un estudio fue realizado por Ballesteros Pomar et al, sobre un total de 1.800 personas, 600 sin riesgo cardiovascular y 1.200 con riesgo. **Se llegó a la conclusión que la mayoría de las personas no seguía las recomendaciones de la SEA. La dieta era pobre en hidratos de carbono (41% de energía), hiperproteica (16%) y con un alto consumo de grasa (43%) y colesterol. Sólo aquellas recomendaciones referidas al consumo de grasa monoinsaturada (consumo de aceite de oliva), se cumplieron por más del 50% de los individuos.**

Debemos tomar conciencia de la contaminación química que sufrimos. Estamos siendo intoxicados por el agua que bebemos (incluida la mineral), el aire que respiramos, los alimentos que ingerimos, la ropa que vestimos, los productos de higiene personal, de limpieza del hogar, los fármacos que nos recetan, las radiaciones electromagnéticas artificiales... Es una contaminación globalizada, invasiva y masiva. En una investigación efectuada por la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid se detectó presencia de restos de fármacos en el agua potable de la ciudad de Madrid. Se encontraron restos de 50 fármacos en el agua, principalmente, antiinflamatorios, antidepresivos, anticonceptivos... e incluso fármacos utilizados en quimioterapia (Valcárcel Yolanda). En otro estudio efectuado en Toledo se encontró en el agua potable, ansiolíticos (diazepam y lorazepam), cocaína y anfetaminas. **Sin saberlo estamos recibiendo restos de quimioterapia y cocaína a través del agua.** Según William Rea, fundador y director del Centro de Salud Ambiental de Dallas, el 95% de enfermedades tienen relación con el medioambiental: La masiva invasión de sustancias tóxicas que invaden nuestras vidas son la causa de muchos casos de esclerosis múltiple, fatiga crónica, hiperactividad, diabetes, cáncer y otras muchas afecciones, incluido la sensibilidad química, rebautizado hoy con el nombre de Sensibilidad Química Múltiple. En un estudio titulado “Generation Future” Nicolás Olea, Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada e investigador de contaminantes químicos, nos indica que una persona joven de clase media que viva en una ciudad, consume diariamente 81 sustancias químicas diferentes —36 de ellas pesticidas— de las cuales 47 pueden ser cancerígenas.

Dos estudios efectuados por la Fundación para la Salud Mental y por la organización Sustain en Reino Unido han relacionado los cambios de la dieta occidental (consumo de alimentos basuras y déficit en grasas esenciales y vitaminas antioxidantes) con el incremento en las enfermedades mentales, como depresión, esquizofrenia, Alzheimer, el déficit de atención (Salud, ABC, 21-01-2006). En el Reino Unido, según datos de la organización “Sustain”, el 92% de los niños ingleses consumen más grasas saturadas de las recomendadas, el 86% consume demasiado azúcar, el 72% consume demasiada sal y el 96% no ingiere la cantidad suficiente de frutas y verduras. La incorrecta nutrición infantil y sus consecuencias, especialmente la obesidad, es uno de los problemas de salud pública más importante de Reino Unido. También hay que destacar que este país es el que cuenta con el mayor número de casos de obesidad en toda Europa. En consecuencia, Reino Unido prohibió la propaganda de la comida basura en televisión. La medida llevada a cabo por el equipo de gobierno inglés se llevó a cabo tras una consulta realizada en noviembre de 2009 por el Ministerio de Cultura, Medios de Comunicación y Deportes, que ya se había realizado con anterioridad en el año 2008.

Por otro lado el tabaquismo activo y pasivo, con sus más de 4.500 sustancias químicas conocidas y descritas y otras 4.000 o 5.000 desconocidas aún, es un tóxico para el cerebro en general y sobre todo para el niño aun sin nacer (feto-fumador terciario), pudiendo dejar secuelas irreversible en la estructura y funciones durante su desarrollo que pueden afectar en la vida adulta. También se señala que el tabaco es responsable de 42.000 casos de cáncer, el alcohol de 23.000 más, y la carne procesada, de 3.800 casos en España cada año.

¿Qué comen mayoría de los estadounidenses?

Aunque el Departamento de Agricultura de EE.UU., recomienda una dieta que sea rica en frutas, verduras y alimentos integrales a base de cereales, con proporciones relativamente modestas de grasas, dulces, carnes y productos lácteos, el “Medscape 2014 Physician Lifestyle Report” ha constatado que la típica dieta de los estadounidenses es diferente: Se come carne a diario. De carbohidratos, la mayoría de los días consumen arroz blanco, patatas, o productos de harina blanca, rica en grasas. Y ello ha sido la opción más popular entre los médicos.

Esta situación, gracias a las recomendaciones de la “American Heart Association” (AHA) y el “American College of Cardiology”, últimamente está algo mejorando: Así, y en comparación con el período 2005-2006, los estadounidenses de hoy están comiendo 78 calorías menos al día, sobre todo porque están comiendo más comidas en su domicilio que fuera de él. También están consumiendo dietas con menos calorías aportadas por la grasa total (3,3% menos), grasas saturadas (5,9% menos) y el colesterol (7,9% menos). El consumo de fibra se ha incrementado en 1,2 gramos por día (7,5% más). Se está intentando así mismo fomentar una serie de hábitos saludables, como el ejercicio diario vigoroso, no fumar, y un moderado consumo de alcohol, además de hacer hincapié en una variedad de alimentos de alto valor nutritivo y la evitación de alimentos repletos de calorías. **Este planteamiento está apoyado por la evidencia sustancial que une los niveles más altos de actividad física aeróbica con menores tasas de enfermedad crónica cardiovascular, relacionadas con reducciones en los niveles de lípidos y lipoproteínas, presión arterial, y diabetes tipo 2** (Tyler G. Graham, Drew Ramsey, 2012).

La acrilamida es una sustancia química tóxica y potencialmente causantes de cáncer formado en alimentos tratados térmicamente, especialmente los ricos en carbohidratos. Los nuevos hábitos alimenticios adquiridos por los adolescentes, el aumento de los refrigerios y el consumo de comida rápida, conducen a un alto consumo de acrilamida. **Delgado Andrade C et al, 2012, investigaron la exposición diaria a acrilamida en un grupo de adolescentes varones españoles (11-14 años) que consumen una dieta equilibrada basada en sus preferencias alimentarias. Se analizó su contenido en los platos principales. La tortilla de patata española y el lomo a la parrilla de carne de cerdo con patatas fritas presentaron los más altos niveles de acrilamida (128 y 111 mg/kg, respectivamente), seguidos de diferentes comidas que contienen también las patatas o productos de cereales derivados.** La ingesta total de acrilamida se estimó en 0,534 mg/kg de peso corporal/día, en el que el porcentaje más alto fue proporcionada por el desayuno (31,66%), la merienda, más bajo (16,19%). Estos resultados indican que el consumo de una dieta equilibrada y tradicional, además de los conocidos efectos beneficiosos para la salud, también puede aportar una moderada exposición a la acrilamida y por lo tanto un efecto toxicológico posible a largo plazo.

El consumo de refrescos endulzados con sacarosa (SSSDs) se ha asociado con la obesidad, el síndrome metabólico y trastornos cardiovasculares en estudios de intervención de observación y de corto plazo. La adiposidad abdominal, el tejido adiposo visceral en particular está vinculado de forma independiente a la patogénesis de la diabetes y enfermedad cardiovascular. Nuevas evidencias sugieren que una mayor ingesta de bebidas endulzadas con azúcar (SSB) puede estar asociado con la acumulación anormal de grasa en el tejido visceral. A este respecto, pocos estudios de intervención a largo plazo en humanos han examinado los efectos de bebidas no alcohólicas. Los sujetos en estudio tenían sobrepeso (n = 47) y fueron asignados aleatoriamente a 4 bebidas diferentes (1 L/d durante 6 meses): SSSDs (cola regular), leche isocalórica, cola dietética endulzada con aspartame, y agua. El consumo diario de SSSDs durante 6 meses aumentó la acumulación de grasa ectópica y aumentó los lípidos en comparación con la leche, cola de la dieta, y el agua. **Por lo tanto, la ingesta diaria de SSSDs es probable que aumente el riesgo de enfermedad cardiovascular y metabólica** (Maersk M et al, 2012). En otro estudio, los investigadores examinaron si habitualmente el consumo de SSB y soda de la dieta se asociaban diferencialmente con la deposición de grasa corporal. Se rea-

lizó un análisis transversal utilizando datos recogidos previamente en 2.596 adultos de mediana edad (1.306 hombres y 1.290 mujeres) del “Framingham Heart Study Offspring” y las cohortes de la tercera generación. **Concluyeron que la ingesta habitual de bebidas azucaradas y refrescos SSB se asoció positivamente con el tejido adiposo visceral después del ajuste del pániculo adiposo abdominal** (Jiantao Ma et al, 2014).

Recordemos, que las bebidas azucaradas son la principal fuente de la ingesta de azúcar añadido en Estados Unidos. La sacarosa o el jarabe de maíz de alta fructosa son dos de los azúcares más comunes que se encuentran en estas bebidas populares, que pueden incluir o no cafeína, gaseosa con más azúcares, zumo de frutas y limonada. El consumo diario de azúcar en estos refrescos azucarados y alimentos procesados es alto. En 2001 y 2004, el consumo habitual de azúcares añadidos para los estadounidenses fue de 22,2 cucharaditas por día o un extra de 355 calorías. La creciente evidencia de que los riesgos para la salud están asociados con el consumo de bebidas azucaradas, llevó en el año 2009 a la Asociación Americana del Corazón a proporcionar recomendaciones sobre el azúcar añadido: para la mayoría de las mujeres, no más de 100 calorías por día de azúcares añadidos, como las que se encuentran en las bebidas azucaradas, y para los hombres, un límite de 150 calorías por día. Estas medidas se encuentran en línea con las directrices dietéticas actuales que sugieren limitar el consumo de bebidas azucaradas.

Investigadores australianos de la Universidad de Deakin en Melbourne, realizaron una serie de estudios que muestran una mala alimentación se asocia con déficit cognitivo. En un estudio longitudinal de 2.054 adolescentes australianos, de 11 a 18 años, una dieta que consta de “comida chatarra”, que van desde patatas fritas, chocolates y dulces para pizza y refrescos, se asoció con un empeoramiento del estado de salud mental durante un período de 2 años (Kremer PJ et al, 2011) **(Ver diapositiva nº 370).**

En otro estudio de cohortes se reclutaron más de 23.020 mujeres embarazadas y niños entre 1999 y 2008. Los datos se obtuvieron de madres noruegas durante el embarazo y cuando los niños tenían 6 meses y 1,5, 3 y 5 años de edad. Se valoró la calidad de la dieta durante el embarazo y durante los cinco primeros años de vida respecto a la capacidad de internalización o externalización de problemas. El estudio mostró que el alto consumo de comida chatarra durante el embarazo y durante los primeros 5 años de vida puede predecir problemas de externalización, como la agresión, la hiperactividad o rabietas, entre los niños, independiente de otros factores de confusión y de la dieta de la niñez. En los niños con dietas poco saludables después del nacimiento también se encontró que tuvieron mayores dificultades con la externalización y la internalización de problemas, como la preocupación, la tristeza y la ansiedad.

En un estudio de cohorte de casi 9.000 adultos españoles se encontró que los participantes que consumieron comidas rápidas (hamburguesas, salchichas, pizza) y bollería elaborados (magdalenas, donuts, cruasanes) eran un 40% más propensos a desarrollar depresión que los que evitaban estas comidas.

Después de una mediana de seguimiento de 6,2 años se reportaron 493 casos de depresión. Un mayor riesgo de depresión se asoció con el consumo de comida. No se encontraron relación lineal entre el consumo de productos de panadería y la depresión. Concluyen que la comida rápida y el consumo de productos horneados comerciales pueden tener un efecto perjudicial sobre el riesgo de depresión (Sánchez Villegas A et al, 2012).

En otro estudio de 5.731 adultos, hombres y mujeres de 46 a 49 y de 70 a 74 años, se evaluó mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos la salud mental de los participantes, usando escalas de Depresión. El objetivo fue investigar la asociación entre la calidad de la dieta, los patrones dietéticos y los trastornos mentales comunes en los adultos noruegos. **El equipo de investigación encontró un menor riesgo de depresión entre los participantes con dietas de mejor calidad, encontrando un aumento de la ansiedad con una mayor ingesta de alimentos procesados y no saludables** (Jacka Felice N PhD et al, 2011). **Este mismo autor comenta que “una dieta alta en grasas saturadas y azúcares refinados tiene un impacto negativo muy potente en las proteínas cerebrales que se sabe son de suma importancia en la depresión, neurotrofinas protectoras del cerebro contra el estrés oxidativo, promoviendo además el crecimiento de nuevas células cerebrales”.**

El equipo de investigación de España, también publicó otro estudio en 12.059 graduados universitarios entre 1999 y el 2011, que no tenían depresión cuando iniciaron el estudio. **Los**

resultados demostraron una relación entre el consumo de grasas trans y el riesgo de depresión. Las grasas trans son aceites convertidos en sólidos mediante la hidrogenación como mantecas vegetales o margarinas o también se encuentran naturalmente en las grasas sólidas de algunos alimentos. **El mismo estudio también encontró una relación inversa entre la depresión y la ingesta de grasas mono saturadas, poliinsaturadas y de aceite de oliva.** Estos hechos sugieren que las enfermedades cardiovasculares y la depresión tienen común causas nutricionales (Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, 2013). Otro estudio se realizó en 6.183 participantes ancianas estadounidenses. Encontraron que un alto consumo de grasas se asoció al empeoramiento de trayectorias globales cognitivas y de memoria verbal, mientras que un alto consumo de ácidos grasos monosaturados se relacionó con la mejora de estas trayectorias (Olivia I Okereke MD SM, et al, 2012). No sólo se han visto estos hechos en mujeres ancianas. **En otro realizado en 38 mujeres jóvenes de 25 a 45 años, se demostró que un alto consumo de grasas saturadas y trans se asoció a déficits cognitivos y de memoria.** En este estudio no se encontró que el consumo de carbohidratos estaba asociado al funcionamiento cognitivo (Leigh Gibson E et al, 2013). En los seres humanos, las dietas altas en grasas saturadas o trans, y baja en grasas poliinsaturadas (AGPI) se han relacionado con una peor función cognitiva en las poblaciones de mayor edad, tanto en estudios epidemiológicos transversales (Kalmijn et al, 2004) como en estudios longitudinales, en los cuales la cognición fue seguida por varios años (Morris et al, 2004, Gillette Guyonnet et al, 2007; Okereke et al, 2012). Estos hallazgos han descubierto que el consumo de grasa en gente de 40 a 60 años de edad predijo la función cognitiva después de 20 años de seguimiento, con un deterioro relativo asociado con las grasas, y por el contrario con mejoras asociadas con la ingesta de grasas insaturadas (Eskelinen et al, 2008).

Niveles altos de colesterol circulantes se han relacionado con la cognición más pobre en algunos estudios (Gendle et al, 2008), pero los resultados son inconsistentes y sugieren que reducir el colesterol per se no debe de ser una prioridad para la función cognitiva (Solomon et al, 2009; Reynolds et al, 2010).

En otros estudios, dietas altas en grasas de hasta un 70% del total, durante cinco días, en comparación con otros participantes que llevaban dieta alta en hidratos de carbono (ambos grupos llevaban dieta alta en proteínas), Halloway et al, 2011, evidenciaron en hombres jóvenes de 19 a 28 años, como en comparación con la dieta baja en grasas, la dieta alta en ellas dio lugar a un deterioro de la atención enfocada y a la velocidad de recuperación de la memoria, así como a un más lento procesamiento de la información, aunque otras medidas de atención y memoria episódica o de trabajo no se vieron afectados significativamente. Del mismo modo, en adultos sanos con sobrepeso, después de una semana en un alto consumo de grasas y baja en carbohidratos, la memoria se vio afectada (D'Anci et al, 2009). **Los estudios que asocian el uso de azúcar con los déficits cognitivos, están muy bien documentados.**

La ingesta de azúcares añadidos, principalmente fructosa y sacarosa, se ha asociado con factores de riesgo para el deterioro cognitivo, como la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. En un estudio sobre 737 participantes sin diabetes, Puertorriqueños de Boston, con edades entre 45-75 años, cuyo objetivo era examinar si las ingestas habituales de azúcares totales, azúcares añadidos, bebidas endulzadas con azúcar o alimentos sólidos azucarados estaban asociados con la función cognitiva, Xingwang Ye et al, 2011, **comprobaron que un mayor consumo de azúcares totales estaba asociado significativamente con la más baja puntuación de una lista de aprendizaje.**

Los estudios también han sugerido que los factores dietéticos y de estilo de vida pueden influir en el riesgo de la Enfermedad de Alzheimer, aumentando la posibilidad de que las estrategias de prevención pueden ser efectivas.

En la Conferencia Internacional sobre Nutrición y Cerebro, Washington, DC, 19-20 de julio de 2013, se pidió a los altavoces que comentasen sobre las posibles directrices para su prevención con el objetivo de desarrollar un conjunto de prácticas para recomendarlas al público. A partir de esta discusión, 7 directrices surgieron en relación con los hábitos de dieta y ejercicio saludable (Neal Barnard D et al, 2014).

Pocos estudios han investigado los efectos de las grasas de la dieta en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Se examinaron las asociaciones entre la ingesta de determinados tipos de grasa y la enfermedad de Alzheimer incidente en una comunidad birracial. Se realizó una evaluación clínica en una muestra aleatoria estratificada de 815 residentes de la comunidad de 65 años o más que no se vieron afectados por la enfermedad de Alzheimer al

inicio del estudio y que completaron un cuestionario de frecuencia de alimentos de una media de 2,3 años antes de la evaluación clínica.

Después de un seguimiento medio de 3,9 años, 131 personas desarrollaron la enfermedad de Alzheimer. **La ingesta de grasas saturadas y grasas trans-insaturados se asociaron positivamente con el riesgo de la enfermedad de Alzheimer, mientras que la ingesta de ω -6 grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas grasa se asociaron inversamente. Concluyen los investigadores afirmando que la alta ingesta de grasas no saturadas, no hidrogenados puede proteger contra la enfermedad de Alzheimer, mientras que la ingesta de grasas saturadas o hidrogenadas (grasas trans) insaturados pueden aumentar el riesgo de Alzheimer** (Martha Clare Morris et al, 2003). En otros estudios también se ha comprobado que dietas con alto consumo de grasas saturadas e Índice glucémico aumentan el componente amiloide-beta en líquido cefalorraquídeo, así como dos a tres veces el riesgo para Enfermedad de Alzheimer (**Ver diapositiva nº 371**). En otro estudio los investigadores encontraron que los niveles de Abeta 42 y proteína tau en líquido cefalorraquídeo estaban relacionados con la carga amiloide y la presencia de anomalías patológicas neurofibrilares en el cerebro. Los niveles de Abeta 42 en líquido cefalorraquídeo se encontraban inversamente correlacionados con la carga total de Abeta en el cerebro, y el nivel de proteína tau en el líquido cefalorraquídeo se correlacionó con los resultados de la inmunohistoquímica para tau hiperfosforilada y con la presencia de ovillos neurofibrilares neocorticales (Tapiola T et al, 2009).

Aunque el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer aumenta con la edad avanzada, factores genéticos, y varios factores de riesgo médico, el riesgo de demencia producido por niveles de glucosa altos fue estudiado en 2.067 participantes de 65 años o más en el estado de Washington. Los participantes se habían inscrito en el Grupo Salud durante al menos 5 años antes de la entrada en el estudio, y tenían al menos cinco mediciones de glucosa o la hemoglobina glucosilada en el transcurso de 2 o más años antes de ingresar al estudio. A lo largo del estudio, eran invitados a regresar en intervalos de 2 años con el propósito de identificar los casos incidentes de demencia. **Concluyen los investigadores afirmando que los datos proporcionan evidencia de que los niveles de glucosa más altos están asociados con un mayor riesgo de demencia** (Paul K Crane et al, 2009). **Según algunas de estas investigaciones citadas, en ciertas enfermedades cerebrales, incluida la depresión crónica o recurrente de largos años resistente a antidepresivos, se debería realizar un estudio de contaminación de metales pesados en el organismo, (plomo, mercurio, etc.) mediante estudio capilar (análisis toxicológico del pelo) y una valoración e intervención terapéutica según resultados.**

Es preciso, en definitiva, evitar la inflamación silente del cerebro con cambio de estilo de vida y nutrición, estimulando la ingesta de alimentos antiinflamatorios (vegetales) reduciendo los inflamatorios (productos cárnicos procesados y carnes rojas) y realizando una adecuada hidratación... Las neuronas son prácticamente grasas y agua, y si sus membranas no tienen el contenido adecuado en grasas se vuelven rígidas y la neurotransmisión entre neuronas y sus neurotransmisores se ven afectadas. Si un exceso de grasas es perjudicial para la salud general, una disminución excesiva es también lo es, así como para el buen funcionamiento del cerebro. **Una hipocolesterolemia marcada, para según que autores, podría favorecer una depresión, empeorarla, o ciertas afecciones** (Alapont Puchalt B et al, 2004).

Necesidad de una Política Preventiva

Las plagas de obesidad, Alzhéimer, problemas digestivos, diabetes, alergias y de cáncer entre otras, no son fruto de la casualidad. Y es absurdo que luego pretendamos que se solucionen a base de fármacos y más fármacos. Es imprescindible si se quiere mejorar y actuar preventivamente sobre la salud de la población, que la alimentación sea una asignatura más en los colegios, y una asignatura obligatoria. Sería también muy recomendable introducir en la educación clases de cocina, y como cocinar los alimentos. Los profesores que impartieran estas clases deberían de ser dietistas en colaboración con médicos y farmacéuticos.

Hasta ahora la clásica dieta mediterránea nos favorecía, pero la introducción de otras costumbres y hábitos importados de otros países del área anglosajona la amenazan, especialmente entre los jóvenes. Los cambios dietéticos llevan a las avitaminosis y al aumento de la obesidad, además de un aumento del riesgo cardiovascular: anginas de pecho, infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. A este respecto Corominas ha criticado las clásicas "fast food" de las hamburgueserías, por el contrario comenta que "una rebanada de pan

integral con una sardina encima. Siempre es más fisiológico en estas comidas rápidas un bocadillo de pan integral con atún, tomate y lechuga que una típica hamburguesa con sus salsas". Según los estudios realizados por este fisiólogo, cerca de un 40% de la población española actual presenta problemas relacionados con carencias vitamínicas. **El 54% de los españoles tiene sobrepeso y el 6% de los niños también. Las principales carencias vitamínicas son de vitamina A, D y C.**

Las vitaminas y los micronutrientes, como ya se comentó, ejercen una fuente de salud por su acción enzimática, antioxidante, hormonal e inmunomoduladora. Determinadas vitaminas influyen a su vez en el metabolismo de minerales como el calcio, cobre, hierro o magnesio.

En los hospitales, es fundamental crear unidades donde se atienda de forma coordinada por médicos nutricionistas a los pacientes carenciales. Así mismo psiquiatras, psicólogos deben de completar la atención especialmente en el paciente depresivo con bulimia y anorexia, especialmente la anorexia nerviosa que afecta sobre todo a adolescentes del sexo femenino.

La educación sanitaria se inicia en el seno de las propias familias. No se deben de preparar diferentes menús, sino un menú único para todos (a no ser que un miembro determinado de la familia deba de seguir un régimen determinado), a efectos de acostumbrar al niño a comer de todo.

Se debe de comer de todo un poco, muy variado con las recomendaciones que hemos apuntado anteriormente, además de tener en cuenta la cantidad o calidad en determinados nutrientes según sea la edad en cuestión, situaciones de estrés, convalecencia, actividad deportiva, intensa actividad intelectual, embarazo, lactancia, senectud, etc. Además, pueden haber necesidades aumentadas de ciertos nutrientes en personas con hábitos tóxicos, como el alcoholismo, tabaquismo.

Por todo lo expuesto en estas situaciones, si pueden estar indicados los suplementos o complementos alimenticios a base de vitaminas, minerales, ácidos grasos u otros nutrientes. Evidentemente los complementos alimenticios no pueden sustituir una dieta equilibrada, pero esta situación ideal, como hemos comentado no se da en todos los grupos de población, y por ello es conveniente subsanarlo.

Una información de los Organismos Oficiales acerca de la situación actual es necesaria. Según datos de un estudio que evaluó el consumo de alimentos y los hábitos alimentarios en España (Varela Moreiras G et al, 2010), la carne y el consumo de productos de carne es más alta que las recomendaciones, mientras que para los cereales y sus derivados, hortalizas y verduras, frutas y legumbres, el consumo está por debajo de las recomendaciones para la población española. Algunos de los grupos y alimentos mediterráneos tradicionales (pan, patatas y aceite de oliva) mostraron una disminución dramática en comparación con los datos de 1964. Se encontró una ingesta insuficiente de nutrientes para micronutrientes como el zinc y el ácido fólico, para ambos sexos, de hierro en las mujeres y de vitamina D en los mayores de 50 años. Tampoco se alcanza la ingesta recomendada de magnesio, en ambos sexos, y la vitamina B6 no alcanza por lo general a satisfacer las necesidades de los hombres, encontrándose un déficit entre un 10 a un 20% en población sana. Concluyen que pocas personas satisfacen con la dieta actualmente los requerimientos para cada uno de los nutrientes esenciales. Creemos, que ello es debido también, a las razones que ya apuntamos en el Capítulo XXVIII, en el apartado: "Mantener la inocuidad de los alimentos. Su adecuado procesamiento y cocinado".

Clases de dietética patrocinada por los organismos oficiales, servirían para aumentar la calidad de las dietas y mejorar la salud de la población en general. En una dieta en cuestión para determinado fin, por ejemplo para adelgazar, no valen normas generales sin individualizar. **Cada caso tiene que ser individualizado y seguido por un profesional experto, a efectos de conseguir el fin deseado sin que se resienta la salud.**

Información sobre estos "alimentos" y análogos

Consideraremos seguidamente algunos aspectos de una serie de alimentos que hoy día los nutricionistas recomiendan que el público conozca. Algunos de ellos ya han sido comentados a lo largo de esta obra, ahora nos limitaremos a citar sus posibles efectos negativos para la salud, debido a su consumo abusivo desequilibrado por determinados regímenes dietéticos, o a la manipulación original por la Industria, que los refina y añade además aditivos, conservantes... en su procesamiento. **Si al revisar la etiqueta de un alimento procesado, "clama a**

gritos” que es un producto dietético, es porque no tiene nada de dietético. Los alimentos sanos son aquellos que no dan explicaciones, se reconocen porque son crudos e integrales y no están elaborados ni refinados. Un alimento sano no va acompañado de una lista de ingredientes, porque él mismo es el único ingrediente.

En nuestra dieta existen alimentos que deberían ser llamados “venenos”, porque tienen poco valor nutricional y hasta pueden ser perjudiciales para nuestra salud. Son conocidos como “venenos blancos”: el azúcar refinado, la sal y las harinas refinadas entre otros, causantes de diferentes enfermedades degenerativas, como la diabetes, la hipertensión arterial y hasta el cáncer (Ver diapositiva nº 372).

La Sal de mesa refinada: La industria decidió un día convertir la sal cristalina natural en simple cloruro sódico (la sal refinada de hoy), porque los científicos de la época afirmaron que los demás elementos que contenía (minerales esenciales y otros oligoelementos) eran innecesarios y bastaba el cloruro sódico para salar los alimentos. Desde entonces cualquier parecido entre la sal que ahora consumimos y la sal natural es inexistente. **A la toxicidad del cloruro sódico hay que añadir la añadida del yodo y el flúor, minerales que hoy se agregan artificialmente a la sal. La sal cristalina natural, tanto la que procede del mar (sal marina), como de las montañas, contiene los 84 elementos que compone el cuerpo humano en su proporción exacta.** La comida chatarra se encuentra llena de sal refinada, que aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. **La sal de alta calidad como la sal marina es secada naturalmente al sol.** Está sin procesar y todavía contiene cantidades microscópicas de vida marina que contienen yodo natural. Es ligeramente húmeda y de color gris natural. **La sal marina tiene un sabor más fuerte que la sal de mesa.** Se utiliza mucho menos en la cocina para producir los mismos resultados. La sal de mar Celtica tiene un 17,5% de contenido mineral en comparación con el 4,1% de la sal de mar Himalaya.

El Azúcar refinado: El azúcar blanco no se puede considerar como un alimento, ya que es una sustancia química pura, extraída de fuentes vegetales como la caña de azúcar o la remolacha, a las cuales se les extrae el jugo eliminando toda la fibra y las proteínas que forman el 90% de dichas plantas. Para dejar limpio el líquido que contiene el azúcar, se añade cal viva y es ahí donde esa reacción alcalina mata casi todas las vitaminas, luego se añade dióxido de carbono para acelerar la cal. Este líquido azucarado pasa por tubos que lo separan de las impurezas. Luego viene otro tratamiento con sulfato de calcio y ácido sulfúrico para decolorar y dejar casi blanco, por lo que éste suele contener residuos de sulfitos y bisulfitos. El azúcar blanco refinado que consumimos es sacarosa sintetizada de forma artificial, no tiene proteínas, ni vitaminas, sino que roba al organismo minerales y vitaminas (principalmente las del grupo B), no tiene enzimas, no tiene micro elementos, no tiene fibra, no tiene grasas y no es de ningún beneficio en la alimentación humana. No aporta ningún nutriente, aporta energía, pero nada más. **Los azúcares refinados son causantes de obesidad, de un desequilibrio nutritivo, caries y más. Los edulcorantes químicos como el aspartamo, la sacarina y ciclamatos son dañinos. También lo son los jarabes endulzantes como el de agave por su gran riqueza en fructosa, de un 70 a un 90%. El jarabe de arroz moreno es otro producto endulzante que a menudo se toma como alternativa dietética al azúcar. Contiene glucosa, pero no fructosa, y es mejor que el jarabe de agave aunque su índice glucémico sigue siendo de 98, lo que significa que elevará en gran manera el azúcar en la sangre. El jarabe de arroz moreno no contiene ninguno de los nutrientes esenciales sino calorías vacías. El Jarabe de maíz de alta fructosa tampoco es recomendable. Hay otros productos endulzantes bajos en calorías y menos nocivos para la salud, como la stevia o el xilitol.**

Podemos encontrar los edulcorantes químicos en productos como los refrescos light (Kimber L Stanhope et al, 2009). Los jugos de fruta industriales suelen tener gran cantidad de azúcar en forma de fructosa (Gill JM et al, 2014). A diferencia de la fructosa de la fruta que se acompaña de fibra que lentifica su absorción, los zumos, incluso los naturales, al desecharse la fibra, son de absorción muy rápida, elevando la glucemia con pronta descarga insulínica. Por ello es mejor tomar una fruta que beberse un zumo (Jason MR Gill et al, 2014). La organización “Acción Sobre el Azúcar” ha descubierto que el 98% de las 131 bebidas con sabores que se encuentran en las grandes cadenas de cafeterías inglesas deberían llevar una advertencia en rojo sobre los niveles excesivos de azúcar si estas tiendas de café se vieran obligadas a etiquetarlos. **Millones de británicos están poniendo su salud en riesgo por pedir chocolate caliente y otras bebidas de moda que contienen cantidades asombrosas de azúcar, hasta 25 cucharaditas, en una sola bebida.**

En total, se ha descubierto que más de un tercio de las bebidas investigadas contiene los mismos, o más niveles de azúcar que una lata de Coca-Cola. Se estima que hasta un 20% de la población de Reino Unido visita un local de café diariamente, pero muchos no son conscientes de cuánto azúcar oculto están consumiendo en las bebidas endulcoradas con sabores. (<https://www.theguardian.com/business/2016/feb/17/cafe-chains-selling-drinks-25-teaspoons-sugar-starbucks-costa-coffee>). Este tipo de bebidas como las colas, refrescos artificiales endulcorados...son además acidificantes. **Su abuso favorece la osteoporosis, caries y acidifican el sistema basal (tejido conectivo extracelular), agravando los procesos inflamatorios.**

La Harina refinada: La harina blanca producida es casi puro almidón, conteniendo solo una pequeña fracción de los nutrientes del grano original. Además, los tratamientos químicos en el grano dan como resultado la formación de un subproducto llamado aloxano, un producto que se utiliza en la investigación médica para producir diabetes en ratones sanos. **Cuando más fina y blanca es la harina, menos fibra, vitaminas y minerales contiene. El pan blanco, los panes de bollería, no contienen vitaminas ni minerales, mientras que favorecen las caries, la obesidad el cáncer, la diabetes** (Harvard Medical School, 2015). **Los panes más recomendables son el pan de centeno y el pan integral.** Aun con todo, la mayoría de productos “integrales” no están hechos de granos de trigo enteros. El trigo se ha pulverizado en forma de harina y se ha refinado, de modo que esté listo para digerirse. Por ello los glúcidos de la “harina integral” pueden elevar también las tasas de azúcar en sangre tan rápido como los glúcidos de la harina blanca. De hecho, la harina blanca y la harina integral se clasifican en la misma categoría por su efecto sobre el índice glucémico (Harvard Medical School, 2015). **Recordemos que el trigo moderno es distinto al que consumían nuestros abuelos.** En la década de 1960, la investigación agrónoma progresó con rapidez para desarrollar cereales más resistentes, más productivos y más ricos en gluten. Las hibridaciones y los retrocruzamientos desembocaron en la aparición de especies totalmente nuevas. **El trigo moderno creado en la década de 1970 (que se llama Lerma Rojo 64, Siete Cerros, Sonora 64 o Super X) tiene en efecto 42 cromosomas, mientras que el grano de nuestros antepasados no tenía más que 14. Este trigo moderno tiene menos valores nutritivos, en especial menos minerales y provoca reacciones más violentas en las personas intolerantes al gluten** (Fan MS et al, 2008; Zanini B et al, 2013; Sofi F et al, 2013). **El arroz integral, la quinoa y la cebada son opciones muy saludables.**

El Arroz refinado: De alto valor glucémico, el arroz refinado hay que consumirlo moderadamente, ya que causa aumentos bruscos en los niveles de glucosa en la sangre. Para producir el arroz blanco el grano integral es sometido a un proceso de refinado con el cual se le retira la capa exterior y el germen. Y básicamente lo que queda es el endospermo, que consiste principalmente de almidón. **Desde el punto de vista de la salud pública, debería recomendarse el reemplazo del arroz refinado por el arroz integral para facilitar la prevención de la diabetes tipo 2.**

La Leche de vaca pasteurizada: La pasteurización de la leche destruye las bacterias beneficiosas junto con las malas y destruye las enzimas esenciales para la absorción de nutrientes. La Pasteurización de la leche destruye toda su fosfatasa, lo que es esencial para la absorción del calcio y vitamina D, nutriente esencial en la nata cruda. Por ello se añade artificialmente a las leches actualmente calcio y vitamina D. El consumo de leche pasteurizada especialmente de vaca, puede ser causa de alergias y problemas intestinales en los niños, independientemente de la intolerancia a la lactosa.

La ingesta de refrescos con dietas poco saludables eleva el riesgo de ECV y metabólicas, en estudios practicados en modelo animal. Los estudios en seres humanos habían ya relacionado el alto consumo de fructosa, en particular en forma de bebidas endulzadas con azúcar, a la obesidad, hígado graso, e hipercolesterolemia, todos los factores de riesgo para la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. El objetivo en estos estudios fue determinar si la suplementación de la fructosa líquida (SLF), ya sea en una comida normal, sana o una comida de estilo occidental, promovía la aparición de la aterosclerosis en un modelo de roedor. Se encontró que SLF, sin cambiar la ingesta total de calorías, aumentó la aterosclerosis, el tejido adiposo visceral, sobrepeso, y la carga de colesterol del receptor de LDL, en ratones knockout que consumieron comida occidental poco saludable para roedores (Hutter N et al, 2015).

Aunque se necesitan más pruebas para dilucidar plenamente el efecto que la reducción de las bebidas endulzadas con azúcar (SSBs) tendría en la obesidad, existe evidencia de que estas bebidas representan una cuarta parte del total del consumo de azúcar en el Reino Unido (Bates B et al, 2012). **Las Conservas de tomate,** son en su mayoría una fuente oculta de azú-

car (jarabe de maíz de alta fructosa). Es preciso escoger productos bajos en sodio y en azúcar para evitar problemas de salud. (Stanhope KL et al, 2013). **Las gaseosas** contienen abundantes dosis de colorantes alimentarios artificiales y conservantes como el BVO (aceite vegetal bromado). Y es nula en beneficios nutricionales. **No hay que abusar de los embutidos**, ya que suelen poseer altos niveles de sodio y de nitratos, conservantes, aditivos, presentes en las carnes embutidas, a efectos de una prevención cardiovascular y oncológica. En niños se han descrito por alto consumo, trastornos del aprendizaje y problemas de comportamiento. **Edulcorantes** como el acesulfamo potásico, aspartamo, neotamo, sucralosa o sacarina contienen menos calorías que el azúcar. **Aunque la FDA los etiquete como seguros para el consumo humano, numerosos estudios han relacionado a los alimentos y las bebidas bajas o con cero calorías con un riesgo mayor de padecer síndrome metabólico, presión arterial alta, diabetes tipo 2, aumento de peso y morbilidad cardiovascular.** Las margarinas están hechas de aceites hidrogenados ricos en grasas trans, unidos a colorantes para que este conjunto artificial acabe imitando la apariencia y la textura de la mantequilla **con riesgo cardiovascular mayor que el consumo de las grasas saturadas de la propia mantequilla** (Gillman MW et al, 1997; Weingärtner O et al, 2009; Kris Gunnars, 2013).

Los Carbohidratos blancos refinados: El pan blanco, el arroz blanco, la pasta blanca, patatas chips, galletas, tostadas, pasteles, cereales para el desayuno y prácticamente cualquier comida de snacks están compuestos de harinas refinadas (Guy Debord, 1985). El trigo moderno es demasiado híbrido. Contiene una elevada cantidad de glutamina, una proteína que tiende a irritar las paredes intestinales, y muchos menos minerales y vitaminas que hace cientos de años. El pan blanco moderno es pobre en fibra, vitaminas y minerales, “vacio” de nutrientes, rico en almidón. Para elaborarlo se retiran del trigo el germen y el salvado. Parecido ocurre con los cereales refinados del desayuno. Suele esta pan contener de media 19 g de sal por kilo. Una barra (250 gramos) contiene 4,7 g de sal, lo que supone casi la cantidad máxima diaria que recomienda ingerir la OMS (5 g/día/persona). Según datos recogidos por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), en España la principal fuente dietética de sodio en la población adulta es precisamente el pan. Aunque no se añada sal en su fabricación, el pan sin sal contiene sin embargo de 0,2 a 2,2 g de cloruro de sodio por kilo. No sólo es que los granos refinados han sido despojados de la mayoría de sus nutrientes, sino que en el organismo se transforman rápidamente en azúcares simples con consecuencias negativas para la salud: aumento del riesgo de obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular, al tener un índice glucémico elevado por su riqueza en almidón. (A este respecto, recordemos que el pan refinado, corresponde a una de las “p” que hay que tomar “poco” junto a las “p” de la pasta, patata, paella (arroz blanco), pastel). **Es rico en gluten, que es una mezcla de proteínas. Cuanto más gluten haya en la harina, más fermenta el pan y se vuelve más elástico, esponjoso, hinchado, apetitoso...**El problema es que el sistema digestivo de muchas personas no tolera las cantidades de gluten que presenta el pan moderno.

La intolerancia al gluten, a menudo transitoria, provoca cansancio, dolores abdominales, diarrea, reflujo gastroesofágico, problemas articulares, eccemas e incluso trastornos neurológicos, suele corresponder a un 10% de la población (No se trata esta intolerancia de la Enfermedad Celiaca, 1-2% de la población, que es una enfermedad autoinmune y en la que hay una verdadera intolerancia permanente al gluten del trigo, la avena, la cebada y el centeno, con daño en la mucosa intestinal, que puede llegar a la atrofia de las microvellosidades). En el caso de intolerancia transitoria, el pan de espelta y el centeno puede ser tolerado.

Otros alimentos que son nocivos para la salud son “Los Perros calientes” o cualquier carne ahumada curada o salada que contenga conservantes químicos, dado que aumenta el riesgo oncológico (OMS, 2015). En las Patatas fritas de las hamburgueserías o similares, el mayor riesgo, ya citado antes, viene de la acrilamida, un carcinógeno creado durante el proceso de cocción por fritar a profundidad a grandes temperaturas (Delgado Andrade C et al, 2012).

Los Lácteos enteros, además de contener demasiadas grasas saturadas pueden contener hormona de crecimiento bovino (rBGH) recombinante. Esta hormona sintética fue fabricada en laboratorios para impulsar la producción de leche en las vacas. Los nutricionistas sostienen que la rBGH, al ser transmitida a los humanos, causa obesidad infantil así como ciertos tipos de cáncer, migrañas crónicas y artritis reumatoide. **Monsanto creó la rBGH para estimular la producción de leche en las vacas.** La hormona de crecimiento bovina se produce naturalmente en las vacas, de la misma manera que la hormona de crecimiento humana se

produce naturalmente en los seres humanos. Originalmente aprobada en muchos países poco después de su salida, **desde entonces la rBGH se ha prohibido en la Unión Europea**, Canadá, Australia, Japón, Nueva Zelanda e Israel (Food Safety, 1999). La mayoría de estas prohibiciones entraron en vigor en el año 2000 y en algunos casos antes. No les tomo mucho tiempo a los científicos averiguar que esta práctica no era inocua. **La leche de vacas tratadas con rBGH contienen niveles más altos del Factor de crecimiento insulínico (IGF-1). La Sociedad Americana del Cáncer informó de los primeros estudios que vinculaban los IGF-1 con el desarrollo de tumores, especialmente de mama, próstata y colorrectal** (American Cancer Society, 2014). **Los factores de crecimiento insulínico causan una multitud de problemas.** En una revisión científica relativamente reciente, se centró en la relación del IGF-1 (e IGF-2) y la formación de tumores de cáncer de mama. **Estos factores de crecimiento insulínico son conocidos por estimular la diferenciación celular. Parece que los IGF tienen una interacción única con el estrógeno que puede contribuir al desarrollo de tumores en las mujeres** (Hawsawi Y et al, 2013). Un estudio de 2013 evaluó la relación de los IGF y el cáncer de próstata. **No se observó ninguna cantidad o muy poca de IGF en el tejido prostático sano. Los tumores avanzados mostraron una alta presencia de IGF-1, mientras que los tumores de cáncer de próstata localizados y más pequeños mostraron una densidad menor de IGF-1. En definitiva, el estudio concluyó que las concentraciones mayores de IGF-1 tienen una correlación con la presencia de cáncer de próstata** (Savvani A et al, 2013). Al igual que en el cáncer de próstata, el **cáncer colorrectal avanzado ha demostrado tener una relación directa con niveles más altos de IGF-1. En un estudio en pacientes de más de 60 años, se evidenciaron valores más altos de IGF-1. Los investigadores determinaron que los niveles de IGF-1 pueden indicar y ayudan a identificar la presencia de cánceres colorrectales** (Kukliski A et al, 2011). Una publicación realizada por investigadores chinos ha concluido que **el IGF-1 juega un papel importante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los pacientes tenían niveles mucho más altos de IGF-1 en el suero de la sangre que el grupo control** (Wang Z et al, 2013). Este estudio sugiere que el IGF-1 puede desempeñar un papel más importante en los cánceres del que se pensaba. Científicos de la FDA y Monsanto determinaron que la rBGH utilizada en vacas no se transfería ni afectaba a los seres humanos, especialmente, a través de la leche. También indicaron que la hormona de crecimiento bovina no afectaría a los seres humanos, incluso si se ingiriese. A este respecto, una publicación muestra lo contrario, **ya que la ingestión de IGF-1 puede desencadenar diabetes** (Geraci MJ et al, 2011).

La Acrilamida es una sustancia química que nace de la unión entre los azúcares aliménticos y una proteína específica presente en los alimentos, la asparagina. **Friendo y cocinando al horno es como más acrilamida se produce. Cuando se somete un alimento a una temperatura excesiva durante un período prolongado de tiempo, los azúcares y la asparagina se funden juntos, provocando la formación de esta sustancia.** La acrilamida es invisible mientras cocinamos, ya que con las altas temperaturas se derrite y evapora junto al agua. **El único modo para comprobar la presencia de acrilamida en los alimentos es esperar a que se enfrien, buscando en su superficie una capa blanquecina con un ligero olor a amoníaco. Los alimentos que tienen un mayor riesgo de formación de acrilamida son aquellos cocinados en el horno, como el pan y derivados, galletas, así como los productos fritos como las patatas, pero también en el café o en el humo de los cigarrillos.** Al tratarse de una sustancia producida de manera natural mientras se cocinan los alimentos, el hombre consume acrilamida desde hace ya varios milenios. Sin embargo, hace muy poco tiempo que la acrilamida ha sido reconocida como una sustancia de alto riesgo cancerígeno. De hecho, ha sido añadida a la lista de compuestos químicos especialmente perjudiciales para el ser humano. Los estudios realizados en animales han demostrado que la exposición a la acrilamida es peligrosa para la salud, tanto en dosis altas como en pequeñas dosis diarias. Sus efectos parecen notarse principalmente en el sistema nervioso y en los órganos reproductivos, sobre todo en las mujeres. La acrilamida aumentaría así notablemente el riesgo de desarrollar un cáncer en el aparato reproductor. Todavía no sabemos cuáles son los niveles de acrilamida considerados potencialmente tóxicos en el hombre. **El consumo de esta sustancia ha sido relacionado con la aparición de cánceres de la cavidad oral, faringe, esófago, laringe, intestino grueso, riñón, mama y ovario** (Noticias, yahoo.com, 22 Octubre 2015).

El Centro Superior de Investigaciones Científicas alerta de que casi 1 de cada 5 bolsas de patatas fritas tienen niveles elevados de una sustancia cancerígena llamada acrilamida (Un 17% de las patatas fritas). Para llegar a esta conclusión se analizaron 40 marcas habituales en los supermercados españoles. Los autores del trabajo no señalan a ninguna empresa en con-

creto. La presencia de niveles excesivos de acrilamida se puede dar en una bolsa y sin embargo no aparecer en otra que haya sido fabricada en el mismo lote, es decir, en las mismas horas y de la misma forma. La exposición alimentaria de la población española a este contaminante a través de la ingesta de patatas fritas se ha estimado en 0,035 mg/kg de peso corporal/día. Aunque la exposición ha disminuido en los últimos diez años (Otra investigación realizada por el mismo equipo mostró en 2004 como el 72% de las muestras analizadas presentaba niveles superiores a la recomendación de la Comisión Europea). Por ello es necesario continuar con los esfuerzos para reducir el contenido de acrilamida en patatas fritas puesto que todavía hay margen para ello (Mesías M, Morales FJ, 2015). “No son niveles alarmantes”, tranquilizan estos investigadores, pero el riesgo se suma al de otros contaminantes, como las dioxinas en lácteos, carnes y pescados.

Esta circunstancia se da porque la presencia o no de este elemento más allá de los márgenes permitidos se debe a factores como la variedad de la patata, su contenido en azúcar y diversos aminoácidos, su madurez, las condiciones de almacenamiento o la forma en la que han sido fritas. Así, una determinada patata frita puede dar lugar a una bolsa con exceso de acrilamida y otra patata cultivada prácticamente igual y frita casi de la misma forma, no. En el trabajo del CSIC se destaca que en una misma marca puede haber bolsas con 2.180 microgramos por kilo, frente a otras con apenas 100. El límite que marca la Comisión Europea es de 1.000 microgramos por kilo. Los autores de la investigación, recomiendan a los fabricantes, que presten más atención al origen de la materia prima y la seleccionen mejor, y también que vigilen el proceso de fritura. Las patatas con menos nivel de azúcares generan menos acrilamida (Ansedo M, 2015).

Los alimentos con la etiqueta de lo ecológico, no por ello son ya saludables, aunque lleven menos pesticidas. Hay que mirar su composición y desecharlos si son ricos en harina refinada o muchos azúcares. **Las salsas y los aliños preparados** contienen gran cantidad de azúcares, aceites vegetales de bajo coste, ácidos grasos trans, agentes conservantes, agentes químicos para dar textura y colorantes artificiales. Se presentan en botellas de plástico y ocupan estanterías enteras en los supermercados. Con los aliños industriales, los beneficios de la verdura se ven exterminados. Para obtener un aderezo de ensaladas saludable, pueden mezclarse unas cucharadas de vinagre balsámico o vinagre de sidra de manzana con unas cucharaditas de aceite de oliva extra virgen. Se tendrá así una ensalada saludable llena de grasas buenas. **Los alimentos transformados “bajos en grasas” y “0% materia grasa”** se tratan en realidad de alimentos altamente transformados y que poseen gran cantidad de azúcar con efectos más desfavorables para nuestro organismo que la propia grasa (Patty W Siri Tarino et al, 2010; Stanhope KL et al, 2013). Es conveniente no abusar en el cocinado **con aceites vegetales poliinsaturados ricos en Omega 6**, siendo mejor utilizar el aceite monoinsaturado de oliva, ya que aquellos están relacionados con la obesidad (Lichtenstein AH et al, 2010).

Las patatas fritas servidas en el mostrador de una cadena de comida rápida además de la patata, aceite y sal, llevan aceite de cártamo, dimetilpolisiloxano, dextrina, pirofosfato de sodio y ácido cítrico, con un poco de goma xantana...En total pueden llevar de nueve a catorce ingredientes. Aportan una moderada contribución de proteínas. El doctor Luis Miguel Luengo Pérez, vocal del área de Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y doctor del Hospital Universitario Infanta Cristina (Badajoz), explica que las patatas no son saludables ni perjudiciales per se, sino que lo son dependiendo de la forma en que se elaboren. Son más saludables cocidas, aliñadas con aceite de oliva; y más perjudiciales, fritas, sobre todo con aceites trans o saturados. Las patatas cocidas enteras con su piel y al vapor, es decir sin estar nunca en contacto con el agua, o asadas en el horno o en el microondas se comportan como un hidrato de carbono de absorción lenta y al suministrarnos su energía poco a poco engordan menos (Cuanto más lento y menos intenso sea el cocinado su absorción es más lenta). Fritas, troceadas o en puré se comportan como hidratos de absorción rápida porque la estructura de su fécula, del almidón, se modifica, y su energía se absorbe muy rápidamente, pasando a tener un índice glucémico más alto y engordan más.

Efectuamos seguida y brevemente algunos comentarios acerca de los componentes de las patatas fritas servidas en cadenas de comida rápida:

1. **Aceite de palma.** Es un ingrediente habitual no solo en patatas fritas de *fast food* sino también en margarinas, bollos, panes, cereales de desayuno, champús, lápices de labios, velas, detergentes, chocolates y helados, según informa el Fondo Mundial para la Naturaleza (WWF). Contiene un alto porcentaje de grasas saturadas que perjudican

la salud (María Astudillo Montero A, licenciada en Biología de la Universidad de Salamanca, coautora del Libro: La Dieta Alea, 2015).

2. **El aceite de colza** contiene de forma predominante un ácido graso monoinsaturado distinto al del aceite de oliva, con una cadena de más átomos de carbono, lo cual hace que no tenga las propiedades beneficiosas sobre la salud, que tiene el ácido oleico del aceite de oliva. Es un sustituto más barato.
3. **Aceite de soja hidrogenado**, no aconsejable por los ácidos grasos trans.
4. **Aceite de cártamo**: Su contenido en ácido oleico y ácido linoleico (omega-6) es variable. No ofrece riesgos para la salud.
5. **Almidón modificado de patata**. No es infrecuente encontrar este almidón modificado químicamente (en patatas fritas, palomitas, *snacks* de cereales) para hacer los productos más resistentes al calor y la congelación. Es una forma de preservar la estabilidad del alimento (Cabo Moreta R, farmacéutico, dietista-nutricionista, coautor del libro La dieta Alea, 2015).
6. **Dextrosa**. Es un azúcar para dar un color dorado a través de la caramelización. Favorece a medio-largo plazo la diabetes mellitus de tipo 2 y la obesidad. Puede además reaccionar con otro compuesto a temperaturas elevadas para formar acrilamida.
7. **Potenciador es del sabor de origen vegetal**: Las Levaduras y algunos potenciadores de sabor vegetales, son totalmente inocuos para el ser humano. Pueden conferir a las patatas un gusto a carne, como ocurre con el ácido L-Glutámico.
8. **Dimetilpolisiloxano**. Se trata de un aditivo alimentario aprobado por la Unión Europea que se emplea en alimentos y fármacos para disminuir la producción de espuma en los procesos de efervescencia; en este caso, en la fritura.
9. **Ácido cítrico**. Se utiliza como conservante y no tiene efectos beneficiosos ni perjudiciales. Se utiliza para ayudar a otros compuestos antioxidantes. Básicamente, evita el oscurecimiento de las patatas troceadas. Es totalmente inocuo para el organismo (Astudillo Montero M, 2015).
10. **Goma xantana**. Se trata de una sustancia que se produce por la fermentación de un carbohidrato producido por una bacteria, y a la que se recurre por sus efectos espesantes. Confiere una textura esponjosa al alimento, sobre todo después de ser congelado: no pierden tanta agua y no se resecan al ser cocinados. Generalmente, estos productos ni siquiera se absorben en el intestino humano (Astudillo Montero M, 2015).
11. **Levadura**. Es un potenciador del sabor que incluso confiere cierto gusto a carne a los alimentos a los que se añade. También se emplea porque al estar presente en la fritura produce en los alimentos una costra crujiente. Es inocuo para el organismo (Roberto Cabo Moreta R, 2015).
12. **Pirofosfato ácido de sodio**. La información nutricional de las principales cadenas indica que se utiliza para preservar el color natural. Frecuentemente se aprovecha también como alternativa al cloruro sódico (sal de mesa) a la hora de regular la acidez de los alimentos y aportar sabor salado. Este ingrediente, en grandes cantidades puede provocar malestar digestivo y llegar a modificar el equilibrio en el organismo del calcio y fósforo (Astudillo Montero M, 2015). La FDA recuerda que las dosis habituales en los productos de consumo no suponen amenaza alguna para la salud. Está presente en chicles, refrescos, bebidas isotónicas y algunos derivados lácteos.
13. **Dextrina de patata o azúcar de almidón**. Es un azúcar obtenido del almidón de patata, y se usa como estabilizador. Además de en las patatas fritas, puede encontrarse en muchos otros alimentos procesados: zumos, productos horneados, barritas de cereales, confitería, chicles, nueces y lácteos.
14. **Harina de arroz**. Se obtiene a partir de granos de arroz molidos. Es un ingrediente utilizado para hacer más crujiente al alimento cocinado, libre de gluten.

Concluye el doctor Luengo, que esta lista de ingredientes contiene algunos que deberían evitarse claramente como la dextrosa, la sal de sodio, el aceite de soja hidrogenado. Estos y otros ingredientes son empleados por su menor precio, como el aceite de colza en lugar de aceite de oliva, aceite de cártamo en lugar de aceite de girasol y otros ingredientes sin mayores comentarios. **Si se comparan estas patatas con las que se hacen en casa, salen perdiendo, ya que entonces, puede elegirse el mejor aceite (de oliva virgen extra) y moderar la cantidad de sal, subraya María Astudillo**. Además, se evita el azúcar. Aunque no sepan a carne... (Gladys Ibáñez. Las papas fritas. http://tumesanutritiva.blogspot.com.es/2015/10/las-papas-fritas_14.html).

Si se lee la composición de un alimento procesado, de cualquiera de los que se compra en el supermercado, puede apreciarse que junto a los ingredientes fácilmente reconocibles (huevo, harina, carne de vacuno hay otros ingredientes más difíciles de descifrar. Son los conservantes, colorantes, emulsionantes, espesantes, estabilizantes, edulcorantes, acidulantes, antiaglomerantes, antiespumantes, potenciadores de sabor y otras sustancias, todas ellos conocidas de forma global como aditivos. Son sustancias los aditivos que sin constituir por sí misma un alimento ni poseer valor nutritivo, se agregan intencionadamente a los alimentos y bebidas en cantidades mínimas con objetivo de modificar sus caracteres organolépticos o facilitar o mejorar su proceso de elaboración o conservación (Real Decreto 3177/1983; Norma general del Codex para los aditivos alimentarios, 1995). Carecen de valor nutritivo, pero mejoran las cualidades de los alimentos cara al consumidor, para que resulten más atractivos para su consumo. Los conservantes son unas sustancias utilizadas como aditivos alimentarios, que añadidas a los alimentos ya sean de origen natural o artificial, detienen o minimizan el deterioro causado por la presencia de diferentes tipos de microorganismos (bacterias, levaduras y mohos).

Hay aditivos completamente inocuos, otros con los que hay que tener precaución y otros que claramente hay que evitar tomar pues son perjudiciales para la salud. Los aditivos que se usan en la Unión Europea deben haber sido evaluados y autorizados. La actual legislación sobre aditivos es del año 2008, y continuamente se están llevando a cabo modificaciones, aprobando nuevos aditivos o nuevos usos de los ya existentes, prohibiendo otros, modificando sus valores límite (es decir, la ingesta diaria máxima admisible)... Si se piensa que el hecho de que hayan sido autorizados por la Unión Europea debería aportar tranquilidad a la hora de consumirlos, no es así.

Citamos seguidamente algunos aditivos que se utilizan por la Industria y que deberían estar prohibidos debido a sus efectos negativos sobre la salud: El glutamato monosódico (MSG). También es conocido como proteína hidrolizada, extracto de levadura autolizada o con el número E-621. Muchos productos enlatados o sopas secas contienen este aditivo, y también está presente en muchos alimentos congelados como por ejemplo las pizzas. Puede causar cefaleas migrañosas y otros trastornos como aumento de la transpiración, entumecimiento, parestesias, palpitaciones, náuseas, sofocos, dolor torácico, sensación de agotamiento (Katherine Zeratsky, Clínica Mayo <http://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/expert-answers/monosodium-glutamate/faq-20058196>).

Carragenina. Se trata de otro aditivo, que se utiliza incluso en algunos alimentos orgánicos. Aunque los estudios se han conducido sólo en animales, hay suficiente evidencia para afirmar que este aditivo puede causar cáncer, según Joanne K. Tobacman de Atención de la Salud de la Universidad de Iowa. Se consideraba inofensivo hasta que se demostró que en animales podía provocar úlceras en el intestino grueso, pérdidas de sangre en la orina y ralentización del crecimiento, malestar gastrointestinal. Puede provocar alergias y debilitar el sistema inmunitario y en grandes cantidades puede disminuir la absorción de minerales esenciales. Muchos de los alimentos procesados que consumimos contienen ese extracto de las algas rojas marinas con el fin de que aunque estén almacenados durante mucho tiempo no pierdan su atractivo. Se pueden hallar en: Helados, sorbetes y productos lácteos congelados, postres con o sin refrigeración, Leches saborizadas, productos cárnicos, quesos líquidos o untables, bebidas de sabor, rellenos para panificación, vitaminas y suplementos, alimento para mascotas. Fuente: http://bitly.com/bundles/o_5iu3uh5llb/6; Carragenina. <http://www.sdpnoticias.com/estilo-de-vida/2015/11/22/carrageninas-un-aditivo-alimenticio-que-puede-ser-danino>.

La alimentación moderna aporta fácilmente una dosis de fósforo cuatro veces superior a la recomendada. El consumo alto de fósforo se asocia con una mayor mortalidad en una población sana de Estados Unidos. Debido a los patrones actuales de consumo de fósforo en los adultos en Estados Unidos, estos hallazgos pueden tener importantes implicaciones para la salud pública (Chang AR et al, 2013; Wilson KM et al, 2015). **Los aditivos fosfatados están permitidos por Europa, y nos los encontramos enmascarados en multitud de alimentos de consumo diario (refrescos, quesos, lácteos, embutidos, surimi, productos de panadería...).** Al menos ocho aditivos con fosfatos deberían estar radicalmente prohibidos (y probablemente pasarán a estarlo a partir de 2018): Ácido ortofosfórico (E338); Ortofosfatos sódicos (E339); Ortofosfatos potásicos (E340); Ortofosfatos cálcicos (E341); Ortofosfatos de magnesio (E343); Difosfatos (E450); Trifosfatos (E451); Polifosfatos (E452).

La Tartracina pertenece a la familia de los colorantes azoicos. Los colorantes azoicos se han cuestionado reiteradamente, debido a que muchos colorantes de esta familia (no los au-

torizados para uso alimentario) han demostrado ser cancerígenos. Una diferencia fundamental es que los colorantes cancerígenos son poco polares, solubles en grasas, y atraviesan con cierta facilidad la barrera intestinal, incorporándose al organismo. En cambio, los colorantes autorizados, que son muy polares y solubles en agua, no se absorben (Calvo Miguel, 2008). Los estudios científicos realizados no han demostrado ningún efecto carcinogénico (Maekawa et al, 1987). De hecho en modelos de cáncer de piel en ratón se ha demostrado que la tartracina tiene un fuerte efecto anticancerígeno (Kapadia et al, 1998). La tartracina aumenta su potencial comercial porque además de los tonos amarillos-anaranjados, al ser mezclada con otros colorantes como el *azul brillante* (E133) o el *verde S* (E142) se obtienen diversas tonalidades verdosas. Los productos que contienen tartracina incluyen alimentos comerciales procesados de color amarillo o verde, o color marrón o crema. La gama de alimentos que pueden contener este colorante es muy amplia, como **Postres y dulces**: helados, productos de repostería, caramelos, chicles, gominolas, gelatinas...; **Bebidas**: bebidas alcohólicas, refrescos, gaseosas, bebidas energéticas e isotónicas; **Snacks**: tortitas o totopos de maíz, patatas fritas, palomitas de maíz...; **Condimentos**: salsas, mostaza, colorante alimentario amarillo o colorantes para paellas (Carlos Barros Santos, 2008). **Colorante en medicamentos.**

Los efectos negativos de la tartracina en la salud son controvertidos (Turner PJ y Kemp ASI, 2012). Un estudio científico que evaluaba mezclas de aditivos alimentarios ha relacionado a la tartracina con el aumento en la incidencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños, si se utilizaba en combinación con los benzoatos (E210-215) (McCann et al, 2007). Sin embargo, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, en un estudio del año 2009 indicó que estos datos no suponían pruebas concluyentes y que los estudios tenían serios fallos experimentales, y concluyó que la tartracina en las concentraciones aprobadas en la Unión Europea no suponía riesgo para la salud (European Food Safety Authority, 2008; EFSA, 2009). Desde que en 1959 se describió por primera vez un cuadro de urticaria debido a la tartracina se han relatado más casos de urticaria, lesiones purpúricas, anafilaxia y en general intolerancia debidos a este y otros colorantes azoicos (Eric Gershwin M, Timothy Eugene Albertson, 2001). **La incidencia de casos de reacción alérgica o intolerancia a la tartracina es baja (1 de cada 10.000), aumentando entre personas hipersensibles a la aspirina** (Stevenson DD et al, 1986; Corder EH et al, 1995), pudiendo llegar en este caso hasta el 2,6% de la población (Virchow et al, 1988). **Este colorante, según autores, podría afectar a las personas asmáticas actuando como un agente liberador de histamina** (Murdoch et al, 1987; Schaubschläger et al, 1987), aunque en otros estudios se niega cualquier efecto de la tartracina en alergias cutáneas o respiratorias (Pestana et al, 2010).

Ante la imposibilidad de citar y comentar la larga lista de aditivos: (colorantes, conservantes, estabilizantes, emulsificantes, espesantes, potenciadores del sabor, edulcorantes, compactantes, gelificantes, antioxidantes...) que rebasan los objetivos de esta obra: remitimos al lector a las webs siguientes:

https://es.wikipedia.org/wiki/Aditivo_alimentario

https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Aditivos_alimentarios

https://es.wikipedia.org/wiki/N%C3%BAmero_E

<https://es.wikipedia.org/wiki/Conservante>

Las verduras, hay que lavarlas convenientemente antes de procesarlas en la cocina, ya pueden llevar restos de pesticidas, fertilizantes químicos, metales pesados. Los alimentos pueden estar también genéticamente modificados o alimentos ionizados o irradiados. Según la United States Environmental Protection Agency (EPA), el organismo oficial de Estados Unidos que vela por la salud humana y el medio ambiente, **el 60% de los herbicidas, el 90% de los fungicidas y el 30% de los insecticidas son cancerígenos, y la mayoría también son tóxicos para el sistema nervioso** (Ali Abdel-Rahman et al, 2001; Kamel F et al, 2013; Parrón T et al, 2013; Wang A et al, 2014; Khasnavis S et al, 2014). **Estos productos también se han relacionado con la enfermedad de Parkinson, los abortos involuntarios, los problemas de fertilidad, la neurotoxicidad y las alteraciones del sistema hormonal (perturbadores endocrinos).** Las frutas y verduras son las más contaminadas por los pesticidas, siendo interesante comparlas en la agricultura orgánica: melocotones, manzanas, apio, cerezas, peras, nectarinas, lechuga, espinacas, fresas, uvas, patatas y pimientos. Las frutas y verduras menos cargadas de pesticidas son: brócoli, coles, cebollas, guisantes (congelados), maíz dulce, espárragos, kiwis, mangos, aguacates, plátanos y piñas. Cuando se dude de su procedencia, es conve-

niente lavar al chorro del grifo las verduras, incluso en ocasiones añadir unas gotitas de lejía en el agua unos segundos y volver a aclarar de nuevo.

Entre los carcinógenos destaca el aporte energético, de forma que un exceso de grasa corporal, resultado de un balance energético positivo, se relaciona con distintos tipos de cáncer, cuya incidencia se incrementa de forma significativa en ambos sexos cuando el peso corporal supera en un 40% el ideal definido en función del sexo y de la talla (ver bibliografía a este respecto en esta obra). En otro estudio, altos niveles de medidas de adiposidad abdominal y visceral por tomografía en hombres, estaban correlacionadas con una peor función cognitiva, no ocurriendo así en las mujeres (Kanaya AM et al, 2009). El exceso de sal, las aminas heterocíclicas procedentes de la cocción de la carne, los compuestos N-nitrosos: nitrosaminas y aminas heterocíclicas, presentes en algunos alimentos como los encurtidos, pescado cocido, seco, salado, cerveza negra, panceta, queso, leche en polvo o desnatada y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (tabaco), son algunos de los compuestos potencialmente más carcinogénicos. El benzopireno, que ha despertado gran inquietud y que ha llevado al Ministerio a retirar el aceite procedente del orujo, es un hidrocarburo aromático policíclico que también contienen otros alimentos como vegetales cultivados cerca de autopistas, o en áreas industriales, en las carnes a la brasa, en peces o mariscos de aguas contaminadas por el petróleo, o en productos ahumados. Para evitar el riesgo, al tratar estos alimentos es preferible emplear calor eléctrico, de modo que no se produzca humo, evitando el contacto directo entre la fuente de calor y el alimento y evitar la temperatura para evitar la carbonización. Aun con todo, se necesitan grandes dosis de su ingestión para que resulte peligroso. Se originan a través de la combustión incompleta de materia orgánica a altas temperaturas (de 300 a 600 °C), conociéndose su correlación con la carcinogénesis desde 1950. Según Carmen Vidal experta en nutrición y bromatología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, este carcinógeno, como las nitrosaminas, y las aflatoxinas procedentes de hongos como el aspergillus que contaminan alimentos como los frutos secos cuando se dan condiciones de alta temperatura y humedad que favorecen su crecimiento, son carcinógenos potenciales, y no quiere decir reales. Necesitan una bioactivación en el organismo para convertirse en cancerígenos. **Se han relacionado estos tóxicos con cánceres de pulmón, estómago, riñón, páncreas, pero en dosis altas y en animales de laboratorio. Estos tóxicos alimentarios, como otros, no alimentarios, como la exposición al asbesto, necesitan de unas características individuales, genéticas y una exposición ambiental al factor de riesgo tóxico suficientemente intensa, para que el riesgo carcinógeno se convierta en real, es decir una concurrencia de varios factores, ya que la etiología del cáncer es multifactorial.**

Recomendaciones Dietéticas y Consejos Dietéticos

La Dieta Mediterránea ha probado ser la más beneficiosa para beneficiar el proceso cognitivo, por el pescado rico en omega 3 y alimentos a base de plantas. El mismo estudio de España encontró mejor grado en el proceso cognitivo en pacientes que consumen dieta Mediterránea luego de 6,5 años (Lluís Serra Majem et al, 2015). Recomendada la Dieta Mediterránea como modelo de dieta por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y Centro Internacional de Altos Estudios Gastronómicos Mediterráneos (CIEHAM), **hoy día, se está asistiendo paradójicamente a una disminución de seguimiento de esta dieta en el Area Mediterránea.**

El Comité de Médicos de Medicina Responsable (PCRM) ha publicado guías para evitar la enfermedad del Alzheimer: Presentada en la Cumbre de Nutrición y Cerebro (www.pcrm.org) julio 2013. Entresacamos una serie de recomendaciones, que son válidas también como consejos a seguir para la salud en general: Minimizar las grasas saturadas y trans (hidrogenadas como manteca vegetal y margarina). Los vegetales, las legumbres (frijoles, arvejas y lentejas), frutas y granos enteros deben ser los alimentos primarios en una dieta. Una onza (28 gramos) de nueces o semillas al día constituyen una fuente de Vitamina E. Una fuente de alimentos fortificados con B12, proveen al menos 2,4 ug (microgramos) al día de esta vitamina. Si se usa un multivitaminas hay que escoger uno sin hierro y sin cobre. Solo hay que consumir suplementos de hierro si son prescritos por un médico: Se da en anemias ferropénicas (por ejemplo, producidas por menstruaciones muy intensas) y como suplemento en embarazadas, con algunas excepciones como en las talasemias. Evitar utensilios de cocina, antiácidos, polvos de hornear u otros productos que contengan aluminio. Hacer ejercicios aeróbicos por lo menos 40 minutos 3 veces por semana.

Añadimos también nosotros estas recomendaciones de Salud General: Rebajar drásticamente el consumo de azúcar: refrescos, colas, pastelería... y de hidratos de carbono (incluidos los complejos, como los cereales integrales, patatas, sobre todo fritas, pan blanco, arroz blanco...). Incrementar el consumo de alimentos crudos de calidad. Evitar los refrescos. Dejar de consumir productos industriales ricos en grasas trans (comidas precocinadas, alimentos procesados, bollerías, aceites recalentados...). Aumentar el uso de hierbas y especias en la cocina.

Alimentos para la salud cerebral: ¿Qué debemos comer?: En la Reunión del Congreso Anual de la American Association de Psiquiatría (APA) 17 de Mayo de 2016, celebrada en Atlanta, más de 400 psiquiatras y expertos, destacaron la importancia de la dieta en Enfermedades Mentales, especialmente Depresión y Demencias. Elaboraron una nueva escala de alimentos para el cerebro y mejores nutrientes contra la depresión. La investigación reciente en este sentido se ha llevado contra la Enfermedad de Alzheimer y depresión. **Destacaron como modelo la Dieta Mediterránea, y como existe una alta correlación entre no comer carne y depresión y ansiedad.**

Los siguientes alimentos fortalecen la membrana neuronal y poseen efectos antiinflamatorios: Hortalizas de hoja verde, carnes de vísceras sólidas, frutos secos, moluscos bivalvos (mejillones, almejas...) moluscos (caracol, calamar, pulpo) pescado (salmón y sardinas). Recomiendan 226 a 340 gramos a la semana, limitando el tiburón y el pez espada por los metales pesados. Nutrientes como ácidos grasos omega 3, magnesio, calcio, fibra y vitaminas B1, B9, B12, D, E. son importantes para nuestro cerebro.

Comunicaron en el Simposio, como veganos, un 52% tenía franca deficiencia de Vitamina B12 y 23% concentraciones insuficientes. De 30 madres veganas, un 60% de su descendencia tenía retraso en el desarrollo y 37% tenían atrofia cerebral. Destacaron como una dieta basada en vegetales alimenta el microbioma, así como el consumo de antioxidantes procedentes de fitonutrientes, como hojas de mostaza, espinaca, pimiento morrón, licopeno, carotenoides son buenas para el cerebro (Una Nueva escala de alimentos para el cerebro, identifica los mejores nutrientes contra la depresión, 2016).

Como se ha visto en este mismo capítulo, investigaciones anteriores habían incidido en la importancia de la dieta en enfermedades mentales, incluidos los Omega 3 y antioxidantes como la luteína y zeaxantina (Khachik F et al, 1996; Garry J Handelman et al, 1999; Ethan M Balk et al, 2006; Delcourt C et al, 2006). El trabajo de los últimos años sugiere que **las dietas ricas en MUFA** (que se encuentra en el aceite de oliva, los aguacates y las nueces), **PUFAs** (que se encuentra en nueces, semillas, pescado y vegetales de hojas verdes), **y los suplementos que contienen ácido graso eicosapentaenoico (EPA)** pueden disminuir el riesgo de depresión. Es conveniente calcular las calorías necesarias y no abusar con aportes excesivos, pues **con una restricción calórica se incrementa la resistencia a los virus y bacterias y se alcanza un estado anímico más positivo.**

Dietas ricas en frutas, verduras, frutos secos, cereales integrales, pescado y alta en grasas no saturadas, se asocian con una reducción del 30% en el riesgo de depresión, en comparación con la carne y las dietas lácteas enteras y los de alto contenido en ácidos grasos trans que además son inflamatorios.

Conviene sustituir las leches de animales por bebidas vegetales.

Hay que limitar el consumo excesivo de grasas poliinsaturadas omega 6, las cuales se transforman en leucotrienos que son sustancias, proinflamatorias o inflamatorias. **Una dieta de alimentos con un alto índice glucémico (azúcar refinada, dulces, bollería, refrescos en lata... pueden tener unos efectos negativos sobre la cognición y el ánimo (depresión).** La adhesión a una dieta sana reduce el riesgo de depresión y deterioro cognitivo. Un aporte adecuado de proteínas de alto valor biológico: Aminoácidos como el triptófano, fenilalanina y tirosina son los precursores de muchos neurotransmisores como serotonina, noradrenalina, dopamina..., esenciales para evitar enfermedades cerebrales o/y psiquiátricas.

El gran ensayo aleatorizado PREDIMED mostró que la dieta mediterránea reduce el riesgo de enfermedades del corazón, mejorar la cognición y también puede prevenir la depresión (Elena H Martínez Lapiscina et al, 2013). **Por lo tanto, las dietas ricas en frutas, verduras, pescado, aceites vegetales, frutos secos y cereales integrales, con una menor ingesta de azúcar, carne procesada, y grasas de origen animal, es probable que sean la mejor apuesta en el apoyo a la salud de nuestro cerebro, así como el resto de nuestro cuerpo. Este tipo de die-**

tas son concordantes con las directrices dietéticas nacionales de todo el mundo. El mensaje clave es que la salud física puede ser tan importante para la salud mental como la salud mental es a la salud física.

Los fumadores que consumen cantidades moderadas de frutas y hortalizas reducen su riesgo de desarrollar una enfermedad pulmonar casi a la mitad, según los resultados de un estudio presentado en el 97º Congreso Anual de la Sociedad Torácica Americana, celebrado en San Francisco (Estados Unidos). La doctora Watson de la Universidad de Groninga (Holanda) afirma que una porción simple de hortalizas y entre una y media de fruta al día, especialmente manzanas, parecen prevenir la EPOC entre los fumadores, brócoli... (Citada por Ebrí Torné B, 2002). Recordemos la labor preventiva a este respecto del sulforafano del brócoli, ya comentado en el capítulo XX.

Tener un leve sobrepeso en personas mayores de 65 años (IMC entre 25 y 27) no supone un factor de riesgo de muerte por cualquier causa en los hombres y mujeres de edad avanzada (Heiat A et al, 2001).

Cambiando el estilo de vida y con estas medidas, según las investigaciones actuales, puede reducirse el riesgo para enfermedades cerebrales como el Alzheimer o el Parkinson.

Las directrices recomendadas por las agencias de seguridad alimentaria para reducir la acrilamida son: No cocinar nunca los alimentos a una temperatura superior a los 120 °C por un periodo de tiempo prolongado. No freír con una temperatura del aceite superior a 170 °C. Cocinar los alimentos preferiblemente al vapor o hervidos. Mientras se cocina en el horno, rociar la comida a menudo con agua o caldo para favorecer la evaporación de la acrilamida durante la cocción. Hervir siempre las patatas antes de freírlas o asarlas en el horno, aumentando así la cantidad de agua presente en su interior. Procurar no comer las partes quemadas de pan, pizza y patatas: es ahí donde se concentran los niveles más altos de acrilamida. No excederse nunca con los productos fritos, sobre todo los niños, cuyo organismo tiene un nivel de tolerancia inferior a la acrilamida. Esta sustancia es un enemigo insidioso de nuestra salud. Mientras las diferentes agencias debaten sobre su toxicidad y sobre cómo conseguir controlar su presencia en los alimentos industriales, a nuestra pequeña escala, podemos protegernos intentando no consumir alimentos potencialmente peligrosos.

Llegados a este punto, y habiendo dado todas estas recomendaciones respecto a que alimentos debemos de tener cuidado y limitar o prescindir de ellos, es conveniente también mirar en la compra diaria las etiquetas de las comidas precocinadas, productos de pastelería, encurtidos, quesos..., a efectos de valorar su contenido en "E", o si la leche o quesos son pasteurizados en vez de fermentados de forma natural y otras consideraciones dadas en este capítulo. **Es preciso también comentar, que no es igual una mala alimentación (dieta basura o chatarra) consumida de forma continuada y en ausencia de frutas y verduras, que su consumo puntual o esporádico.**

CAPÍTULO XXX

El Café

Procesado industrial.

Composición química y características organolépticas del Café.

Su absorción y acción.

Beneficios para la Salud del Café-I

(Diapositivas nº 373 a 391)

EL CAFÉ

El café es una de las bebidas más consumidas en el mundo después del agua, aceites comestibles y te (Nacional Coffee Association, 2000). Cada año se consumen más de 400 billones de tazas al año. Por nacionalidades, los que más café consumen en el mundo son los finlandeses (12 kg por persona al año), seguidos de los noruegos (casi 10 kg), los suecos (8,4 kg), los holandeses (8,2 kg), los norteamericanos, y los países latinoamericanos tradicionalmente productores de café como Colombia y Brasil.

En España, el consumo es de 4,5 kilogramos de café por persona cada año y es el 19º país que más café consume en todo el mundo, según indica la Internacional Coffee Organization (ICO).

Según el último informe estadístico sobre los Hábitos de Consumo de Café en España, publicado por la Federación Española del Café (FEC), el 63% de la población adulta mayor de 15 años suele tomar café de forma diaria y los consumidores habituales beben 3,6 cafés diarios entre semana y 2,6 tazas al día durante el fin de semana. El atractivo del café está ligado a su aroma, sabor, al placer de degustar una “taza de café” consumida en solitario o con compañía, siendo además, concepto generalizado que el café es estimulante y energizante.

La cafeína (1, 3,7-metilxantina) es un alcaloide de estructura purínica que se encuentra naturalmente en los granos del café. El 75% del consumo de cafeína mundial es aportado por el café, un 15% por el consumo de té y un 10% por las bebidas energéticas adicionadas de cafeína (Lundsberg L, 1998). Independiente del proceso de preparación del café para su consumo (hervido o filtrado), en promedio, una taza de café (150cc) aporta entre 90 y 200 mg de cafeína, dependiendo eso sí del origen del café, de la modalidad de preparación, e incluso del lugar (local) donde se prepara (McCusker RR et al, 2003). Curiosamente, un estudio demostró que el café expendido por un mismo local en seis días seguidos variaba en su contenido de cafeína de 132 mg a 282 mg (Higdon JV et al, 2006).

El cafeto es un arbusto tropical de hojas perennes de una altura que puede llegar hasta los 10 m para árboles en estado silvestre y unos 3 m para las variedades cultivadas. A pesar de que la especie a la que pertenece el cafeto abarca 500 géneros y 8.000 especies, sólo 10 de ellas son cultivadas actualmente, las pertenecientes a la familia Coffea, nativas de Asia y África. Se atribuye el origen de las especies cultivadas en la actualidad a Abisinia, hoy República de Etiopía, más tarde fue introducido en Europa por los árabes. El término café proviene del árabe *kahwah*.

Las hojas del cafeto suelen tener una forma elíptica y son de color verde oscuro. En la mayoría de variedades sus flores suelen aparecer a partir del tercer año de crecimiento, estas son de color blanco a rosado, su polinización es realizada por insectos aunque algunas especies son autónomas y no necesitan intervención externa para su polinización. **Aproximadamente quince semanas después de la polinización, aparece el fruto, el cual es una drupa, que se pare-**

ce a la cereza, contiene la semilla y la pulpa, dulce y fragante, que madurará entre 20 y 25 semanas después de la aparición del fruto. Las semillas o granos de café maduros son de color rojo oscuro (Ver diapositiva nº 373). Después de secadas y tostadas, adquieren un color que va desde castaño oscuro hasta negro (Ver diapositiva nº 376). Sus hojas y semillas son usadas tradicionalmente para usos medicinales.

Las variedades de Café Arábica (Centroamérica, Suramérica, Asia y Este de Africa) y Robusta (fundamentalmente Africa y también Brasil y Asia) suman el 98%.

Procesado Industrial

Los procesos de pos cosecha, conocidos en muchos lugares como *beneficio* y *secado*, comienzan a partir de la recolección de las cerezas de café. Para entender la importancia de estos procesos, conviene conocer en detalle las partes que conforman una cereza de café. La cereza de café en estado de madurez es un fruto de color rojo o amarillo (Ver diapositiva nº 373). Cada cereza tiene una piel exterior (exocarpio) que envuelve una pulpa dulce (mesocarpio). Debajo de la pulpa están los granos recubiertos por una delicada membrana translúcida (Silver Skin) y estas membranas envuelven las dos semillas (endosperma) de café. Las prácticas de pos cosecha, transforman la cereza en un producto seco, listo para el proceso de trilla. Son procesos que se utilizan para la separación del mesocarpio del endocarpio. El tiempo que duren dichos procesos y el efecto que pueden generar los diferentes compuestos presentes en la pulpa y mucílago del café en la semilla, tiene una clara influencia en la calidad final de la bebida.

Uno de los procesos más utilizados es el llamado **beneficio seco del café**. En este proceso de post cosecha las cerezas comúnmente se exponen al sol durante varios días hasta alcanzar cierto grado de humedad en rangos que pueden variar. Uno de los efectos que tiene este método es la impregnación de la semilla con los azúcares y otros compuestos presentes en el mucílago del café, lo que conduce a la generación en la bebida final de sabores característicos de los *cafés beneficiados* por esta vía.

El **beneficio húmedo** del café incluye el despulpado, la fermentación, el lavado y el secado del grano. En el despulpado a las cerezas se les retira la pulpa rápidamente después de la recolección. En caso de que ésta se retrase por más de 6 horas, el grano, y posteriormente la bebida, pueden presentar el defecto en taza denominado fermento. Este defecto también se presenta cuando hay presencia de frutos sin despulpar y de pulpa adherida al pergamino o en la medida que aumenta el porcentaje de grano sobremaduro en el café cosechado. Posteriormente se retira el mucílago (mesocarpio) por medio de la **fermentación** del grano en tanques de fermentación o por medios mecánicos. La fermentación puede durar de 12 a 18 horas, dependiendo entre otras variables de la temperatura del lugar, siendo el tiempo de la fermentación mayor en las zonas frías. Por ser el tiempo de fermentación un factor definitivo en la calidad del café, es necesario realizar muestreos periódicos de la masa de café en el tanque de fermentación, para determinar el punto óptimo antes de iniciar el proceso de lavado final del grano y secado. Si el café se sobrefermenta, se mancha, pierde peso, se avinagra la almendra y se afecta irremediablemente la calidad (Ver diapositiva nº 374).

Una vez finalizado el proceso de fermentación, comienza el lavado del grano, cuyo objetivo es eliminar totalmente el mucílago (Mesocarpio) del grano. De esta forma, al separar rápidamente la pulpa y el mucílago del grano de café, y lavarlo, se evita la aparición posterior de sabores defectuosos. El proceso de beneficio húmedo constituye un trabajo arduo y artesanal y se constituye en uno de los principales elementos que garantizan la calidad. En este proceso se eliminan impurezas, permitiendo una selección y clasificación del café. Una vez el café ha pasado por el proceso de beneficio se seca al sol o en secadores mecánicos. Cuando ya se tiene el café seco, se le denomina **café pergamino**, puesto que al grano lo cubre una capa amarilla opaca llamada pergamino (Ver diapositiva nº 375). Una vez se terminan los procesos de *beneficio*, incluyendo el secado, el café pergamino se somete a un nuevo proceso denominado **trilla de café, para obtener el café almendra o café verde, o café oro en ciertos países**. Una vez trillado, el grano verde se selecciona y clasifica cuidadosamente, teniendo en cuenta su tamaño, peso, color y apariencia física (defectos). Este café verde o almendra es el insumo para la elaboración del café tostado, del café soluble y de los extractos de café, y se caracteriza porque su color es verde, tiene un olor característico de café fresco y su humedad promedio debe ser del 10 al 12% (Ver diapositiva nº 376).

Composición química y características organolépticas del Café

Las diapositivas nº 376 a 384, nos ofrecen un resumen de la composición química del café y características organolépticas del café. Destacamos su contenido en Trigonelina (Diapositiva

nº 376), hormona que se encuentra naturalmente también en productos vegetales. Es un derivado de la vitamina B6. Da el aroma y sabor característico al café. La Variedad Arábica es más rica en esta sustancia (Gorter, 1910).

Otras fuentes comunes de alimentos que contienen Trigonelina incluyen cebada, maíz, melón, cebolla, soja, guisantes y tomates, alholva o fenogreco, este último en mayores cantidades que el café. Las preparaciones orales de semillas de fenogreco tienen propiedades antidiarreicas y antipiréticas. Sin embargo, el consumo excesivo de sustancias que contengan trigonelina puede conducir a la diarrea, que se cura una vez que el alimento específico se interrumpe. **El extracto también se sabe que es eficaz en el rejuvenecimiento del cabello y el fortalecimiento de las uñas. La Trigonelina se descompone en ácido nicotínico aproximadamente en un 85% a una temperatura de 230 grados, teniendo acciones hipolipemiantes (hipocolesteremiante). Tiene además acciones antimigraña, anticancerígenas (cuello de útero e hígado, cáncer de mama estrógeno-dependiente y también puede ser de gran ayuda contra la aparición de cáncer de colon), antiséptica, hipoglucemiante, antinonoceptiva, estimulante y sedante**, (Ruby et al, 2005; Castillo-García, Martínez-Solís, 2011; Mandegaray et al, 2012). Mejora la recuperación tras la realización de ejercicio físico **y se ha propuesto que pueden aumentar los niveles de testosterona**. Así, un estudio determinó que la ingesta de un extracto de fenogreco junto con dextrosa aumentaba la resíntesis de glucógeno tras el ejercicio, favoreciendo así la recuperación (Ruby et al, 2005). Por otra parte, un estudio preliminar en el que se administró extracto de semillas de fenogreco a hombres sedentarios, determinó un aumento de la testosterona biodisponible en aquellos individuos que habían consumido el extracto frente al grupo placebo (Mokashi et al, 2014). **El consumo excesivo de sustancias que contengan trigonelina puede conducir a la diarrea, que se cura una vez que el alimento específico se interrumpe**. Otros efectos secundarios posibles de trigonelina incluyen náuseas y malestar intestinal. **Se desaconseja para mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. El uso en niños y menores de 18 años no está recomendado**. El fenogreco se ha utilizado para regularizar los ciclos en el Síndrome de los Ovarios Poliquísticos (Ray Sahelian MD, 2016).

La diapositiva nº 377, expone el contenido químico del grano de café almendra o verde, según la especie, porcentaje en fase seca. La Variedad Arábica, presenta porcentajes mayores en sacarosa, proteínas, Trigolenina, lípidos. La Variedad Robusta, los presenta en polisacáridos, azúcares, aminoácidos, cafeína, ácidos alifáticos, ácido clorogénico y minerales (Clarke RJ et al, 1985; 2001; Illy A et al, 2015).

La diapositiva nº 378, expone el contenido en minerales del café almendra. El contenido de potasio en los granos de café almendra Arábica de la variedad Colombia varía entre 1,23% y 2,55% con un promedio de 1,85% y en el tostado es en promedio de 1,99%, con un rango de 1,09% a 2,91%. **El potasio representa alrededor del 40% al 45% del peso de las cenizas del café almendra, el azufre el 7,9%, el magnesio el 3,9%, el fósforo el 3,4% y el calcio el 2,1%. Estos cinco elementos conforman el 63% del peso de las cenizas del café** (Clarke RJ et al, 1985; 2001; Illy A et al, 2015).

La diapositiva nº 379, nos expone el valor nutricional por cada 100 gramos de infusión, en grasas saturadas, monoinsaturadas, poliinsaturadas, (no tiene grasas trans). No tiene carbohidratos; proteínas; **agua: 99,4%; cafeína (40 mg); vitaminas: B1, B2, B3, B5, B6, E; minerales: Calcio, hierro, magnesio, fósforo, potasio, sodio y zinc** (Clarke RJ et al, 1985; 2001; Illy A et al, 2015).

La diapositiva nº 380, expone el contenido en cafeína de diferentes bebidas usuales. Es mayor en el café, seguida de las colas habituales. El café descafeinado baja su tasa ostensiblemente. Así mismo se exponen los equivalentes en orina de la cafeína a las 2-3 horas.

La diapositiva nº 381, expone los compuestos químicos que dan olor en el café almendra o verde: Piridina, Furanos, Aminas, Pirazinas, Aldehídos, Cetonas, Alcoholes, Ácidos, Otros azufrados. Los olores son muy variados, recordando muchos a los procedentes de la naturaleza, agradables la mayoría, aunque también pueden ser desagradables (Spadone JC et al, 1987; Holscher W et al, 1990; Shibamoto T, 1991; Semmelroch P et al, 1996).

La diapositiva nº 382, expone los Grupos químicos de algunas notas aromáticas del café tostado: Furanos con olores a paja, césped, almendra...; pirazinas con olores a tierra, alquitrán, pimentón...; oxazoles con olores a almendra, leguminosas, avellanas...; piridinas con olores a caramelo, mantequilla, amargo...; tioles con olores a café tostado, envejecido, carne asada...; cetonas con olores a miel, frutal, manzana, madera...; tiofenos con olores a cebolla, mostaza...; pirroles con olores a dulce, maíz, setas comestibles...; tiazoles con olores a tierra, verde, nueces...; hidrocarburos con olores a fétido, petróleo, herbal...; ésteres con olores a frutal, dulce,

floral...; fenoles con olores a tabaco, ahumado, amargo, madera...; aldehídos con olores a vinoso, miel, picante, vainilla...; alcoholes con olores a floral, frutal, tierra, tostado...; lactonas con olores a melocotón, coco, nuez, dulce...; ácidos con olores a vinagre, dulce, rancio, mentolado...; aminas con olores a desagradable, penetrante...; piranos con olores a dulce, eucalipto (Spadone JC et al, 1987; Holscher W et al, 1990; Shibamoto T, 1991; Semmelroch P et al, 1996).

La diapositiva nº 383, expone los sabores de algunos de los ácidos del café: Clorogénico: Amargo, astringente; Quínico: Amargo y ácido; Cítrico: Acido intenso como limones; Acético: Agrio; Málico: Manzana verde; tiofenos con olores a cebolla, mostaza...; pirroles con sabores a dulce, cereal, setas comestibles...; fórmico: Acido fuerte, acre; fosfórico: Acido refrescante; glicólico: Acido fuerte; láctico: Agridulce; fumárico: Muy Acido, pero no picante; maleico: Irritante, acre; succínico: Amargo y salado; tartárico: Acido fuerte a uvas negras (Shibamoto T et al, 1991; Flamet I, Bessiere TY, 2002).

La diapositiva nº 384, expone las relaciones entre los componentes del grano y las características sensoriales de la bebida del café: Los **Polisacáridos** retienen los aromas, contribuyen al cuerpo de la bebida y a la espuma del expreso. **La Sacarosa** se relaciona con lo Amargo, sabor, color, acidez, aroma. **Los Azúcares** reductores se relacionan con el color, sabor, aroma. **Los Lípidos**, contribuyen al transporte de los aromas y sabores y en el expreso dan sabor y cuerpo. **Las Proteínas** contribuyen al amargo y sabor y en el expreso, a la formación de la espuma, según el grado de tostación. **La Cafeína** se relaciona con el amargor. **La Trigonelina** contribuye al amargor, los productos de su degradación al aroma. **El Acido Clorogénico** da cuerpo, sabor amargo y astringencia a la bebida. **Los Acidos Alifáticos** se relacionan con la acidez, cuerpo y aroma (Puerta QGI, 2001; Marín GC, et al, 2008).

Su absorción y acción

La cafeína se absorbe casi totalmente en el estómago y en el intestino delgado, distribuyéndose en casi todos los tejidos, incluido el cerebro ya que el alcaloide es muy permeable a la selectiva barrera hematoencefálica. La metabolización de la cafeína ocurre primariamente en el hígado (95%), tejido en el que una isoforma del citocromo P-450 (CYP1A2) desmetila la cafeína a 1,7-dimetilxantina (paraxantina), la que posteriormente es nuevamente desmetilada y transformada por oxidación en ácido 1-metilúrico, el cual puede ser eliminado a través de la orina (Crews HM et al, 2001). Existen otras vías alternativas de metabolización de menor importancia (Higdon JV et al, 2006). La velocidad de metabolización de la cafeína es un determinante importante en el análisis de sus efectos metabólicos. Es así como individuos homocigotos para la expresión del CYP1A2, identificado como subclase *1A, son metabolizadores rápidos de la cafeína y corresponden al 45% de la población caucásica. En cambio, aquellos que poseen la subclase *1B se identifican como metabolizadores lentos de la cafeína y corresponden aproximadamente al 55% de la población caucásica (Cornelis MC et al, 2006).

Metabólicamente, la cafeína es un antagonista competitivo de los receptores de adenosina A1 y del subtipo A2a (James JE, 2004). Los receptores de adenosina se asocian a las proteínas G y se encuentran en alta concentración en diferentes áreas del cerebro, incluyendo el hipocampo y el núcleo talámico (Wardas J, 2002). **La adenosina es un neuromodulador que produce efectos inhibitorios, tanto en el sistema nervioso central como periférico, por lo cual el antagonismo que ejerce la cafeína sobre este modulador produce, generalmente, efectos estimulantes** (Black AM et al, 2008). **Adicionalmente, se ha identificado que la cafeína inhibe receptores de GABA, cual es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral** (Turner CP et al, 2003).

Beneficios para la Salud del Café

El café, preparado ya sea por ebullición y posterior decantación (café turco o griego) o por filtración del extracto de ebullición por simple gravedad (usando papel filtro), o mediante presión (café expreso), contiene una serie de sustancias que han sido motivo de estudio durante muchos años (Spiller MA, 1998). Sin lugar a dudas, la cafeína es la más importante, pero también el café, recordemos, aporta otras sustancias como el cafestol, el kahweol, el ácido clorogénico a los cuales se les atribuye propiedades antioxidantes (Higdon JV et al, 2006). Además, contiene una serie de micronutrientes como el magnesio, potasio, niacina, trigonelina, tocoferoles, entre otros a los cuales se les ha atribuido, con mayor o menor impacto, efectos benéficos. Las sales potásicas le confieren un efecto diurético, reforzado por los ácidos clorogénicos, responsables de su actividad como colerético y expectorante. Son numerosos los efectos en la salud atribuidos al consumo de café y particularmente a la cafe-

ina y a sus polifenoles, debido a su capacidad antioxidante. **El café tiene propiedades estimulantes. La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central, a nivel psíquico y también neuromuscular. Aumenta la motilidad gástrica y el peristaltismo intestinal.** En aplicación tópica es lipolítico. Indicado para **astenia psicofísica, hipotensión arterial, bradicardia, disquinesias biliares, estreñimiento, bronquitis, intoxicación por opiáceos, depresión cardiorespiratoria y adiposidades localizadas (celulitis).** Se ha relacionado su consumo entre otros beneficios con la salud cardiovascular, la diabetes tipo 2, la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina, el daño hepático debido a cirrosis y el carcinoma hepatocelular, entre otros. También se ha relacionado el consumo de cafeína con el período maternal, gestacional y postnatal, así como la salud de la tercera edad.

Son numerosos los estudios epidemiológicos que han examinado la relación entre el consumo de café y el mayor o menor riesgo de enfermedad cardiovascular. El análisis de los resultados puede resultar confuso ya que en algunos estudios la conclusión es que el consumo de café constituye un riesgo para la salud cardiovascular (Tavani An et al, 2004), en tanto que otros concluyen que, no tiene efectos (Mineharu Y et al, 2009), incluso que es beneficioso (Bonita JS et al, 2007).

En general, casi todos los estudios epidemiológicos, prospectivos y de meta-análisis, concluyen que un consumo alto de café puede constituir un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Tavani An et al, 2004; Greenberg JA et al, 2007; Mineharu Y et al, 2009). **Sin embargo, un análisis en detalle de estos estudios, lleva a concluir que el riesgo, particularmente del Infarto de Miocardio, presenta una curva tipo J** (Panagiotakos DB et al, 2003), característica en muchos estudios epidemiológicos: Esto es, el no consumo de café se asocia con un riesgo menor a moderado de IM, el consumo de cantidades moderadas de café origina un bajo riesgo de IM y cantidades crecientes de consumo implican riesgos mayores de IM. **Así el consumo de 300 ml/día o menos de café, representa un factor de protección al IM, incluso superior al no consumo de café. Sobre 600 ml/día el riesgo comienza a incrementarse.** Es probable que la protección observada en el rango de consumo hasta 300 ml/día sea, además, una consecuencia del efecto protector de los polifenoles antioxidantes que contiene el café (cafestol, kahweol, ácido clorogénico, ácido ferúlico, ácido cumárico, entre otros), más que a un efecto específico de la cafeína (Bonita JS et al, 2007). El ascenso de la curva representaría el efecto negativo de la cafeína, el que en este rango sería superior al efecto protector de los antioxidantes contenidos en el café (Bonita JS et al, 2007). El efecto del café y de la cafeína en pacientes con enfermedad cardiovascular ya establecida ha sido poco estudiado. Un solo estudio caso-control concluye que el consumo de 10 o más tazas de café produce un aumento significativo de IM en pacientes con la enfermedad ya establecida (De Vreede Swagemakers JJ et al, 1999). **Sin embargo, un estudio multicéntrico en pacientes sobrevivientes de un IM no encontró asociación entre el consumo de café y la supervivencia hasta cuatro años después del IM, aún en aquellos con alto consumo de café** (Mukamal KJ et al, 2004).

La hipertensión es uno de los mayores riesgos de enfermedad cardiovascular, por lo cual aún pequeñas reducciones en la presión vascular pueden tener un gran impacto en la salud pública (Levy D et al, 1996). La cafeína puede aumentar los niveles plasmáticos de hormonas relacionadas al estrés, como la adrenalina, noradrenalina y el cortisol, por lo cual podría esperarse un efecto hipertensivo derivado del consumo de café, ya que la secreción de estas hormonas es estimulada por la cafeína (Lane JD et al, 1990). **Noordzij Met al, 2005, informaron de que, por cada taza de café que se consume, la presión sistólica aumentó en 2,04 mm Hg (IC 95%, 1,10 a la 2,99) y la presión diastólica en 0,73 mmHg (IC del 95%, 0,14 a la 1,31).** Sin embargo, del Estudio de la Enfermeras en sus etapas I y II no se deduce una relación entre el consumo de cafeína y la hipertensión (Winkelmayr WC et al, 2005). Por otro lado, las bebidas energizantes que contienen cafeína, sí producen hipertensión (Hamer M, 2006). En base a esta información, los investigadores concluyen que los antioxidantes contenidos en el café y que no contienen las bebidas energizantes, contrarrestan el posible efecto hipertensor observado por la cafeína (Vinson JA, 2006).

La hiperlipidemia, la obesidad, la edad, la presión arterial elevada y la diabetes mellitus son fuertes factores de riesgo para la insuficiencia cardíaca (Schocken DD et al, 2008). **Se han producido resultados discrepantes sobre la asociación entre el consumo de café y la insuficiencia cardíaca incidente.** Wilhelmsen et al, 2001 informaron de que, en comparación con ningún consumo de café, el riesgo de hospitalización o muerte por insuficiencia cardíaca fue del 17% entre los hombres que consumieron 5 o más tazas de café al día. Este hallazgo sirvió de base para indicar indicando que el café puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca (Schocken DD

et al, 2008). Estudios posteriores han demostrado que el café puede proteger contra la insuficiencia cardíaca, que ninguna asociación existe en este sentido (Mukamal KJ et al, 2009). Un estudio encontró una asociación inversa estadísticamente significativa entre las mujeres pero no los hombres (Wang Y et al, 2011). Los resultados de meta-análisis de estudios prospectivos independientes indican que existe una relación estadísticamente significativa en forma de J entre el café y la insuficiencia cardíaca (Levitan EB et al, 2011). La asociación inversa más fuerte observada fue para 4 porciones por día (riesgo 11% menor) y vuelve a la línea de base más allá de 10 tazas de café al día. En el análisis estratificado, no había pruebas de que la relación variara según el sexo o la línea de base por la historia de infarto de miocardio o la diabetes. Un gran estudio de más de 59.000 personas llevado a cabo más de 19 años ofreció una poderosa evidencia de los efectos protectores del café contra la insuficiencia cardíaca. El estudio encontró que las mujeres que consumían al menos 1 taza de café al día tenían una reducción en la insuficiencia cardíaca de aproximadamente el 27% en comparación con las que no tomaban nada de café (Wang Y et al, 2011). Otro estudio encontró que 4 tazas al día garantizan la máxima protección contra la insuficiencia cardíaca en tanto hombres y mujeres (Mostofsky E et al, 2012). Los investigadores encontraron, entre las mujeres, que el consumo de al menos 2 tazas de café al día estaba asociado con una protección de hasta el 25% en contra de morir por enfermedad cardiovascular (López-García E et al, 2008). Y en un grupo de pacientes (hombres y mujeres) que habían sufrido el tipo más de un ataque cardíaco, el 96% de los pacientes que recibieron café durante su estancia en la unidad de cuidados coronarios tuvo un incremento favorable en la variabilidad del ritmo cardíaco, y una medida de protección contra la muerte cardiovascular prematura (Richardson T et al, 2009).

Hay algunos indicios de que la historia inicial de la hipertensión puede modificar el impacto de café en el riesgo cardiovascular (Nurminen ML et al, 1999; Kastorini CM et al, 2009; Mesas AE et al, 2011). Hay pruebas sustanciales de que el genotipo CYP1A2 modifica la asociación entre el consumo de café y el riesgo cardiovascular (Cornelis MC et al, 2006) **por lo que parece plausible que la relación entre el consumo de café y el riesgo de insuficiencia cardíaca varía según el genotipo.** Se necesita más investigación para examinar estas posibles modificaciones en la relación entre insuficiencia cardíaca y el café. Los resultados de otro meta-análisis indica que sí existe una relación en forma de J entre el consumo de café y la incidencia de la insuficiencia cardíaca, con una modesta asociación inversa con el consumo moderado. A la luz de estos hallazgos, se puede exponer que el café puede, de hecho, proporcionar una protección moderada contra la incidencia de la insuficiencia cardíaca. (Mostofsky E, ScD et al, 2012).

Las arritmias cardíacas, ventriculares y atrioventriculares, se producen por daño estructural del músculo cardíaco debido a aterosclerosis, hipertensión, enfermedades valvulares, y cardiomiopatías, entre otras causas, y son complicaciones frecuentes derivadas de un IM. En un extenso estudio realizado en Dinamarca, país que se caracteriza por su alto consumo de café y derivado del Estudio de Dieta, Cáncer y Salud Danés, que incluyó 48.000 sujetos, se concluyó que el consumo de hasta diez tazas de café al día, equivalente 997 mg de cafeína, no tiene mayor incidencia en el riesgo de arritmias cardíacas (Frost L et al, 2005).

Los niveles plasmáticos aumentados de la proteína C reactiva, un activador de los monocitos en el endotelio vascular, son considerados marcadores moleculares de procesos inflamatorios y un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio en mujeres diabéticas los niveles de este marcador se encontraban disminuidos por un consumo de moderado a alto de café (López-García E et al, 2006). Si el consumo de café es moderado no afecta en forma significativa los niveles plasmáticos de la proteína C reactiva y de otros marcadores inflamatorios (Bonita JS et al, 2007). Los niveles plasmáticos de la homocisteína se asocian con un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, se correlacionan con un mayor riesgo de IM. Recordemos que esta sustancia es un producto del metabolismo de la metionina y sus niveles plasmáticos aumentan cuando hay deficiencia de folato, vitamina B6 y vitamina B12. **El consumo de cafeína se ha asociado de una manera dosis-dependiente con mayores niveles plasmáticos de homocisteína (Husemoen L et al, 2004), del mismo modo que la abstención de su consumo produce reducciones de hasta un 11% en los niveles de este marcador molecular (Urgert R et al, 2000).**

Existe una relación muy directa entre el consumo de ácido fólico y los niveles plasmáticos de homocisteína, ya que una adecuada nutrición o suplementación con ácido fólico constituye un factor de protección a la formación de altos niveles de homocisteína (Strandhagen E et al, 2004). Se ha observado que el efecto de la cafeína en los niveles de homocisteína es más marcado en aquellos individuos homocigotos para la enzima metionina-tetrahidrofolato reducta-

sa, importante en la formación de ácido fólico (Strandhagen E et al, 2004). De esta forma, se ha propuesto que solo los individuos que presentan deficiencias de ácido fólico verían afectados sus niveles plasmáticos de homocisteína por el consumo de cafeína (Strandhagen E et al, 2003). Así, Esposito F et al, 2003, observaron como un consumo de café, equivalente al consumo medio de los bebedores de café en Italia, provocó un aumento de la concentración plasmática de glutatión, pero no de la concentración plasmática de homocisteína.

López-García E et al, en 2006, afirman la no vinculación entre el consumo moderado de café y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. **Más recientemente, el grupo de investigadores integrantes del Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study (AGAHLS) concluye que el consumo moderado de café no se asocia con ninguno de los componentes del síndrome metabólico, incluida la ausencia de efecto sobre la presión arterial** (Balk L et al, 2009).

En tiempos, se sugirió, que el consumo de café podría dar lugar a un marcado aumento en el riesgo de enfermedad coronaria y varios tipos de cáncer, sin embargo, estudios más recientes de cohorte prospectivos no han confirmado estos resultados. **Por el contrario, la evidencia ha ido acumulando que el consumo frecuente de café puede reducir el riesgo de diabetes tipo 2 y cáncer de hígado.** En otro estudio López-García E et al, 2008, realizaron un estudio de dos cohortes (41.736 hombres y 86.214 mujeres), encontrando que el consumo regular de café no se asociaba a un incremento del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular, tanto en hombres como en mujeres. **Incluso, los investigadores también asociaron el consumo de café a un bajo riesgo desarrollo de cáncer.** Además se necesitan estudios experimentales para dilucidar los mecanismos subyacentes y, posiblemente, identificar los componentes presentes en el café que son responsables de estos efectos preventivos. En suma, la evidencia disponible actualmente en el café y el riesgo de enfermedades cardiovasculares y el cáncer es en gran medida tranquilizadora (Van Dam RM, 2008). Otro estudio fue realizado por Yuni Choi et al, 2015, para investigar la asociación entre el consumo de café regular y la prevalencia de calcio en las arterias coronarias (CAC) en una amplia muestra de jóvenes y de mediana edad, hombres y mujeres asintomáticos. Era un estudio transversal realizado en 25. 138 hombres y mujeres (edad media 41,3 años) sin enfermedad cardiovascular clínicamente evidente, **encontraron que el ratio de calcio en las arterias de los participantes que bebían entre tres y cuatro tazas de café al día era un 10% menor que en el caso de las personas que tomaban entre una y tres tazas, y casi un 20% más bajo en comparación con quienes bebían menos de una taza.** Las evidencias sugieren que el consumo de café podría mantener una relación inversa con el riesgo de enfermedad cardiovascular, asociándose a una menor prevalencia, de aterosclerosis coronaria subclínica. Señalaron los autores que la posible explicación para su hallazgo es que el consumo mantenido de café puede tener un vínculo con el riesgo reducido de diabetes tipo 2, enfermedad que, a su vez, es un potente factor de riesgo de aterosclerosis.

La diapositiva nº 385, nos recuerda que un consumo moderado de café protege del riesgo de la Enfermedad Coronaria y del fallo cardíaco, aunque pueda elevar potencialmente la tensión arterial.

La Fundación Española del Corazón (FEC) destaca que, según datos publicados por varias investigaciones epidemiológicas, el consumo diario de hasta cuatro o cinco tazas de café se asocia directamente a una mayor longevidad y a una mayor supervivencia de la población general, ya que se ha comprobado que disminuye el riesgo de padecer enfermedades. Varios estudios han examinado las prácticas alimentarias de los centenarios y los que viven hasta los 90-100 años en busca de pistas sobre su longevidad sorprendente. Un estudio que compara los centenarios con sexa y octogenarios encontraron que los centenarios consumen café con una frecuencia significativamente mayor que los dos grupos más jóvenes (Houston DK et al, 1994). Un segundo estudio entre las personas de edad muy avanzada en Roma encontró que el consumo de café expreso fuerte más de una vez a la semana reduce el riesgo de morir dentro de 5 años en un 79%; y más de 2 tazas/semana reducen el riesgo en un 65% (Fortes C et al, 2000).

Popularmente, se había considerado el consumo del café como algo perjudicial para nuestra salud, ya que podía producir un aumento del riesgo cardíaco debido al efecto estimulante de la cafeína (uno de los más de 1.000 elementos bioactivos que contiene el café). A este respecto, el Dr. Enrique Galve, presidente de la sección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) comenta que aunque “la cafeína aumenta la frecuencia cardíaca y en ocasiones puede elevar la presión arterial, **aun así, no existe motivo alguno para que un hipertenso bien controlado no pueda tomar café.** Cualquier sujeto que sea hipertenso o padezca alguna enfermedad cardíaca puede tomar, en principio, hasta 4 o 5 tazas de café, puesto que no se ha podido evidenciar nunca su carácter nocivo en relación a la en-

fermedad cardiovascular". Son varios los estudios epidemiológicos que asocian el consumo del café a una mayor longevidad y protección frente a la mayor parte de enfermedades cardiovasculares, respiratorias e infecciosas (<http://www.fundaciondelcorazon.com/prensa/notas-de-prensa/2509-consumir-4-o-5-tazas-de-cafe-dia-reduce-14-riesgo-de-muerte.html>). En uno de ellos se analizó a más de 400.000 personas de 50 a 71 años durante un período de 14 años, poniendo de manifiesto que aquellas personas que consumían café a diario reducían su riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, respiratoria, ictus, diabetes, infecciones y lesiones. **El análisis observó que el café tenía propiedades protectoras en la mayor parte de enfermedades y reveló que las personas que bebían de cuatro a cinco tazas de café al día reducían en un 14% su riesgo de muerte** (Neal D Freedman, Ph. D et al, 2012). Aseguran los autores, que sus resultados proporcionan tranquilidad con respecto a la preocupación de que el consumo de café podría afectar negativamente a la salud, aunque no sea posible concluir que la relación inversa entre el consumo de café y la mortalidad sea debido a una relación causa efecto; aunque si fuera causal, hay que considerar que el café contiene más de 1.000 compuestos que pueden afectar el riesgo de muerte. El compuesto más estudiado es la cafeína, pero esta asociación también se da con el café descafeinado, luego otros compuestos del café, como antioxidantes, incluyendo los polifenoles, podrían ser importantes.

Recordemos a este respecto que los antioxidantes que se encuentran en el café, también están presentes en muchos otros alimentos como las verduras, frutas, chocolate negro. El café ocupa en sexto lugar en la lista de los 50 alimentos que contienen más antioxidantes, después de las moras, fresas, alcachofas, arándanos, granada... A este respecto, un estudio fue realizado a efectos de generar una tabla de alimentos clasificados con los valores de contenido total de compuestos con actividad redox, ya que los suplementos que contienen ácido ascórbico, alfa-tocoferol, beta caroteno, por si solos, pueden no proteger contra el estrés oxidativo, y los autores sugieren que una combinación de fitoquímicos presentes también en los alimentos, podrían tener una mayor adecuada protección contra el daño oxidativo. 1.113 muestras de alimentos obtenidos a partir del Departamento de Agricultura de Programa de Análisis de Nutrientes Nacional de Alimentación y de Estados Unidos fueron analizados. Encontraron grandes variaciones en el contenido de antioxidantes. Los grupos de alimentos especias y hierbas, nueces y semillas, bayas y frutas y verduras fueron los alimentos con más alto contenido de antioxidantes. La mayoría de alimentos analizados se encontraban casi desprovistos de antioxidantes. **Los 50 productos alimenticios más altos en concentraciones de antioxidantes, 13 eran especias, 8 estaban en la categoría de las frutas y hortalizas, 5 eran bayas, 5 fueron a base de chocolate, 5 eran cereales para el desayuno, y 4 eran nueces o semillas.** Las moras, nueces, fresas, alcachofas, arándanos, café preparado, frambuesas, clavo de olor molido, jugo de uva y chocolate para hornear sin azúcar estaban en la parte superior de la lista clasificada. Concluyen afirmando que la tabla de alimentos antioxidantes creada puede proporcionar una herramienta útil para las investigaciones sobre el posible beneficio para la salud de los antioxidantes de la dieta (Bente L Halvorsen et al, 2006).

En un estudio donde se quiso valorar la influencia del consumo de cafeína en el ritmo circadiano de la melatonina, administrando café antes de la hora habitual de acostarse, se encontró que el consumo de un espresso doble 3 horas antes de la hora de acostarse habitual si indujo un retraso de fase de 40 minutos del ritmo circadiano de la melatonina en los seres humanos.

Los pacientes diabéticos tienen un riesgo más alto de ataques cardíacos, en gran parte debido a la deficiente función endotelial inducida por años de exposición a niveles altos de glucosa. Un estudio de los diabéticos de tipo II mostró que aquellos que consumieron 5 o más tazas de café al día tenían un 31% menos de probabilidades de morir por cualquier causa y un 30% menos probabilidades de morir de enfermedades cardiovasculares, en comparación con aquellos que no bebían café. **La toma de café puede reducir hasta la mitad el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo II.** Aunque inicialmente se citó que esto ocurría con pacientes que consumían altas cantidades (7 tazas al día), se demostró más adelante que la relación es lineal (Salazar-Martínez et al, 2004). Un estudio comprobó durante 12 años en Finlandia (país que tiene el récord de consumo de café con una media de nueve tazas al día por adulto) por el Instituto Nacional de Salud Pública de Helsinki sobre 14.600 adultos de 35 a 64 años sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares, acaba de ofrecer asombrosas conclusiones que los investigadores no se explican. **Parecería que cuanto mayor sea el consumo de café, mayor sería la tendencia de disminución de la diabetes de tipo II** (Van Dam and Hu 2005). En otros estudios, también se observa que hay una fuerte evidencia para demostrar que el consumo moderado de café puede reducir el riesgo de desarrollar diabetes (Kempf K et al, 2010; Floegel A et al, 2012; Unmuley et al, 2012). Este beneficio se ve especialmente entre las mujeres. En un estudio se vio que

las mujeres que consumen café normal (3 o más tazas al día) tenían un riesgo 34% menor de desarrollar diabetes que aquellos que bebían menos de una taza por día, mientras que los hombres sólo tenían una reducción del límite de riesgo (Doo T et al, 2013). Otro estudio en hombres, mostró que el consumo de 5 tazas de café con cafeína al día durante 16 semanas disminuyó las concentraciones de glucosa después de las comidas en un promedio de 13% y la exposición total a la glucosa en casi un 8%, junto con una disminución de la circunferencia de la cintura (Ohnaka K et al, 2012). **Este efecto del café no se observó en los que consumieron refrescos con cafeína, lo que indica el efecto protector de los componentes del café “per se” entre ellos, el ácido clorogénico y trigonelina, un compuesto relacionado con la niacina (vitamina B3) (Bhupathiraju SN et al, 2013). En otro estudio, se vio que ambas sustancias redujeron la glucosa en sangre en un 9 a 12 mg/dl; también bajaron las concentraciones de insulina después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (AE van Dijk et al, 2009).** Estos componentes no cafeína del café se asocian con acciones antiinflamatorias, lo que probablemente contribuye a la disminución del riesgo de diabetes. **Se ha demostrado, se produce una reducción de los niveles de las citocinas inflamatorias IL-18 y 8-isoprostano (Wedick NM et al, 2011).**

La diapositiva nº 386, nos recuerda como el consumo de café (ácido clorogénico, cafeína y otros componentes) mejora el metabolismo de la glucosa, reduciendo el riesgo para Diabetes tipo II, y ayuda al manejo de los pacientes con sobrepeso a efectos de su reducción.

La cafeína puede atravesar libremente la placenta con lo cual se estima que la concentración de cafeína en el líquido amniótico y en la sangre materna constituyen indicadores de la concentración de cafeína en la sangre fetal (Kirkinen P et al, 1983). Ni el feto ni la placenta tienen la capacidad para metabolizar la cafeína, con lo cual se estima que si la madre toma café, el feto estará continuamente expuesto a la cafeína que deriva de la sangre materna a la placenta, tejido que no puede metabolizar la cafeína debido a que solo cuenta con el CYP1A1 y no con el CYP1A2, la isoenzima del citocromo P-450 que metaboliza a la cafeína (Kalow W et al, 1991). Hasta los ocho meses de gestación, el feto no posee las enzimas hepáticas necesarias para la metabolización de la cafeína (Santos I et al, 1998). El recién nacido es también incapaz de metabolizar totalmente la cafeína, por lo cual como mecanismo compensatorio la elimina como tal en la orina (90%), a diferencia del adulto que sólo elimina 2% de la cafeína siendo el resto metabolizada (Ginsberg G et al, 2004).

Se ha propuesto que la metilxantina podría causar vasoconstricción tanto en el útero materno como en el feto e incluso en el recién nacido, aunque este aspecto no ha sido comprobado experimentalmente (Winkelmayer WC et al, 2005).

Numerosos estudios han examinado la relación entre el consumo de cafeína y el tiempo de concepción en mujeres fértiles (Nawrot P et al, 2003). La mayoría no ha encontrado asociación entre la cafeína o el consumo de café y una menor fertilidad o una mayor duración de la fecundación (Alderete E et al, 1995; Caan B et al, 1998). Algunos estudios han evidenciado que sólo el consumo de cantidades altas de cafeína (400-600 mg/día) podría correlacionarse con un mayor tiempo para lograr la fecundación (Caan B et al, 1998). Sin embargo, estos estudios han sido criticados debido a que no tienen controles adecuados en relación al estilo de vida de las mujeres investigadas, particularmente en relación al tabaquismo y el consumo de alcohol (Leviton A et al, 2002). La conclusión general es que consumos de cafeína hasta 300 mg/día, no constituirían un riesgo de atrasar la concepción durante los periodos fértiles de la mujer (Higdon JV et al, 2006).

Respecto a la posibilidad de que el café pudiera desencadenar un aborto, la conclusión general es que consumos no superiores a 300 mg/día no constituyen un riesgo de aborto espontáneo (Nawrot P et al, 2003). Consumos superiores a 600 mg/día de cafeína pueden constituir un mayor riesgo de aborto espontáneo (Klebanoff MA et al, 1999).

La diabetes gestacional afecta en promedio al 14% de las embarazadas (American Diabetes Association, 2005). Los estudios epidemiológicos indican que el consumo prolongado de café se asocia con un menor riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 en la adultez (Van Dam RM et al, 2005), aunque el consumo agudo puede asociarse con una menor sensibilidad a la insulina (Keijzers GB et al, 2002). Los estudios sobre el efecto de la cafeína en la diabetes gestacional han encontrado una correlación inversa de dosis-respuesta entre el consumo de café y la mayor incidencia de diabetes gestacional (Reunanen A et al, 2003; Tuomilehto J et al, 2004; Van Dam RM et al, 2005; Adeney K et al, 2007).

La cafeína atraviesa fácilmente la placenta con lo cual puede alcanzar concentraciones relativamente altas en el líquido amniótico y en la sangre fetal (Grosso L et al, 2005). Un estudio prospectivo que incorporó un gran número de encuestadas, asoció el consumo de cafeína

con una pequeña pero significativa disminución del peso al nacer (28 g por cada 100 mg de cafeína consumida al día), sin embargo esta significancia sólo se expresa cuando el consumo de cafeína es superior a 600 mg/día (Bracken MB et al, 2003). **La conclusión general, es que un consumo no superior a 300 mg/día de cafeína, no afecta el crecimiento fetal y el peso al nacer** (De Resende AH et al, 2007).

La administración de cafeína durante la preñez de diferentes especies animales, causa malformaciones congénitas. Sin embargo, estos resultados se obtienen con la administración de altas dosis de cafeína las que generalmente son tóxicas para la propia madre (Christian MS et al, 2001). **La mayoría de los estudios epidemiológicos no han encontrado asociación entre el consumo de cafeína, o de café, con el riesgo de malformaciones congénitas en el rango de 300-1000 mg/día de cafeína** (Nawrot P et al, 2001; Marte A et al, 2009).

La cafeína es detectable en la leche materna 15 minutos después de la ingesta de café, alcanzando un máximo de concentración una hora después del consumo (Berlin CM et al, 1984). Después del consumo de 335 mg de cafeína la cantidad de cafeína aportada por la leche materna durante un período de 24 horas ha sido estimada en menos de 2 mg. **Un consumo diario de cafeína de 500 mg produce un aporte de cafeína al lactante de 0,3-1,0 mg/kg de peso corporal, lo que es considerado irrelevante** (Ryu JE, 1985). **Aunque se ha informado que un alto consumo de café puede producir irritabilidad y alteraciones del sueño de los bebés, se considera que el consumo moderado de café (dos a tres tazas al día) no tiene efectos adversos en la salud del lactante.** La Academia Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics Committee on Drugs, 2001) incorpora a la cafeína dentro de los productos que no son incompatibles con la lactancia materna. Una revisión efectuada en el año 2009 concluye que si bien la mujer embarazada, la mujer en edad fértil y los niños, constituyen un grupo de riesgo en relación al consumo de café, un consumo moderado de cafeína ≤ 300 mg/día (equivalente a 4,6 mg/kg de peso corporal) en los adultos y $\leq 2,5$ mg/kg de peso corporal en los niños, no constituye un riesgo de enfermedad (Kuzkowski K, 2009).

El consumo de café puede reducir el riesgo de padecer gota. Un estudio de la University of British Columbia de Canadá y la Escuela de Medicina de Harvard en Boston asegura que el café ayuda a reducir el riesgo de padecer gota. El equipo analizó datos de un sondeo de salud y nutrición estadounidense llevado a cabo entre 1988 y 1994. El estudio se basó en la encuesta a unos 50.000 hombres de 40 a 75 años, sin antecedentes de gota. Los participantes completaron cuestionarios exhaustivos sobre hábitos alimenticios, incluidas las bebidas. Tras 12 años de evaluación, durante los cuales 757 hombres desarrollaron gota, el riesgo fue menor para aquellos que tomaban más café. Cuando los participantes en el estudio tomaban cuatro a cinco tazas de café, había una reducción del 40% de desarrollar la dolencia. Los hombres que consumían café descafeinado también se vieron beneficiados, pero el té pareció no tener efecto. **Los investigadores revelaron niveles significativamente menores de ácido úrico en la sangre de quienes tomaban grandes cantidades de café.** En otro estudio, durante un período de 12 años, se estudiaron 45.869 hombres sin antecedentes de gota al inicio del estudio. El consumo de café, café descafeinado, té y cafeína total se evaluó cada 4 años a través de cuestionarios validados. Se utilizó un cuestionario adicional para determinar si los participantes cumplían con los criterios de la encuesta del Colegio Americano de Reumatología para la gota. Se constató que la ingesta de café a largo plazo se asocia inversamente con el riesgo de gota, tanto con el café normal como con el descafeinado (Hyon K Choi et al, 2007). Los mismos autores, en otro estudio, quisieron evaluar la relación entre el café, el té y el consumo de cafeína y el nivel de ácido úrico en suero en una muestra nacional representativa de hombres y mujeres. Utilizaron datos de 14.758 participantes de edades de más o igual de 20 años. Los niveles de ácido úrico en suero disminuyeron con el aumento de la ingesta de café, tanto el café habitual como el descafeinado, no así ocurrió con la ingesta de té. **El promedio del consumo de café fue a partir de cuatro tazas al día. La asociación inversa del ácido úrico con el café parece ser a través de los componentes del café distintos de la cafeína** (Hyon K Choi et al, 2007). **El consumo de café puede ayudar la eficacia de los analgésicos.** Por esta razón algunos fabricantes de aspirina también incluyen una pequeña dosis de cafeína en la pastilla. **El café es un potente estimulante del peristaltismo y en ocasiones se considera que evita el estreñimiento. También es diurético, acción mediada por la cafeína.**

En un pequeño estudio, la catequina de té inhalada se reportó como efectiva temporalmente en la reducción de MRSA (Infección áurea de estafilococo resistente a la Metilicina) y se reportó una disminución en el tiempo de hospitalización en pacientes mayores de edad con esputo infectado con MRSA. Es necesario hacer más estudios para explorar a

fondo estos resultados, donde la cafeína puede de hecho ofrecer los mismos resultados (<http://biblio.upmx.mx/Estudios/Documentos/adiccioncafeina024.asp>).

La cafeína, una taza de café, ayudaría a incrementar la producción de lágrimas, aliviando la sequedad ocular. Investigadores de la Universidad de la Facultad de Medicina de Tokio (Reiko Arita et al, han mostrado por primera vez que la admisión de la cafeína puede aumentar la capacidad del ojo de producir lágrimas, mejorando el Síndrome Seco, reduciendo los malestares de la sequedad ocular. Para el estudio, se observó, durante una semana a 78 adultos, los cuales fueron divididos en dos grupos: unos tomaron una píldora de cafeína y otros tomaron un placebo (<http://www.aao.org/>); (<http://salud.univision.com/es/remedios-caseros/caf%C3%A9-remedio-para-la-resequed-ocular>).

La diapositiva nº 387, nos recuerda que el consumo de café es beneficioso, tanto en el Síndrome del Ojo Seco, como en la prevención de la Gota y en las infecciones por estafilococo resistente a la Metilicina.

Hay estudios que relacionan el café como un factor de riesgo, junto con el tabaco para desarrollar artritis reumatoide. Según Heliövaara M et al, 2000, más de cuatro tazas de café al día duplican el riesgo de la enfermedad reumática, a través de mecanismos que contribuyen a la producción de Factor Reumatoide, en comparación con las personas que toman menos café. **A este respecto, las personas que han fumado más de un paquete de cigarrillos durante al menos 40 años presentan 13 veces más probabilidades de desarrollar artritis reumatoide que los no fumadores de su misma edad.** El estudio siguió durante más de 15 años a un total de 19.000 varones y mujeres sanas (Hutchinson D et al, 2001). **Por el contrario el consumo elevado de aceite de oliva y verduras cocinadas disminuye el riesgo de artritis reumatoide.**

En 1993, el Dr. Scott T Weiss de la Escuela Médica de Harvard estudió a 20.000 pacientes con asma y encontró que aquellos que regularmente tomaban café sufrían un tercio menos de síntomas que los que se abstuvieron. La cafeína, el estimulante que se encuentra en el café y el té, es químicamente muy similar a la teofilina, un medicamento que se usa para tratar el asma y la bronquitis. En el estudio de Weiss, el té no tuvo efecto en los pacientes con asma, posiblemente porque tiene niveles inferiores de cafeína que el café. **Una taza de café tiene entre 40 y 180 mg de cafeína, mientras que una taza de té contiene 25 a 110 mg.** Otro estudio basado en la relación entre el consumo de café y la prevalencia de asma bronquial, utilizando datos de la Encuesta Nacional de Salud 1983 italiana, fue llevado a cabo, sobre la base de 72.284 personas mayores de 15 años seleccionados al azar dentro de los estratos de la zona geográfica, el tamaño del lugar de residencia y de la familia con el fin de ser representativa de toda la población italiana. **Se encontró que la prevalencia de asma bronquial estaba inversamente relacionada con el nivel de consumo de café.** Los resultados de este estudio proporcionan la confirmación epidemiológica de observaciones clínicas previas que el consumo de cafeína tiene un efecto broncodilatador en el asma, e indirectamente sugieren que el consumo moderado de café a largo plazo no sólo puede reducir los síntomas, sino también prevenir la manifestación clínica de asma bronquial (Pagano R et al, 1998).

El accidente cerebrovascular se encuentra entre las tres primeras causas de muerte en los Estados Unidos. **Beber cinco o más tazas de café al día puede reducir el riesgo de muerte por un accidente cerebrovascular en un 36%** (Bidel S et al, 2006). **El café reduce el riesgo tanto de accidente cerebrovascular isquémico, el más frecuente, como el hemorrágico mediante la mejora de la función endotelial** (los mecanismos por los que los vasos sanguíneos mantienen su control sobre el flujo sanguíneo y la presión) (Heitzer T et al, 2001; Bauersachs J et al, 2004; Roquer J et al, 2009; Siasos G et al, 2013; Kokubo Y et al, 2013). Más de 140.000 personas mueren por accidente cerebrovascular cada año en USA.

Con la reducción del riesgo del 36%, podría salvarse la vida de más de 50.000 personas al año (Bidel S et al, 2006). **Otros estudios sobre accidente cerebrovascular hemorrágico, demostraron que los bebedores de café tenían un menor riesgo de hemorragia 36%, en comparación con ser un bebedor de café no** (Thrift AG et al, 1996). Estudios similares encontraron que las mujeres que consumen dos o más tazas de café al día (con cafeína o descafeinado) tienen una reducción global del 20% en el riesgo de accidente cerebrovascular (López-García E et al, 2009). **(Ver diapositiva nº 388).**

El café posee propiedades estimulantes psicocognitivas. En diferentes estudios se ha comprobado que el café posee capacidad de aumentar la memoria a corto plazo, el tiempo de reacción para escoger, la memoria verbal incidental y razonamiento visoespacial (Koppelstaeter F et al, 2005). Los participantes de mayor edad eran los que mostraban mayor efecto vinculado al consumo regular de café (Jarvis MJ, 2005). **En otro estudio se encontró también que las**

mujeres de más de 80 años de edad salían mejor en las pruebas cognitivas, y aún más si habían tomado regularmente café durante su vida (Johnson Kozlow M et al, 2002). En numerosos estudios se han analizado los efectos de la ingesta de cafeína sobre la atención visual. La EFSA (Agencia de la Unión Europea) realizó una evaluación de un gran número de estudios concluyendo que la cafeína aumenta tanto la atención selectiva (enfocada en el estímulo relevante) como sostenida (mantenimiento de la atención selectiva durante un periodo de tiempo). **Se ha demostrado que 75 mg de cafeína, la cantidad contenida habitualmente en una taza de café, aumenta el nivel de atención** (EFSA, 2013). La ingesta de cantidades mayores de cafeína, equivalentes a más de 1 ó 2 tazas de café, no producen necesariamente incrementos en el nivel de alerta (Smit HR et al, 2000; Quinlan PT et al, 2000). **Se piensa que la relación entre el nivel de activación y el rendimiento a la hora de realizar tareas sigue una curva en forma de U invertida. Así, el rendimiento decrece tanto si hay un estado de sobreactivación como si es de infra activación** (Schmitt JAJ et al, 2005). **Los efectos son dependientes de las dosis, obteniéndose los mejores resultados en atención visual con 200 mg de cafeína (equivalente a 2 tazas de café)** (Brunyé TT et al). Entre los consumidores habituales, la cantidad requerida para aumentar la alerta y la atención visual era mayor, de 400 mg (Brunyé TT et al, 2010). De la misma forma, la cafeína mejoró la capacidad de procesamiento del lenguaje y mejoró la tasa de detección de errores en el habla. Como en estudios anteriores, los consumidores no habituales mejoraron más con dosis de 200 mg mientras que los habituales lo hacían con 400 mg (Brunyé TT et al, 2011). Las expectativas derivadas de haber consumido cafeína también pueden afectar al nivel de atención y a la velocidad psicomotora (Dawkins L et al, 2011). Estos hallazgos concuerdan con un antiguo estudio de mapeado cerebral en el que se observó que la cafeína y la expectativa de consumir cafeína activaban las mismas áreas del cerebro, aunque de forma más limitada en el último caso (Kaasinen V et al, 2004). **La cafeína ha demostrado ser capaz de reducir los fallos cognitivos durante el trabajo en turno de noche, así como los accidentes en aproximadamente la mitad de las personas que consumían 220 mg de cafeína diarios, aproximadamente la cafeína contenida en 2 tazas de café** (Smith AP et al, 2005). **Además, la cafeína reduce los fallos cognitivos también en la población no trabajadora** (Smith AP, 2009). **La cafeína suele consumirse al despertar para aumentar el nivel de alerta y contrarrestar la inercia del sueño. La inercia del sueño se caracteriza por un declive en la destreza motora y una sensación subjetiva de somnolencia tras despertar bruscamente. La falta de alerta puede interferir con la capacidad de realizar tareas físicas o mentales. La inercia del sueño también puede describirse como la tendencia de las personas a querer volver a dormir después de despertar. Se ha demostrado que la cafeína permite sobreponerse a la inercia del sueño** (Van Dongen HP et al, 2001).

Se ha comparado la eficacia del café frente a una siesta durante la conducción nocturna en autopista. **Aparentemente, un café cargado (125 ml con un contenido de 200 mg de cafeína) es tan efectivo como una siesta de 30 minutos a la hora de reducir los problemas en la conducción, sin alterar el sueño posteriormente** (Philip P et al, 2016). **En un estudio anterior ya se indicaba que, tanto un descanso de 30 minutos con una breve siesta (menos de 15 minutos) como el consumo de un café (150-200 mg de cafeína), son métodos muy efectivos, y más aún si se combinan** (Horne J et al, 1999). Con esta cantidad de cafeína se producían menos incidentes durante la conducción en un simulador, realizándose el ensayo a primera hora de la mañana a los 30 minutos de despertar, o bien 2 horas después de detener el sueño forzosamente (Nehlig A, 2010). **La administración paulatina de cafeína (300 mg) también consigue reducir la salida del carril, los cambios en la velocidad y la culpabilidad en los accidentes según los ensayos realizados con simulador** (Smillie LD et al, 2010). **Cuando se ha consumido alcohol, no consigue evitar la incapacidad de los conductores para realizar correctamente esta tarea** (Capek S et al, 2009).

Se conocen bien los efectos beneficiosos de la ingesta de cafeína sobre la memoria operativa. **Dosis bajas de cafeína mejoran el rendimiento de la memoria operativa, mientras que si son demasiado altas puede bajar el rendimiento, posiblemente por sobreestimulación.** Se han obtenido resultados similares en tareas de memoria que exigen una carga baja de trabajo frente a las de carga alta. La cafeína no ha provocado beneficios en el rendimiento en tareas de memoria de baja dificultad y baja carga. En tareas complicadas y de alta carga de trabajo, al producir ellas mismas un incremento de activación, la cafeína podría provocar sobreexcitación. Por tanto, la cafeína parece mejorar el rendimiento de la memoria operativa en circunstancias que de otra manera conducirían a estados de baja activación (Adán A et al, 2010). En un estudio reciente se sugiere que estos efectos pueden estar vinculados a la personalidad (Serra Grabulosa JM et al, 2010). La cafeína mejora el rendimiento de la memoria operativa en personas extrovertidas pero no en las introvertidas, por lo que sería interesante la realización

de más estudios en este campo. La cafeína y la glucosa tienen efectos positivos y sinérgicos sobre la atención sostenida y la memoria verbal cuando se consumen al mismo tiempo (Haskell CF et al, 2005). La administración conjunta de glucosa y cafeína modula la actividad neuronal en una red de la zona parietal y del córtex pre-frontal relacionada con la atención mantenida. Se cree que la administración o consumo conjunto de ambas sustancias aumenta la eficiencia del sistema de atención ya que los sujetos que consumen ambas en una bebida alcanzan un rendimiento similar a otros individuos pero necesitaron activar menos áreas del cerebro relacionadas con la atención (Tse WS et al, 2005).

Los adultos de mayor edad son más sensibles que los jóvenes a los efectos positivos de la cafeína sobre el estado de ánimo, aunque dichos efectos también dependen de la hora del día, siendo más intensos al final de la mañana (Lucas M et al, 2011). Se sabe perfectamente que el consumo de dosis moderadas de cafeína mejora el tono hedónico y reduce la ansiedad, mientras que a altas dosis aumenta la tensión por activación, así como la ansiedad, nerviosismo y los cambios de humor. Sin embargo, las medidas subjetivas de calma e interés mejoran después de ingerir cafeína, lo que sugiere que la mejora en el estado de ánimo depende del estado de activación de partida. La cafeína suele mejorar más el estado de ánimo entre los no consumidores habituales (Ruusunen A et al, 2010). **En un reciente estudio doble ciego, se comprobó que una dosis moderada de cafeína (200 mg, equivalente a 2 tazas de café), junto con una pequeña ingesta de carbohidratos (50 g de pan blanco), mejoraban el humor y el rendimiento cognitivo, mientras que los carbohidratos por sí solos no consiguieron hacerlo** (Nehlig A et al, 2004). **El consumo de café no desprovisto de cafeína puede aumentar el comportamiento cooperativo y la comunicación de la tristeza, mejorando el apoyo social y aliviar los síntomas depresivos** (Satel S, 2006). En un estudio, realizado con 50.739 mujeres (edad promedio: 63 años) participantes tomadas del Estudio sobre Salud de las Enfermeras, se analizó la relación entre cafeína y depresión. Apparently, los grupos de mujeres que consumían 2-3 tazas, ó 4 ó más tazas de café al día, tenían una probabilidad de entre un 15 y un 20% menos de sufrir depresión respectivamente, frente a aquellas que solo consumían 1 taza de café semanal. **El consumo de descafeinado no modificó el riesgo de depresión. El estudio observacional sugiere que la cafeína puede tener un efecto protector frente al riesgo de depresión** (Nehlig A et al, 2000). En otro reciente estudio de cohortes con hombres finlandeses se observó una reducción del 77% en el riesgo de depresión entre grandes bebedores de café (más de 813 mg de cafeína diarios, unas 8 tazas de café). El efecto se limitó al café y no se observó al consumir té o cafeína Acquas E et al, 2002). **Distintas sustancias distintas a la cafeína, como el ácido clorogénico, pueden ayudar al estado de ánimo y el rendimiento** (De Luca MA et al, 2007). **El consumo de café y cafeína puede ser más atractivo para algunos grupos de pacientes, como aquellos con trastornos bipolares, esquizofrénicos o consumidores de drogas sociales como el tabaco, que para la población en general** (Nehlig A et al, 2010). Se ha planteado la hipótesis de que los pacientes fuman o beben café para paliar los efectos secundarios de sus tratamientos o para mejorar problemas cognitivos derivados de los mismos. **Ha habido estudios que han encontrado una posible relación inversa entre tasas de suicidio y consumo moderado de café a dosis de entre 2 y 6 tazas al día.** Un estudio de Smith en 2009, valoró por separado los efectos del consumo de cafeína obtenida del café y del té. **En ambos casos encontró un efecto protector frente a la depresión, concluyendo que era esa la sustancia la responsable y no los otros componentes de las bebidas ingeridas.** En el mismo sentido Ruusunen y col, en 2010, llevaron a cabo uno de los primeros estudios prospectivos con población finlandesa perteneciente al “Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk factor Study”. En él se siguió durante 17,5 años a 2.232 varones de mediana edad clasificados según el nivel de ingesta de café y se llegó a la conclusión de que los grupos de mayor consumo de café presentaban un menor riesgo de depresión que el resto (**Ver diapositiva nº 389**).

Con el objetivo de explicar si el posible efecto antidepresivo se debía a la cafeína o a los otros componentes del café, se examinó la posible relación con el consumo de café descafeinado, sin encontrarse asociación alguna, ni tampoco con el consumo de otras fuentes de cafeína diferentes al café como el té, bebidas azucaradas o chocolate. Se conoce que los efectos de la cafeína son dosis dependientes pero típicamente bifásicos, de manera que a bajas dosis se puede percibir una sensación placentera y estimulante que, sin embargo, a grandes dosis es de carácter contrario. En general, los consumidores parecen adaptar su consumo de cafeína a su propio nivel de tolerancia, buscando en la dosis consumida los efectos beneficiosos y controlando para evitar percibir los adversos.

Los mecanismos de acción de la cafeína que justifican estos efectos parecen vincularse al antagonismo de los receptores de adenosina, principalmente A2A, y la consecuente mo-

dulación de la transmisión dopaminérgica, aunque no se descarta que puedan existir otros efectos sobre la liberación de otros neurotransmisores como la acetilcolina o serotonina (De Luca MA et al, 2007).

Las enfermedades neurodegenerativas en USA están aumentando a un ritmo alarmante. Un estudio publicado en el New England Journal of Medicine encontró que casi el 15% de los estadounidenses mayores de 70 años sufren de demencia (Hurd MD et al, 2013). Se ha valorado la relación del consumo de café con el riesgo a padecer la Enfermedad de Alzheimer, encontrándose que el consumo de cafeína se asocia con un riesgo significativamente menor para la EA, con independencia de otras posibles variables de confusión (Sin Maia et al, 2002). **Hay una fuerte evidencia epidemiológica de que las personas que beben más café están protegidas contra el desarrollo de enfermedades de Parkinson y de Alzheimer**, la forma más común de demencia. (Lindsay J et al, 2002; Arendash GW et al, 2010; Noyce AJ et al, 2012). **El café sería neuroprotector y preventivo de la demencia.** Las hipótesis que se barajan para tales efectos son debidas a que por su contenido en antioxidantes pudiera frenar el estrés oxidativo de las neuronas; a una disminución del riesgo de sufrir diabetes tipo II, enfermedad que se sabe reduce la limpieza cerebral de la proteína tóxica beta amiloide; al antagonismo de los receptores de adenosina A2A exhibido por la cafeína, incrementa la neurotransmisión colinérgica, la cual parece reducir los depósitos cerebrales de la beta amiloide o a un aumento de los niveles plasmáticos del factor estimulante de la colonia de granulocitos GCSF (Arendash GW et al, 2010; Chuanhai Cao et al, 2012). **En consecuencia, los estudios realizados demuestran que el consumo de café reduce el riesgo no solo de la Enfermedad de Alzheimer sino de la de Parkinson hasta en un 74%, reduciendo así mismo el deterioro cognitivo en general hasta en un 51%** (Saaksjarvi K et al, 2008; Arendash GW et al, 2010; Nicoletti A et al, 2010; Santos C et al, 2010; Santos C, Lunet N et al, 2010; Noyce AJ et al, 2012; Liu R et al, 2012). Una de las formas más importantes predecir este efecto es mediante la prevención de la diabetes tipo II. Dado que la diabetes es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, la prevención de la diabetes en última instancia, ayuda a prevenir la enfermedad de Alzheimer.

Un estudio demostró que el café verde descafeinado mejoró la sensibilidad a la insulina y la mejora de metabolismo energético del cerebro, ambos factores importantes en la prevención de la enfermedad de Alzheimer (Ho L et al, 2012). La cafeína parece ser uno de los componentes más importantes de café que es responsable de la reducción del riesgo. En experimentación animal en ratones, cuando los que estaban diseñados para estar en alto riesgo de enfermedad de Alzheimer se les dio cafeína, se les protegió de deterioro cognitivo (Arendash GW et al, 2006). Este efecto protector también se observó en los ratones más viejos que ya mostraban signos de deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer, lo que demuestra una inversión real de deterioro cognitivo y la mejora en el aprendizaje y la memoria (Arendash GW, et al, 2009). La cafeína también reduce los niveles en el cerebro y plasma de la proteína Abeta tóxica (algunas veces llamada la "proteína de Alzheimer" porque se encuentra en concentraciones tan elevadas en los cerebros de pacientes de Alzheimer) (Cao C et al, 2009). Otros componentes del café además de la cafeína también son esenciales, trabajando sinérgicamente en el cerebro.

Otro estudio se realizó por Moncada Moreno LE, 2014, en personas de edad avanzada en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo para determinar si el consumo de cafeína tiene un efecto protector sobre el deterioro cognitivo. Evaluaron en un estudio observacional, analítico, de corte transversal a 90 pacientes distribuidos en dos grupos: Grupo I (45 sujetos consumidores de cafeína) y Grupo II (45 sujetos no consumidores de cafeína), cuyas edades en ambos grupos promedio rondaban los setenta años. **Concluyó este investigador afirmando que el consumo de cafeína en los sujetos adultos mayores tiene un efecto protector para el deterioro cognitivo.**

El ácido clorogénico tiene actividad antiinflamatoria y antioxidante y protege contra la enfermedad de Parkinson en modelos animales (Lee KW et al, 2013). Varios estudios realizados en todo el mundo informan de una asociación inversa entre el consumo de cafeína/café y el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson (EP). No obstante, ha habido estudios contradictorios en humanos a este respecto. Así, un estudio que comparaba consumidores de unas 3-5 tazas de café diario con otras personas que no consumían café tenían mucha menos probabilidad de contraer Parkinson en el futuro (Webster Ross G et al, 2000). Sin embargo, un segundo estudio encontró una relación directa entre la cantidad de café bebida regularmente y el riesgo de padecer Parkinson (Benedetti MD et al, 2000). Se han realizado a este respecto revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios epidemiológicos publicados para estimar mejor

el efecto de la exposición a la cafeína sobre la incidencia de la enfermedad de Parkinson. **Así, veintiséis estudios incluidos confirmaron una asociación inversa entre la ingesta de cafeína y el riesgo de la EP, lo que difícilmente puede explicarse por el sesgo o confusión no controlados (Costa J et al, 2010).**

La diapositiva nº 390, recuerda que el consumo moderado de café puede enlentecer el progreso de las demencias y Enfermedad de Parkinson.

La investigación ha demostrado que la cafeína aumenta la vigilancia, atención y estado de ánimo. En un estudio realizado en pacientes con esclerosis múltiple, Segalà Laura et al, 2016, evaluaron si el consumo de cafeína tenía un efecto positivo sobre la memoria, velocidad de procesamiento, y el bienestar emocional en la esclerosis múltiple (EM). Sesenta y tres pacientes con EM confirmados fueron colocados en dos grupos en función de la ingesta diaria de cafeína. A los participantes se les administró medidas cognitivas y emocionales, incluidas las medidas de memoria verbal, velocidad de procesamiento, y un inventario de auto-reporte de la depresión, como parte de una batería de cribado de un ensayo clínico más grande. En una medida de la memoria verbal, los participantes con EM que consumían dos o más tazas de cafeína al día superaron a los que consumen menos cafeína. No se encontraron diferencias en la velocidad de procesamiento o de auto-reporte de síntomas depresivos. Nuestros resultados sugieren que el consumo moderado de cafeína puede aumentar la memoria verbal en la EM. Así mismo, Alajbegović A et al, 2011, ya habían visto como en estos pacientes la cafeína produce una disminución de la astenia, disfunción cognitiva u otros síntomas de la EM, habiéndose dado una dosis razonable de café (2-3 tazas, por día), con buena tolerancia.

El consumo de café no descafeinado se ha asociado de forma independiente a menores tasas de fibrosis en el NAFLD (Esteatosis grasa no alcohólica) aunque no existen estudios prospectivos que demuestren mejoría del NASH en relación con la ingesta de café (Angelo H Paredes M D, 2013). El consumo de cafeína del café (CC) está asociado con una fibrosis hepática reducida en pacientes con enfermedades crónicas del hígado, como la hepatitis C (Macaluso FS et al, 2013). En otro estudio, Molloy JW et al, 2012, estudió a 306 pacientes, relacionando el consumo de cafeína con cuatro grupos de pacientes de Hígado Graso; un cuestionario validado para la cafeína del café sirvió para evaluar la relación. Al comparar los cuatro grupos, realizando un análisis de correlación, observó una relación negativa entre la CC y la fibrosis hepática.

Los investigadores del cáncer creyeron durante años que el café contribuía al crecimiento de los tumores (Ames BN et al, 1997). Pero ahora hay evidencia epidemiológica considerable que muestra que el consumo de café, de hecho, reduce el riesgo de muchos tumores (Isshiki M et al, 2013). En las citas bibliográficas siguientes expondremos diferentes estudios cuyas conclusiones son dispares, pero predominan las positivas a este respecto por el consumo de café, o al menos no son causales, es decir el café no es responsable de los tumores:

Esto es especialmente cierto para el cáncer de mama. El cáncer de mama ha sido muy bien estudiada en términos de su relación con el café, en parte porque las mismas enzimas hepáticas están involucrados en el metabolismo de los compuestos de café y estrógenos, así como el fármaco tamoxifeno cáncer de mama (Kotsopoulos J et al, 2007; Simonsson M et al, 2023). El café ayuda a prevenir el desarrollo de cáncer de mama mediante el aumento favorable del metabolito estrógeno 2-hydroxyestrone en comparación con su metabolito más peligroso, la llamada 16-hydroxyestrone (Klug TL et al, 2006). Y entre las mujeres con mutaciones causantes de cáncer conocidos, el consumo de café con cafeína se asocia con una reducción significativa del riesgo de cancer de mama (Kotsopoulos J et al, 2007), En un estudio se observó como la ingesta de al menos 5 tazas de café al día reducía el riesgo de cáncer de mama en un 29%, el riesgo de tumores con receptores de estrógenos negativos difíciles de tratar en un 59%, y la reducción de cáncer de mama después de la menopausia en un 37% (Lowcock CE et al, 2013). El estudio no encontró efectos en otras bebidas que contienen cafeína, subrayando una vez más la importancia de los componentes no cafeína del café. Li J et al, 2011, evaluaron la asociación entre el consumo de café y el riesgo de cáncer de mama después de la menopausia en una población de 2.818 casos de ca mamario y 3.111 controles. Los cánceres estaban estratificados por los subtipos de tumores ER (receptor de estrógeno). Observaron que la reducción del riesgo de cáncer de mama estaba asociado con un mayor consumo de café, y esta asociación fue significativamente mayor para ER-negativo en comparación con los tumores ER-positivo.

Los estudios revelan también una disminución en el riesgo de cáncer de endometrio de hasta el 39% en las mujeres por beber por lo menos 1 a 2 tazas/día, y en un 62% en mujeres que beben 3 o más tazas/día (Shimazu T et al, 2008; Un Giri et al, 2011).

Respecto a otros cánceres: El riesgo de cáncer de esófago localizado se redujo en un 60% entre los bebedores de café en un estudio (Chen YK et al, 2009). **Las personas con infecciones por hepatitis B o C, o ambos, que beben al menos 3 tazas de café al día redujeron el riesgo de desarrollar cáncer de hígado en hasta un 39%** (Inoue M et al, 2009). Incluso aquellos que no tienen este tipo de infecciones virales tienen un riesgo 44% menor de desarrollar **carcinoma de hepatocelular**, el cáncer de hígado más común, cuando beben 3 o más tazas/día. (Inoue M et al, 2009). Y el riesgo de **cáncer de próstata localizado, se ha demostrado que disminuye en un 3% por cada taza de café al día, con reducciones de más alto riesgo entre los hombres con sobrepeso u obesidad** (Discacciati A et al, 2013).

En varios estudios se descubrió que tomar café está relacionado con un riesgo menor de contraer cáncer de colon. Según un análisis en Canadá, el riesgo se redujo a medida que el consumo de café aumentó a 5 tazas al día (especialmente en varones). En general, la evidencia sobre la relación del cáncer colorrectal en relación con el café sugiere una asociación inversa, ya que la mayoría de los estudios de casos y controles encontraron razones de probabilidad inferior a la unidad, sobre todo para el cáncer de colon (Tavani et al, 2000). Otras investigaciones descubrieron que contraer este cáncer disminuía un 28% en los que tomaban 4 tazas o más al día, en comparación con los que bebían menos de 1 taza. Otro estudio, procedente de los Departamentos de Epidemiología y salud pública de la Universidad de Harvard, analizó la posible asociación entre el consumo de café, té y bebidas gaseosas azucaradas con el riesgo de cáncer colon. Para ello se incluyeron 13 estudios de cohortes, realizados en Europa y USA con una participación global de más de 730.000 sujetos seguidos entre 6 y 20 años y con una incidencia de cáncer de colon de 5.604 casos. El resultado más significativo fue que no se observó relación alguna entre el consumo de café y la incidencia de dicho cáncer (Zhang X et al, 2010). **Un meta-análisis realizado sobre un total de 24 estudios de casos y controles con la inclusión de más de 14.800 casos de cáncer colorrectal, sugiere un efecto protector del consumo de café que, en algunos estudios, supone una reducción del riesgo de hasta el 30%** (Galeone C et al, 2010).

Las hipótesis que se han planteado sobre el efecto protector del café en relación al cáncer de colon se centran en algunos de sus componentes, como la propia cafeína y los antioxidantes (polifenoles), o en la actividad antiinflamatoria de esta bebida.

En un estudio Noruego sobre 13.364 hombres y 2.891 mujeres que informaron sobre su consumo de café, se encontró una relación inversa de este consumo con el cáncer de colon, riñón y cáncer de piel no melanoma. Sin embargo para el cáncer de páncreas y vejiga, hubo una mayor incidencia entre los que tomaron más café. Una asociación negativa débil se encontró con la incidencia total de cáncer, incluso cuando se excluyeron los primeros 4 de los 11 años y medio de seguimiento (Bjarne K Jacobsen et al, 1986). Xiaofeng Yu et al, 2011, realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index Expanded y en las bibliografías de los artículos recuperados. Se incluyeron estudios de cohorte prospectivos que informaban los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza del 95% (IC) de varios tipos de cáncer con respecto a la frecuencia de la ingesta de café. **En general, encontraron que un aumento en el consumo de una taza de café al día se asoció con una reducción del riesgo del 3% de los cánceres. En los análisis de subgrupos, se observó que, el consumo de café se asoció con un riesgo reducido de vejiga, mama, bucal y faríngea, colorrectal, endometrio, esófago, hepatocelular, leucemia, páncreas y próstata.** Los resultados de estos metaanálisis sugieren que el consumo de café puede reducir la incidencia total de cáncer y también tiene una asociación inversa con algún tipo de cáncer.

Para otros tipos de cáncer, incluyendo la cavidad oral, laringe, pulmones, tiroides, esófago, estómago, hígado, mama, ovario, riñón y las neoplasias linfoides, sarcoma, melanoma, cancer cervical, de endometrio la relación entre el consumo de café con el riesgo de cáncer ha sido menos ampliamente investigado, pero la evidencia es en gran medida tranquilizadora (Tavani A et al, 2000).

Sin embargo ha habido estudios que si han encontrado una relación entre el consumo de café y el cancer de colon, pero no así con otros. Así, en un estudio realizado en una comunidad adventista, analizando sus hábitos de consumo de café, en 23.912 sujetos, para luego identificar las muertes producidas entre 1960 y 1980, **encontraron que hubo una asociación positiva entre el consumo de café y el colon y el cáncer de vejiga fatal.** El grupo que consumió dos o más tazas de café al día tenían un riesgo relativo estimado (RR) de 1,7 para el cáncer de colon mortales y 2,0 para el cáncer de vejiga fatal, en comparación con el grupo que consumió menos de una taza por día (RR = 1,0). En este estudio, no hubo asociaciones significativas o sugestivas entre el consumo de café y de páncreas mortal, de mama y cáncer de ovario, o un grupo com-

binado de todos los otros tipos de cáncer (Snowdon DA, Phillips RL, 1984). Bruce Armstrong et al, 1975, vieron en general, que la dieta se correlaciona fuertemente con varios tipos de cáncer, en particular el consumo de carne con el cáncer de colon, del consumo de grasa con el cáncer de mama y del cuello cervical. Kristi A et al, 1991, por el contrario evidenciaron que el consumo de niveles altos de verduras y de frutas se asociaba constantemente, aunque no universalmente, con un riesgo reducido de cáncer en la mayoría de los cánceres. La asociación era más marcada para los cánceres epiteliales, particularmente aquellos de los tractos digestivo y respiratorio, y débil o inexistente para los cánceres relacionados con las hormonas.

Respecto al cáncer de páncreas, los investigadores no creen que exista relación entre tomar café y el cáncer de páncreas. Desde la publicación en 1991 del informe del IARC se dieron a conocer los resultados de siete estudios importantes: No se descubrió vinculación alguna en un estudio de 17.633 varones estadounidenses, ni en otro estudio en Noruega. Otros tres análisis en Estados Unidos con 14.000 jubilados: El Estudio de Seguimiento con Profesionales de Salud y el Estudio de la Salud del Personal de Enfermería confirmaron que no hay relación entre el consumo de café y un mayor riesgo de cáncer del páncreas. En otro análisis se descubrió incluso una relación inversa, en cuanto que el peligro de contraer cáncer del páncreas disminuía en los consumidores de café. Sin embargo, en estudios más antiguos, si se observó alguna una relación. Así, Brian MacMahon, MD et al, 1981, observaron una asociación positiva débil entre el cáncer de páncreas y el consumo de cigarrillos y de café en ambos sexos, pero no encontró ninguna asociación con el uso de cigarrillos, tabaco para pipa, bebidas alcohólicas, o té. Jack Cuzick et al, 1989, también observaron una relación con el tabaquismo. Winder El et al, 1983, **también observaron una asociación estadísticamente significativa entre el cáncer de páncreas y el tabaquismo en hombres y mujeres** (odds ratio 3,0 para los hombres que fumaban más de 1,5 paquetes/día y 2,0 para las mujeres que fumaban más de 1 paquete/día). En otros estudios, como el de Gary D Friedman et al, 1993, sí se encontraron una relación entre el tabaquismo y el cancer de páncreas, no así entre el consumo de café o de alcohol. En un estudio de casos y controles de base poblacional llevado a cabo en Suecia, en 1982-1984, Staffane E, Norell et al, 1986, examinaron la asociación de cáncer de páncreas con varios factores de la dieta, el café, el alcohol y el tabaco. Los análisis se basaron en 99 casos, 138 controles de población y 163 controles hospitalarios. Los casos eran personas de 40-79 años diagnosticadas con cáncer del páncreas exocrino en tres departamentos quirúrgicos en Estocolmo y Uppsala. No encontraron asociaciones consistentes con el consumo de café, edulcorantes artificiales o el consumo de alcohol, pero sí un triple aumento en el riesgo se asoció con el consumo de al menos un paquete de cigarrillos por día.

Respecto al cáncer de vejiga, al analizar diez realizados en Europa con 564 no fumadores, no se descubrió que hubiese mayor riesgo en los consumidores de café. En otro en Noruega tampoco se encontró que hubiese relación entre un consumo elevado de café (7 tazas o más al día) y el riesgo de contraer este cáncer. Esos resultados se aplicaron tanto a varones como a mujeres. **Lenore Arab David Geffen, 2010, encontró entre los consumidores de café una asociación protectora fuerte y consistente para el cáncer colorrectal; ninguna asociación para el de mama, páncreas, riñón, ovario, próstata o cáncer gástrico, pero sí para el de vejiga en algunas poblaciones y solo entre los hombres.** **Wilson KM et al, 2011, encontraron que hombres que bebían 6 tazas de café por día, presentaban un 18% menos de riesgo de cancer de próstata, y un 40% menos de riesgo para cancer de próstata letal.**

En una investigación en Holanda se identificaron 569 casos de cáncer de vejiga en una población de 3.123 varones y mujeres. Cuando se tuvo en cuenta otras posibles causas, no sólo no se descubrió en los varones ninguna relación entre el consumo de café y el riesgo de contraer este cáncer, sino que en las mujeres se confirmó una relación inversa, es decir, que el riesgo era menor entre las que tomaban café. Las asociaciones con la leucemia infantil y el consumo de café fueron ambiguas, con algún indicio de riesgo en los altos niveles de consumo diario. En otro estudio, se analizó la información sobre el consumo de café obtenido a partir de 7.355 hombres examinados clínicamente desde 1965-1968, como parte de un estudio de cohorte prospectivo. Se encontró que el consumo de café no aumentó significativamente los cánceres de colon, páncreas, próstata, estómago y de otras localizaciones. Si encontraron una leve asociación positiva entre el consumo excesivo de café y el riesgo de cáncer de pulmón y el cáncer de vejiga, pero pudo ser atribuido a los efectos de confusión por el consumo de cigarrillos entre los bebedores de café masculinos (Abraham Nomura MD et al, 1986). Mills PK et al, 1991, en un estudio realizado en una Comunidad Adventista, encontraron una historia de tabaquismo significativamente asociada con un mayor riesgo de cáncer de vejiga (RR = 1,8) así como un alto consumo de carne, aves y pescado (RR = 2,57). En otro estudio realizado en Noruega durante 1977 a 1982,

sobre casi 43.000 hombres y mujeres, los investigadores no encontraron asociación entre el consumo de café y el riesgo general de cáncer. Sí encontraron una asociación positiva entre el consumo de café y el riesgo de cáncer de pulmón, incluso después de ajustar por edad, el tabaquismo, y el condado de residencia, aunque una posible confusión residual por el tabaquismo y otros factores de estilo de vida no pudo ser descartada. No hubo asociación con el cáncer de la cavidad bucal y de la faringe y con melanoma maligno en las mujeres. No se encontraron asociaciones significativas entre el consumo de café y la incidencia de cáncer de páncreas o de la vejiga. (Inger Stensvold et al, 1994). Los riesgos atribuibles (ARS) para el cáncer de vejiga se calcularon en relación al consumo de cigarrillos, el consumo de café, el bajo consumo de verduras, la historia de la cistitis, y la ocupación utilizando datos de un estudio de casos y controles realizado en el norte de Italia entre 1985 y 1993 por Barbara D'Avanzo, PhD et al, 1995. **Los resultados sugieren que más de 2.500 de las 5.400 muertes por cáncer de vejiga en Italia en 1990 podrían haberse evitado mediante la eliminación del consumo de cigarrillos.**

La exposición a los subproductos de la desinfección en el agua potable se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de vejiga. En un estudio, se agruparon los datos primarios de 6 estudios de casos y controles de cáncer de vejiga que utilizaban los trihalometanos (ppb) como marcador de subproductos de desinfección. Se incluyeron dos estudios de Estados Unidos y uno de Canadá, Francia, Italia y Finlandia. En los hombres, no así en las mujeres, encontraron asociación entre el cáncer de vejiga y esta sustancia para una exposición superior a 50 mg/l (ppb). Estos resultados refuerzan la hipótesis de que el riesgo de cáncer de vejiga aumenta con la exposición a largo plazo a los subproductos de la desinfección en los niveles observados actualmente en muchos países industrializados. (Villanueva Cristina M et al, 2004).

En contraposición al tabaquismo, el consumo de café, por la gran cantidad de estudios en este sentido, la mayoría de investigadores, confirman con claridad que no existe una relación entre tomar café y el riesgo de sufrir cáncer de vejiga.

Investigaciones en USA y Europa descubrieron que el consumo de café estaba en relación inversa con contraer cirrosis, descubrimiento importante ya que esta enfermedad es muchas veces el punto de arranque del cáncer de hígado. En Japón, en un estudio con 334 personas que toman café a diario, se descubrió que el riesgo de contraer cáncer de hígado era menor en las que casi nunca lo tomaban y que el riesgo disminuía de acuerdo con la cantidad de café que se ingería. En comparación con las que no lo tomaban, el riesgo de las que ingerían 1 a 2 tazas al día disminuía en un 50% y en las que bebían más de 5 tazas al día la reducción del riesgo era de un 75%. En una investigación en Grecia con 333 personas se observó que quienes tomaban 3 tazas de café al día (20 por semana) tenían un 30% de reducción del riesgo, en comparación con los que no lo consumían. Fen Liu et al, 2015, observaron, en un metaanálisis de pacientes con enfermedad hepática alcohólica e infección por el virus de la hepatitis C crónica (VHC), un efecto protector del café para la fibrosis hepática y la cirrosis, reduciendo su riesgo. **Fueron dos tazas al día las que se utilizaron como punto de corte entre el bajo o moderado y alto consumo. Ylse Gutiérrez-Grobe et al, 2012, observaron como una alta ingesta de café tuvo un efecto protector contra la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Gaetano Cotticelli et al, 2010, observaron una interacción multiplicativa en el riesgo de cirrosis entre la ingesta de alcohol en pacientes que tenían hepatitis B o C y consumían más de 3 unidades/día de alcohol. Si tomaban el café además del alcohol el riesgo disminuía. El café actuaba como un modulador de riesgo de cirrosis alcohólica.**

Klatsky AL et al, 2006 estudiaron a 125.580 miembros sin enfermedad hepática conocida, en exámenes voluntarios de salud de 1978 a 1985. Posteriormente hasta 2001, 330 de ellos fueron diagnosticados de cirrosis hepática. En los análisis transversales, el consumo de café se relacionó con menor prevalencia de los enzimas GOT y GPT. Estos datos apoyan la hipótesis de que hay un ingrediente en el café que protege contra la cirrosis. En un hospital de Italia, un análisis con 250 casos y 500 controles, se llegó a conclusiones parecidas: que en comparación con los que no tomaban café, el riesgo de contraer cáncer de hígado se redujo un 20% en los que bebían 1 o 2 tazas al día; un 60% de 3 a 4 tazas y un 70% de 5 o más tazas. **También en la población japonesa, la bebida habitual de café puede estar asociada con un menor riesgo de HCC (Hepatitis C Crónica) (Inoue M et al, 2005).**

La diapositiva nº 391, nos recuerda que el consumo moderado de café puede reducir el riesgo de una mayoría de cánceres, incluido el hepatocarcinoma. Así mismo, puede enlentecer la progresión de la Cirrosis alcohólica, HCC y Esteatosis grasa no alcohólica.

Los descubrimientos en estos estudios citados, confirman para la mayoría de los investigadores que tomar café reduce el riesgo de contraer cáncer de hígado.

CAPÍTULO XXXI

El Café Verde

Efectos negativos del abuso del Café. Seguridad en su consumo.

Interacciones con drogas.

Beneficios del Té verde.

Contraindicaciones. Efectos secundarios

Interacciones.

El Cacao (Chocolate).

Composición química.

Mecanismo de acción de las Metilxantinas.

Beneficios.

Seguridad. Efectos secundarios del Cacao-II

(Diapositivas nº 392 a 397)

El Café Verde

Sus acciones y beneficios pueden superponerse a lo comentado respecto al café en general, cuyo consumo en sus diferentes variantes de preparación son a partir del café tostado. El enfoque que últimamente se ha dado al consumo del café es en orientación sobre todo para el manejo del sobrepeso, a efectos de una ayuda para la pérdida de peso.

Además de su aspecto estético, el exceso de peso es también un grave problema de salud. Incrementa de forma notable el riesgo de enfermedad cardiaca, de diabetes y de ciertos cánceres, empeora los procesos artrósicos por sobrecarga de las articulaciones, condiciona apneas del sueño..., como ya se ha comentado a lo largo de esta obra. Puede modificar la secreción de péptidos intestinales que regulan la ingesta de energía, la sensación de hambre y saciedad, la respuesta a la insulina y la velocidad de vaciado gástrico. El extracto de café por medio de la regulación de estos péptidos, puede disminuir el apetito, mejorar la respuesta a insulina y disminuir la velocidad de vaciado gástrico.

El extracto de café verde, generalmente se encuentra descafeinado y presentado en cápsulas o en bolsitas para mezclar con agua y luego hervir a fuego lento. Es preparado por las casas comerciales para ayudar, según ellas, a duplicar la eficacia de los programas de pérdida de peso. Los componentes del café, especialmente el ácido clorogénico, actúan sobre el metabolismo de la glucosa. Su acción se centra tanto a nivel intestinal como hepático (**Ver diapositiva nº 392**).

A nivel intestinal, limitan la absorción de la glucosa, inhibiendo el transporte Na dependiente, pudiendo disminuir su captación en cerca de un 7%. Alteran la secreción de péptidos intestinales que regulan la ingesta de energía y son responsables de las sensaciones de hambre o de saciedad. Estos péptidos se liberan en respuesta a la ingesta de alimentos. Son responsables en un 50 a un 70% de la respuesta insulínica, mejorando la sensibilidad a ella, disminuyendo la absorción y síntesis corporal de la glucosa, disminuyendo sus niveles en sangre. Limitan también el acceso a la energía de la dieta y estimulan al cuerpo a utilizar en su lugar las reservas de grasa para obtener energía.

A nivel hepático. La síntesis de glucosa se forma habitualmente en el hígado mediante dos vías: La glicogenolisis y la gluconeogénesis. El café verde, mediante la inhibición de la enzima que cataliza la última reacción de las dos vías (glucosa-6-fosfatasa) es capaz de disminuir la síntesis de glucosa. El ácido clorogénico, en especial, el ácido 5-cafeoilquínico y otros componentes del café hacen descender la glucogénesis y glucogenolisis, disminuyendo la inflamación silenciosa; mientras que a nivel intestinal actúa sobre las dos principales incretinas: hace disminuir el GIP

(polipéptido inhibidor gástrico) y aumentar el GLP1 (péptido similar al glucagón tipo 1) consiguiendo la disminución de la glucosa a nivel del intestino.

Los obesos tienen baja respuesta al GLP1. Este péptido estimula la secreción de insulina por el páncreas, suprimiendo secreción de glucagón.

La consecuencia de todas estas acciones es una disminución de la hiperglucemia y de la hiperinsulinemia, lo que lleva consigo un menor riesgo de diabetes tipo2 y los problemas asociados: hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular... (Ver diapositiva nº 393).

Estos preparados de extractos descafeinados son seguros, máxime al estar descafeinados son apropiados para toda clase de adultos, sin interacciones descritas con medicaciones concomitantes. Además, los ingredientes del café son antioxidantes. Recomiendan a estos efectos descritos dosis de 400 mg/día en usos prolongados. La administración del café verde tiene que estar acompañada, como es lógico, de medidas generales de actuación sobre el sobrepeso, mediante una combinación de una dieta adecuada y ejercicio combinando los. Seguirlos, requiere una gran constancia y fuerza de voluntad, y al final muy pocas personas consiguen realizar programas de pérdida de peso realmente efectivos y con los resultados deseados. El extracto de Café Verde puede ser una ayuda a este respecto.

Diferentes investigaciones han relacionado el consumo de café con un mejor metabolismo del azúcar, con una mayor sensibilidad a la insulina y una reducción del riesgo de padecer diabetes de tipo 2.

La diapositiva nº 394, expone un estudio, donde la administración de 400 mg de extracto de café durante 60 días, produjo una pérdida de peso y de grasa corporal significativas respecto al grupo control.

En otras revisiones, Thom E, 2007, analiza los resultados de un estudio clínico realizado en 12 voluntarios sanos con diferentes productos que contenían glucosa con café instantáneo enriquecido con ácido clorogénico. Ello, indujo una reducción en la absorción de glucosa de 6,9% en comparación con el control. Tales efectos no se observaron con el café instantáneo normal o descafeinado. En un segundo estudio comparativo, aleatorizado, doble ciego, de 12 semanas de duración se investigó el efecto de la masa corporal de 30 personas con sobrepeso, en comparación con el café instantáneo normal. **El promedio de pérdidas de masa en el café enriquecido con ácido clorogénico y los grupos de café instantáneo normales fueron de 5,4 y 1,7 kg, respectivamente.** Este autor, llega a la conclusión de que el café instantáneo enriquecido con ácido clorogénico parece tener un efecto significativo sobre la absorción y utilización de glucosa a partir de la dieta. **Este efecto, si el café se utiliza durante un tiempo prolongado, puede dar lugar a la reducción de la masa corporal y la grasa corporal en comparación con el uso de café instantáneo normal.**

Igho Onakpoya et al, 2011, al objeto de evaluar la eficacia del extracto de café verde (CME) como un suplemento de pérdida de peso en humanos, realizaron búsquedas electrónicas y no electrónicas para identificar los artículos pertinentes, sin restricciones de tiempo o idioma. Dos revisores independientes extrajeron los datos y evaluaron la calidad metodológica de los estudios incluidos. Se identificaron cinco ensayos elegibles y se incluyeron tres de éstos. Todos los estudios se asociaron con un alto riesgo de sesgo. El resultado de este metaanálisis revela una diferencia significativa en el peso corporal en la CME en comparación con el placebo, aunque con un efecto moderado.

Efectos negativos del abuso del Café. Seguridad en su consumo

El consumo moderado de café, como el de muchas otras sustancias de origen natural no tiene por qué plantear problemas para la salud. **La cafeína puede aumentar transitoriamente la presión arterial y el ritmo cardíaco, aunque la mayoría de las personas que consumen cafeína regularmente desarrollan tolerancia a estos efectos.** Sin embargo, en individuos muy sensibles, el consumo de cafeína puede aumentar la presión arterial significativamente, por ejemplo, 10 mm de Hg o más. Este efecto puede ser mayor en personas con sobrepeso mayor de 70 años. Algunas personas manifiestan síntomas de intolerancia al café, principalmente en forma de molestias gastrointestinales, como dispepsia, cólicos, diarrea, vómitos, náuseas, úlceras gástricas, alteraciones en la motilidad gastroesofágica (Manterola C et al, 1997). Otras personas, pueden sentir palpitaciones, jaqueca, ansiedad, sueño irregular, taquicardia y un incremento del riesgo para glaucoma: Un estudio de expertos de la Universidad de Harvard, Estados Unidos, arrojó que el café con cafeína se relaciona con una variante del glaucoma,

denominada “glaucoma por exfoliación”. Este trastorno se caracteriza por el desprendimiento de unas pequeñas fibras de los lentes del ojo, lo que originaría un aumento de la presión intraocular. **Aunque parezca extraño, consumir tres tazas de café al día podría significar un riesgo de padecer glaucoma, especialmente en mujeres con antecedentes familiares de esta enfermedad. El café descafeinado también supondría un riesgo, no así, el consumo del té o chocolate que contiene también cafeína. No obstante, este es un primer estudio y no un ensayo clínico, por lo que algunos especialistas dudan ante esta afirmación.** (Bittelman R, 2013). **Un estudio ha demostrado que el cafestol y el kahweol, sustancias que están presentes en bebidas de café hervidas y sin filtrar, aumenta considerablemente los niveles de colesterol especialmente en mujeres.** El consumo de cinco tazas de café de prensa francés por día (10 a 13 miligramos de cafestol), durante un período de cuatro semanas, puede elevar el colesterol plasmático en un 6-8%. El café filtrado solo contiene trazas de cafestol (Rob Urgert et al, 1995). Un estudio de Harvard (Lopez-Garcia E et al, 2006) realizado durante 20 años sobre 128.000 personas y publicado en 2006 concluía que no había pruebas que apoyaran la idea de que el consumo de café aumentaba el riesgo de síndrome coronario agudo. El estudio, en cambio, sí mostró una correlación entre grandes consumos de café y altos grados de exposición a otros factores de riesgos coronarios como fumar, consumo excesivo de alcohol y falta de ejercicio físico. El resultado sólo es aplicable al café filtrado a través de papel de filtro, lo que excluye el café hervido y el expreso.

Aunque la adicción a la cafeína no genera riesgos tan graves para la salud como otras drogas clásicas como nicotina, cocaína o heroína, mucha gente se ha convertido en adicta en el sentido de no poder dejar de tomarla o seguir tomándola pese arriesgar su salud física o psíquica, solo para evitar los síntomas del síndrome de abstinencia.

El síndrome de abstinencia del café ha sido probado mediante varios rigurosos estudios de doble ciego. De hecho ha sido incluido como diagnóstico oficial en ICD-10 (Organización Mundial de la Salud) y se ha propuesto como diagnóstico a la Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Aunque los estudios se han realizado con adultos, también se han dado casos en niños. **Se han dado casos de adicción al café con dosis diarias tan bajas de cafeína como 100 mg/día (equivalente a una taza o dos latas de refresco cafeinado).** También se han dado casos de síndrome de abstinencia al dejar de tomar una consumición diaria y regular de cafeína (por ejemplo un café todas las mañanas). Durante la abstinencia, pequeñas dosis de cafeína como 25 mg, pueden suprimir parcialmente los síntomas del síndrome de abstinencia. Por eso, mucha gente que dejó de tomar café, no notó ningún síntoma ya que recibía estas pequeñas fuentes de cafeína por otros medios sin darse cuenta. **Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser variados y no iguales en todas las personas que experimenten este síndrome de retirada. Puede aparecer temblor, ansiedad, síntomas depresivos, cefaleas, irritabilidad, dolor o rigidez muscular, deterioro cognitivo... (Ver diapositiva nº 395).**

Los efectos de otras sustancias presentes en el café, como por ejemplo el ácido clorogénico y otros antioxidantes, un alto contenido de magnesio, de potasio, de niacina, entre otros, pueden sinergizar los efectos atribuidos a la cafeína (Ranhein T et al, 2005). **La cafeína se excluyó en 2004 de la lista de sustancias prohibidas por la Agencia Mundial Antidopaje (AMA).** Anteriormente, en 1958, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos incluyó la cafeína dentro de la lista de “sustancias seguras”. En 1987 consideró que una ingesta oral equivalente a 3-4 tazas de café espresso (hasta 300 mg/día) es segura para los adultos sanos. La cafeína se clasifica actualmente por el Comité Olímpico Internacional (COI) como una sustancia restringida a 12 mg/l de excreción urinaria, lo que significa que una dosis de 300 mg (5 mg/kg para un atleta de 60 kg) estaría dentro de los límites aceptados por el COI.

Pese a todas las consideraciones negativas dichas, la evidencia clínica y epidemiológica nos aporta seguridad, siempre y cuando el consumo sea moderado y que no se acompañe de tabaquismo, alcoholismo, sobrepeso, falta de ejercicio, o por una dieta desequilibrada, con abundancia de carbohidratos refinados, grasas saturadas e isómeros trans, estos últimos suficientemente caracterizados como dañinos (Valenzuela A, 2008). **La conclusión general es que el consumo de cafeína de hasta 300 mg/día no constituye un riesgo de infarto de miocardio, hipertensión, o la modificación de los marcadores de riesgo cardiovascular como la proteína C reactiva o niveles plasmáticos de homocisteína. Se llega a conclusiones similares acerca de la salud de la madre gestante. El consumo moderado de cafeína (300 mg/día o menos) no constituye un riesgo importante para una menor concepción, el aumento de la diabetes gestacional, la disminución del crecimiento fetal o defectos congénitos (Valenzuela B A, 2009).**

El consumo de café posee efectos estimulantes psicocognitivos, tanto en niños como en adultos, pero puede producir sobre todo en los niños efectos negativos. Hughes John R et al, 1998, examinó los efectos de las metilxantinas en los niños, basado en las búsquedas electrónicas (es decir, Medline y PsycLIT). Las dosis altas (> 3 mg/kg) de cafeína en los niños producen efectos subjetivos negativos tales como nerviosismo, temblores, dolores de estómago y náuseas. Si las dosis más bajas producen efectos subjetivos positivos no se ha probado adecuadamente. La cafeína parece mejorar ligeramente el rendimiento de vigilancia y disminuir el tiempo de reacción en los niños sanos que habitualmente consumen cafeína pero no mejora el rendimiento consistente en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. **Es más fácil que los adolescentes con dos tazas de café o solamente con una, empiecen a notar temblores, nerviosismo, palpitaciones o irritación gástrica, ya que la cafeína aumenta la secreción de ácido clorhídrico y de pepsina en el estómago.** (http://www.consumer.es/web/es/alimentacion/aprender_a_comer_bien/infancia_y_adolescencia/2004/11/11/111716.php). Efectos tóxicos pueden aparecer con el consumo de suplementos de dieta enriquecida en cafeína (Sinchai T et al, 2011) o si la cafeína se combina con las drogas de abuso (Arria AM et al, 2011). **Cabe también señalar que la FDA anunció a finales de 2010 que la cafeína es insegura como aditivo en las bebidas alcohólicas.**

Los riesgos del café descafeinado para la salud han sido estudiados, con resultados variables. Una variable es el tipo de proceso de descafeinado empleado; mientras que algunos implican el uso de solventes orgánicos que pueden dejar trazas residuales, otros utilizan el vapor. La preocupación que se podría tener para las embarazadas por el consumo del café descafeinado por las trazas residuales de los solventes químicos utilizados, no tienen casi ninguna base, pues los solventes en cuestión se evaporan a 80-90 °C, y los granos de café están ya descafeinados antes de proceder a su tostado, que tiene lugar a unos 200 °C. Así, estos productos químicos, llamados cloruro tricloroetano y diclorometano, están presentes en cantidades muy bajas, y ninguno de los dos supone una amenaza significativa para el feto.

Como el té, el café también puede causar amarilleo en los dientes por su contenido en taninos. La mejor forma de evitarlo es cepillarse los dientes inmediatamente después de consumirlo.

Interacciones con drogas

(Fuente: Medline Plus. <http://biblio.upmx.mx/Estudios/Documentos/adiccioncafeina024.asp>)

Reproducimos textualmente esta información:

La combinación de cafeína con efedrina, un alcaloide de efedra o belcho, ha sido implicada en numerosos eventos severos de enfermedad cardiovascular de gravedad, como presión arterial muy alta, apoplejías o ataques al corazón. Esta combinación es comúnmente usada en productos para bajar de peso para los cuales no se necesita receta médica, y puede también estar asociada con otros efectos adversos incluyendo ritmo cardíaco anormal, insomnio, ansiedad, dolores de cabeza, irritabilidad, dificultad para concentrarse, visión borrosa, y mareo. También han sido reportadas apoplejías después de la ingestión nasal de cafeína con anfetamina.

La cafeína puede aumentar los efectos y efectos secundarios de otros estimulantes, incluyendo nicotina, agonistas beta-adrenérgicos como salbutamol (Ventolin), u otras metilxantinas como teofilina. Por el contrario, la cafeína puede contrarrestar los efectos de sueño causado por benzodiazepinas como lorazepam o diazepam (Valium). La fenilpropanolamina y la cafeína no deben usarse a la vez debido a reportes de numerosos efectos adversos serios, a pesar de que algunas formas de fenilpropanolamina tomadas por vía oral han sido sacadas del mercado estadounidense debido a reportes de sangrados en la cabeza.

Cuando se toman con cafeína, varias drogas pueden aumentar los niveles de cafeína en la sangre o el tiempo de acción de la cafeína en el cuerpo, incluyendo disulfiram (fármaco para ayudar en el tratamiento del alcoholismo crónico), contraceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal, ciprofloxacina, norfloxacina, fluvoxamina, cimetidina, verapamil, y mexiletina. Los niveles de cafeína pueden disminuirse tomando dexametasona. El metabolismo de cafeína a través del hígado puede ser afectado por varias drogas, a pesar de que los efectos en humanos no están muy claros.

La cafeína puede alargar los efectos de carbamazepina o aumentar los efectos de clozapina y dipiridamol. La cafeína puede afectar los niveles séricos de litio, y el abandono abrupto

to de cafeína por usuarios regulares que toman litio puede resultar en altos niveles de litio o intoxicación por litio. Los niveles de aspirina o fenobarbital pueden disminuir en el cuerpo, a pesar de que los efectos clínicos en humanos no están claros.

A pesar de que la cafeína por ella misma no parece tener propiedades para aliviar el dolor, es usada en combinación con tartrato de ergotamina en el tratamiento de migraña o dolores de cabeza. Se ha demostrado que aumenta los efectos de alivio del dolor de cabeza de otros medicamentos para el dolor como acetaminofén y aspirina. La cafeína también puede aumentar los efectos de alivio del dolor de la codeína o ibuprofeno. Existe una controversia en cuanto a cómo el té negro y la cafeína afectan la coagulación de la sangre. **El té negro contiene vitamina K, que cuando se usa en grandes cantidades puede reducir los efectos de la warfarina (anticoagulante). Sin embargo, el té negro también puede incrementar el riesgo de sangrados cuando se toma con terapias anticoagulantes o antiplaquetarias. Se recomienda precaución.**

Con base en información preliminar, la teanina, un gluconato específico derivado del té verde (el cual es de la misma especie que el té negro), puede reducir las reacciones adversas causadas en el hígado y al corazón por la droga doxorubicina, prescrita contra el cáncer. Se requiere investigación adicional para confirmar estos resultados. **Con base en evidencia preliminar, la ingestión del té verde puede disminuir los niveles de colesterol LDL, y por lo tanto, en teoría, puede interactuar con otras drogas que disminuyan el colesterol.** Otras interacciones potenciales pueden ser con drogas como la adenosina, el alcohol, antidiabéticos, antitísicos, fluconazol, hidrocortisona, levodopa, antidepresivos IMAO, fenitoína, inhibidores de la bomba de protones, riluzol y timolol.

Los estudios de las interacciones del té negro con hierbas y suplementos son limitados. Sin embargo, el té negro es una fuente de cafeína, para la cual se han documentado múltiples interacciones. Existe una controversia en cuanto a cómo el té negro y la cafeína afectan la coagulación de la sangre. Se recomienda precaución cuando se usen hierbas o suplementos que afecten la coagulación de la sangre. **El té negro puede incrementar o disminuir los efectos de los agentes antidiabéticos.** Con base en información preliminar, la ingestión del té negro puede disminuir los niveles de colesterol LDL y por ello en teoría, puede interactuar con otras hierbas y suplementos que disminuyan el colesterol. También puede interactuar con naranja agria, calcio, hierro, medicamentos IMAO y hierbas y suplementos que contengan taninos. El té negro puede incrementar los efectos de los antioxidantes.

La cafeína puede aumentar los efectos o efectos secundarios de otros estimulantes. La nuez de cola, guaraná y yerba mate también son fuentes de cafeína, y pueden aumentar los efectos y efectos secundarios de la cafeína y del té negro. Una combinación de productos que contienen cafeína, yerba mate y damiana ha reportado pérdida de peso, al disminuir el proceso gastrointestinal, y dar una sensación de estómago lleno. Como diurético, la cafeína aumenta la pérdida de orina y sodio a través del riñón, y puede aumentar los efectos de otros agentes diuréticos como la furosemida.

BENEFICIOS DEL TÉ VERDE

El **té** es una infusión de las hojas y brotes de la planta del té: *Camellia Sinensis* (Martin LC 2007). La popularidad de esta bebida es solamente sobrepasada por el agua (Macfarlane A, Macfarlane I, 2004). Su sabor es fresco, ligeramente amargo y astringente; este gusto es agradable para mucha gente (Ody P, 2000). Se argumenta que el consumo de té, especialmente el verde es benéfico para la salud por contener antioxidantes, flavonoles, flavonoides, catequinas y polifenoles (McKay DL et al, 2002; Shimizu M et al, 2012). **El té contiene L-teanina, sustancia relacionada con un estado mental de relajación, un estado similar al que se encuentra entre los practicantes de meditación (Nobre AC et al, 2012).**

Contiene sales minerales de sodio, potasio, y níquel. También contiene hierro, cobre, silicio, aluminio, magnesio, fósforo y calcio, aunque algunas de ellas pierden su solubilidad con el envejecimiento de las hojas. **Otro de los contenidos importantes del té es el flúor, conocido protector de los dientes.** El aceite esencial destilado del té es de color amarillo y posee un fuerte olor, que es la causa de los aromas del té. Contiene el té taninos catequicos y derivados polifenólicos, como los flavonoides kenferol, quercetol y miricetol. Los componentes más conocidos del té, y más apreciados por su efecto, son sin duda las bases xánticas, la principal de las

cuales es la cafeína, aunque también contiene teofilina y teobromina. La presencia de vitaminas en el té es mínima, pero enriquecen la bebida dado que contiene vitaminas A, B, C, E y P.

Hay muchas variedades de té verde, como el chino, japonés, coreano, de Ceilán, de Darjeeling, de Vietnam, de Assam.

Tradicionalmente, los tes verdes se preparan con agua por debajo del punto de ebullición (de 80 a 90 °C). El tiempo de infusión es de 45 segundos a 1 minuto, a mayor tiempo de infusión el té verde se amarga y la infusión se torna amarilla. Si se desea con mayor sabor, agregar más té, no tiempo.

El té verde contiene importantes cantidades de L-teanina, una sustancia nootrópica y adaptogénica que potencia la actividad cognitiva, induciendo la neurogénesis, y mejorando procesos cognitivos tales como memoria, atención, concentración y aprendizaje (Pradeep J Nathan et al, 2006; Takashi YAMADA et al, 2008; Tae Il Kim et al, 2008; Haskell CF et al, 2008; Park SK et al, 2011; Atsushi Takeda et al, 2011; Sang-Ki Park et al, 2011). **El té verde reduce el estrés y estimula la producción de ondas alfa. Se piensa que es debido al alto contenido en antioxidantes y la presencia de L-teanina, un análogo de glutamato que puede atravesar la barrera hematoencefálica y reducir la excitotoxicidad del glutamato durante el estrés y la isquemia** (Kimura K et al, 2007). En tiempos más recientes, muchos estudios han investigado un vínculo entre el consumo de té verde y una menor incidencia de una variedad de cánceres en la población, con resultados mixtos. Los amantes del té verde asocian sus beneficios para la salud con:

Mejora de la cognición y beneficios en enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer y otras, al efectuar una acción antioxidante sus polifenoles, impidiendo la degradación de las membranas celulares mediante la neutralización de la propagación de los radicales libres, que se producen durante el proceso de oxidación. **Así, en un estudio, Shinichi Kuriyama et al, 2006, comprobaron que las personas de edad avanzada japonesas que bebían más de 2 tazas de té verde al día tenían una probabilidad del 50% menos de sufrir deterioro cognitivo respecto de los que bebían menos o que consumían otras bebidas.** La gran cantidad de catequinas encontradas en el té verde pueden explicar este efecto saludable. (<http://greentealovers.com/greenteahealthcatechin.htm>).

Aumenta la lipoxidación (ayuda al organismo a utilizar la grasa como fuente de energía) con lo que es útil para ayudar a la pérdida de peso, como comentábamos al citar el café verde. A este propósito, Abdul G Dulloo et al, 1999, a 10 hombres sanos les distribuyeron de forma aleatoria para 3 tratamientos: extracto de té verde (50 mg de cafeína y 90 mg de galato de epigallocatequina), cafeína (50 mg) y placebo. Resultados: **En comparación con el placebo y cafeína, el tratamiento con el extracto de té verde demostró tener propiedades termogénicas y promover la oxidación de las grasas más allá de su contenido en cafeína per se.** Concluyen que El extracto de té verde puede desempeñar un papel en el control de la composición del cuerpo a través de la activación simpática de la termogénesis, oxidación de las grasas, o ambos. Estudiando los efectos beneficiosos cardiovasculares del té verde, Shinichi Kuriyama, 2008, realizó un estudio de cohorte prospectivo (el Estudio Ohsaki) para examinar la asociación entre el consumo de té verde y la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV), cáncer, y todas las causas en 40.530 personas en la prefectura de Miyagi, en el norte de Japón. Demostraron que en más de mitad de los se evidenciaron los efectos beneficiosos del té verde en los perfiles de riesgo de ECV. Otro estudio en Japón, en 2006, **mostró que los adultos que consumían tres o más tazas de té verde al día tenían un menor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y cáncer** (Shinichi Kuriyama MD PhD et al, 2006). Una combinación de consumo de café y té verde puede ofrecer una mayor protección. **Así, en un estudio japonés se encontró que las personas que bebieron de 1 o más tazas de café al día y además 2 o más tazas de té verde, tienen a diario un riesgo 23% menor de todos los accidentes cerebrovasculares, un 20% menor riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos, y alrededor del 29% menor riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, en comparación con aquellos que no lo hacen** (Ikeda M et al, 2007; Wu KJ et al, 2012). El tema del cáncer y el consumo de té han sido estudiados en diferentes poblaciones por muchos investigadores, pero ha habido resultados dispares. Mientras que algunos estudios han demostrado un efecto protector del consumo de té contra ciertos tipos de cánceres, otros estudios han indicado un efecto opuesto. A este respecto, Yang CS et al, 1993 efectuaron una revisión crítica de este tema, que abarca la química básica y la actividad bioquímica de té, las investigaciones epidemiológicas y los estudios de laboratorio, así como las posibles direcciones para la investigación futura. La ac-

tividad inhibitoria se cree que es debido principalmente a su capacidad antioxidante y a posibles efectos antiproliferativos de los compuestos polifenólicos en el té verde y negro. **Estos polifenoles también pueden inhibir la carcinogénesis mediante el bloqueo de la formación endógena de compuestos N-nitrosos, la supresión de la activación de carcinógenos, y la captura de los agentes genotóxicos.** Sugieren que el efecto del consumo de té en el cáncer es probable que dependa de los factores causantes del cáncer específico. Por lo tanto, un efecto protector observado en un cierto tipo de cáncer con una población específica puede no ser observable con un cáncer de una etiología diferente. Sobre la base de este concepto, sugieren que se realicen futuros estudios de laboratorio y epidemiológicos para dilucidar la relación entre el consumo de té y el riesgo de cáncer humano. **Así, investigadores de la Facultad de Medicina de Yale, en un artículo de revisión de más de 100 estudios revisó los beneficios del té verde para la salud, en alusión a la llamada “paradoja asiática” en lo que se refiere a tasas más bajas de enfermedades cardíacas y cáncer en Asia a pesar de las altas tasas de consumo de cigarrillos.** Se especuló con que los 1,2 litros de té verde al día consumidos, proporcionan altos niveles de polifenoles y otros antioxidantes. **Estos compuestos pueden funcionar de varias maneras para mejorar la salud cardiovascular, incluyendo la prevención de la agregación plaquetaria y la mejora en los niveles de colesterol, asociado a la reducción de la lipoxidación del colesterol LDL** (Bauer E Sumpio et al, 2006). En otro estudio, se analizó la relación entre el consumo de té y el riesgo de cáncer, utilizando datos de una serie integrada de casos y controles realizado en el norte de Italia entre 1983 y 1990. El conjunto de datos incluyó 119 cánceres histológicamente confirmados de la cavidad oral y faringe, 294 del esófago, 564 del estómago, 673 de los dos puntos, 406 del recto, 258 del hígado, 41 de la vesícula biliar, 303 de páncreas, 149 de la laringe, 2.860 de la mama, 567 del endometrio, 742 del ovario, 107 de la próstata, 365 de la vejiga, 147 del riñón, 120 de la tiroides, y un total de 6.147 controles ingresados en el hospital para condiciones no neoplásicas agudas no relacionadas con modificaciones en la dieta a largo plazo. **No encontraron asociaciones positivas entre el consumo del té verde y el cáncer** (Staffan Enorell et al, 1986).

En una revisión de artículos sobre las propiedades del té verde, Sabu M Chacko et al, 2015, informaron de los beneficios del té verde para una amplia variedad de enfermedades, incluyendo diferentes tipos de cáncer, enfermedades del corazón y enfermedad hepática.

▶ **Muchos de los efectos beneficiosos del té verde están relacionados con su catequina, la epigallocatequina-3-galato (Ver diapositiva nº 396).** En ella, se destacan propiedades antibacterianas y antivíricas de este polifenol, regulando además los niveles de insulina y glucosa y ayudando también a la pérdida de peso. **Protege el ADN por sus propiedades antioxidantes de los radicales libres, siendo antiinflamatorio y anticanceroso. Inhibe la activación del Factor NF-kB y AP1: Son estos factores que controlan la transcripción del ADN y la respuesta celular frente a estímulos como las radiaciones ultravioleta, LDL oxidadas y antígenos bacterianos y virales, en el caso del Factor NF-kB; y la expresión de genes relacionados con factores de crecimiento, estrés e infecciones virales y bacterianas en el caso de AP1, controlando de este modo, diversos procesos celulares como la diferenciación, proliferación y apoptosis.** La sobreactivación de NF-kB se relaciona con la inflamación y el cancer (Hess J et al, 2004; Gilmore TD, 2006). **Favorece la síntesis de glutatión peroxidasa, glutatión-S oxidasa, SOD y catalasa, por lo que ejerce una fuerte desintoxicación hepática. Hipocolestere-miante. Los investigadores encontraron que además de reducir el tamaño de los fibromas, el té verde puede reducir la gravedad de los síntomas del fibroma. Recomiendan beber dos o tres tazas de té verde o tomar dos cápsulas de 400 mg de té verde al día durante varios meses.** (<http://guidewhat.com/los-remedios-caseros/remedios-caseros-para-los-fibromas.php>).

Hay evidencia de estudios in vitro y en animales sobre los mecanismos subyacentes de las catequinas del té verde y sus acciones biológicas. También hay estudios en humanos sobre el uso de las catequinas del té verde para tratar el síndrome metabólico, tales como la obesidad, la diabetes tipo II, y los factores de riesgo cardiovascular. **El consumo a largo plazo de las catequinas del té podría ser beneficioso contra el alto contenido de grasa de la obesidad inducida por la dieta y la diabetes tipo II y podría reducir el riesgo de enfermedad coronaria.** Otros autores investigaron al té verde como un protector potencial contra el cáncer. Revisaron el tema, destacando su riqueza en polifenoles, sustancias químicas que actúan como poderosos antioxidantes. **Los estudios epidemiológicos han encontrado resultados variables: Se examinaron treinta y un estudios en humanos.** Entre los cinco estudios que informaron sobre el cáncer de colon, en tres había una asociación inversa y en uno una asociación posi-

tiva. Para el cáncer de recto, sólo uno de los cuatro estudios informaron de una asociación inversa; un aumento del riesgo se observó en dos de ellos. Una asociación inversa se sugirió para el cáncer de vejiga urinaria en dos estudios. De los 10 estudios que examinaron la asociación de té verde y el cáncer de estómago, 6 sugirieron una relación inversa y en 3 una asociación positiva. El más completo de estos estudios apoyó una asociación inversa del té verde y el cáncer de estómago. Estudios sobre el cáncer de páncreas apuntan a una asociación inversa en dos de los tres estudios. Un fuerte efecto inverso se encontró con el té verde y el cáncer de esófago. Estudios sobre el cáncer de pulmón han demostrado un efecto inverso con té de Okinawa, pero un aumento del riesgo en otro estudio. (Bushman Green JL et al, 1998).

En experimentación animal, se ha demostrado que el té inhibe la aparición de tumores, aunque la evidencia de un efecto tan beneficioso en los seres humanos es limitada. Wei Zheng et al, 1996, examinaron la asociación entre el consumo de té no herbal y la incidencia de cáncer en un estudio de cohorte prospectivo de 35.369 mujeres posmenopáusicas de Iowa. Después de 8 años de seguimiento, se analizaron resultados: **Los autores encontraron que el consumo regular de té estaba relacionado con un ligero, pero no una significativa estadística reducción en la incidencia de todos los cánceres combinados.** Asociaciones inversas similares se observaron también para los cánceres del tracto digestivo y urinario. No se encontró asociación apreciable del consumo de té con el melanoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de páncreas, de pulmón, de mama, cuerpo uterino o de ovario. **Concluyen afirmando que el consumo de té puede proteger contra algunos tipos de cáncer en las mujeres posmenopáusicas.**

Contraindicaciones. Efectos secundarios

Al igual que otras bebidas estimulantes de su categoría el té verde está contraindicado para una serie de enfermedades: digestivas, como es el caso de la gastritis, úlceras, esofagitis, síndrome del intestino irritable (ya que puede irritar la mucosa gástrica e intestinal por su contenido en taninos y teína); ansiedad, insomnio o taquicardias. Es ligeramente excitante del Sistema Nervioso por su contenido de cafeína, aunque éste efecto es compensando por su contenido en teanina, con efecto antagónico a ésta. **Al dificultar la absorción del hierro, está contraindicado en anemias ferropénicas; por el contrario, administrado después de las comidas está indicado en Hemocromatosis, donde hay un exceso férrico. En la osteoporosis, no se deberían tomar más de 3 tazas por día, pues acelera la excreción del calcio. Puede aumentar la presión ocular, por lo que está contraindicado en personas con glaucoma. En embarazo y lactancia: no se recomienda tomar más de 2 tazas por día para este grupo de población, para evitar un posible riesgo de aborto e interferencias en la absorción del ácido fólico. Puede alterar la absorción de minerales como el calcio y hierro, vitaminas en el caso de la B1, acelerando la excreción de potasio por su acción diurética.**

Su consumo puede estar ligado a efectos secundarios por su contenido en cafeína: el té verde puede provocar insomnio, nerviosismo, irritabilidad, alteraciones del sueño, vómitos, diarreas, gases, temblor, acidez, mareos, confusión, aumento de la tensión arterial, zumbidos... En cuanto a su contenido en taninos, si se toman infusiones concentradas o en ayunas, puede provocar náuseas y vómitos, irritando la mucosa del estómago y el colon, aunque este efecto es más marcado con el té negro. Para contrarrestar este efecto se aconseja acompañarlo con la ingesta de algún sólido.

Interacciones

En caso de estar tomando medicamentos del tipo IMAO (inhibidores de la mono-amino-oxidasa), hay que tener en cuenta, que la teína presente en el té verde puede causar problemas. También hay que tener precauciones si se toman fármacos como adenosina, quinolona, medicamentos que retardan la coagulación sanguínea, clozapina, dipiridamol, estrógenos, fluvoxamina, litio, riluzole y verapamilo.

EL CACAO (CHOCOLATE)

Theobroma cacao es el nombre científico que recibe el árbol del cacao o cacaotero, planta de hoja perenne de la familia Malvaceae. Theobroma significa en griego "alimento de los dioses".

El Cacao puede referirse a tres concepciones: en primer lugar, al fruto del cacaotero, similar a la palmera, entendido este bien como la mazorca que crece directamente de su tron-

co, bien como las semillas contenidas en ese fruto. **En segundo lugar**, el cacao es también el producto que resulta de la fermentación y el secado de esas semillas (o habas o maracas) del fruto del árbol del cacao. **El cacao, entendido así, es el componente básico del chocolate. Además, también se denomina cacao al polvo seco que se obtiene moliendo los granos y extrayendo, total o parcialmente, la grasa o manteca de cacao.**

Existen tres variedades principales de cacao: Criollo, Trinitario y Forastero. Utilizando el mapa genético del cacao las investigaciones indican que hay por lo menos 10 familias principales de cacao (Loor Motamayor Schnell et al, 2008). **El criollo** se cultiva en Perú, Venezuela, Honduras, Colombia, Ecuador, Nicaragua, Guatemala, Trinidad, Bolivia, Paraguay, Jamaica, México, Argentina, Granada, República Dominicana y en el resto del Caribe, en la zona del océano Índico y en Indonesia. **Es un cacao reconocido como de gran calidad, de escaso contenido en tanino, reservado para la fabricación de los chocolates más finos.** El grano es de cáscara fina, suave y muy aromática. Representa, como mucho, el 10% de la producción mundial. **El forastero o campesino:** originario de la alta Amazonia. Se trata de un cacao normal, con el tanino más elevado. Es el más cultivado y proviene normalmente de África. El grano tiene una cáscara gruesa, es resistente y poco aromático. Para neutralizar sus imperfecciones, requiere un intenso tueste, de donde proceden el sabor y el aroma a quemado de la mayoría de los chocolates. Los mejores productores usan grano forastero en sus mezclas, para dar cuerpo y amplitud al chocolate, pero la acidez, el equilibrio y la complejidad de los mejores chocolates proviene de la variedad criolla. **Los híbridos, entre los que destaca el trinitario:** es un cruce entre el criollo y el forastero, aunque su calidad es más próxima al del segundo. Originario de Trinidad, surgió como resultado de un proceso de cruce. De este modo, heredó la robustez del cacao forastero y el delicado sabor del cacao criollo, y se usa también normalmente mezclado con otras variedades.

Las vainas de cacao, el fruto de Theobroma cacao, contienen varias semillas en su interior, cada una formada por una parte externa, la cáscara (cafeína 0,3%/0,9% teobromina) y una parte interna, el germen (0,7% cafeína/teobromina 1,7%). La corteza de las vainas es rugosa de unos 3 centímetros (esto varía con el origen y la variedad de la vaina). Está llena de pulpa dulce y mucilaginoso (llamada “baba de cacao” en América del Sur) entre la que se encuentran las semillas. Las semillas son generalmente blancas pero se hacen violetas o de un marrón rojizo durante el proceso de secado. **Las bacterias y levaduras presentes en el aire se multiplican en la pulpa que rodea los granos por su concentración de azúcares y ésta se descompone formando un líquido ácido y alcohol.** Esto aumenta la temperatura del montón, teniendo lugar unas transformaciones en el interior de cada grano. Su color cambia del púrpura al marrón chocolate. Estos cambios químicos son los responsables en buena parte del sabor y aroma del chocolate.

Un grano de cacao es la semilla fermentada y secada del Theobroma cacao, del cual se extraen los sólidos de cacao y la manteca de cacao. Los granos son la base del chocolate (Ver diapositiva nº 397). La cáscara suele ser desechada y con el germen molido se fabrica la masa o pasta de cacao. De la pasta se separan la manteca de cacao y los llamados sólidos del cacao con los que se fabrica el cacao en polvo. En la manteca quedan cantidades muy bajas de teobromina y cafeína, a veces indetectables, quedando en mayor concentración en los sólidos. **El chocolate se fabrica con azúcar, manteca de cacao y pasta de cacao, por lo que la concentración de cafeína de la pasta de cacao quedaría diluida.** Además, se suelen agregar otros ingredientes que diluyen aún más la concentración de cafeína, por ejemplo leche y grasas vegetales. Hay que tener en cuenta que algunos productos de chocolate pueden llevar cafeína añadida, por ejemplo las conocidas como barritas energéticas. **Todo esto, junto a las diferentes proporciones de ingredientes de cada variedad de chocolate, hace que la cantidad de cafeína y teobromina en los productos finales sea muy variable.**

El mejor chocolate para la salud es aquel que cuenta con un alto porcentaje de cacao, ya que no sólo contiene más flavanoles, sino también menos azúcar. Si es posible, hay que elegir un chocolate con un 70% de cacao como mínimo. Los chocolates dulces, con leche y los chocolates blancos son los que menos cantidad de cacao contienen y por ello también los que menos cafeína contienen. En estos chocolates, los más comunes, la cantidad de cafeína se podría considerar como trazas despreciables. El chocolate con leche también contiene flavanoles, **en cambio, resulta fundamental evitar el chocolate blanco, porque no contiene cacao, sino grasa de cacao (manteca de cacao), o peor aún, materias grasas de la leche. Los chocolates negros se fabrican con más proporción de pasta de cacao que de manteca y por tanto contienen más cafeína que los chocolates con leche o que los chocolates blancos, aun-**

que generalmente siempre por debajo del 1%. El cacao en polvo sin aditivos contiene en torno al 0,2% de cafeína y 2% de teobromina, pudiendo llegar al 2,8% de teobromina.

Composición química

Los granos de cacao contienen: 54% manteca de cacao, 11,5% proteínas, 9% celulosa, 7,5% almidón y pentosanos, 6% taninos, 5% agua, 2,6% olíoelementos y sales, 2% ácidos orgánicos y esencias, 1,2% teobromina, 1% azúcares, 0,2% cafeína. El cacao contiene además muchas sustancias importantes, se estima unas 300 como la anandamida, arginina, dopamina, epicatequina (antioxidante), histamina, magnesio, serotonina (neurotransmisor), triptófano (esencial para suscitarse la liberación del neurotransmisor serotonina), feniletilamina (FEA), polifenoles (antioxidantes), tiramina, salsolinol y flavonoides (Irmgard Bitsch, 2001). **Su efecto estimulante se debe a la teobromina (Olaf Adam et al, 2006) que produce un aumento del nivel de serotonina y dopamina (Peter Mathes, 2006).** Productos a base de cacao que contienen azúcar pueden intensificar más el efecto estimulante a través del mayor aumento del nivel de serotonina y dopamina. La concentración de feniletilamina no estimula por ser eliminada rápidamente por el organismo y no alcanza el cerebro en cantidades significativas (se la ha asociado con el sentimiento de amor). **La teobromina puede ser tóxica para perros y gatos.**

La cafeína y la teobromina son las metilxantinas más abundantes y principales componentes del cacao, café y té, y sus efectos fisiológicos son notables. Sus beneficios que promueven la salud son tan notables que el chocolate es explorado como un alimento funcional. Las xantinas son una variedad de compuestos producidos por las plantas y los animales. Curiosamente, estos compuestos pertenecen a la familia de las purinas y todas las células humanas las producen. Además, las xantinas tienen un papel en el catabolismo de nucleótidos y ácidos nucleicos, precursor del ácido úrico, que es el producto final del catabolismo de las purinas. **Los beneficios de las xantinas en el cacao no están relacionados con el metabolismo de las purinas sino con su potencial psicoestimulante y antioxidante, como luego comentaremos.**

Mecanismo de acción de las metilxantinas

Los productos naturales que contienen metilxantinas son considerados como alimentos funcionales; contienen moléculas que actúan sobre el Sistema Nervioso Central (Dórea JG, 2005). **Las metilxantinas, actúan sobre los receptores de adenosina en el sistema nervioso central, aumentando el deseo, el humor y los niveles de concentración (Nehlig A, 2010).** Estos receptores son moduladores de la percepción del gusto, involucran a las metilxantinas en la palatabilidad de los alimentos que contienen estas sustancias. **El atractivo del chocolate, café, té, para el sentido del olfato es generalmente conocido. Un estudio reciente ha demostrado que las abejas recompensados con la cafeína, que se produce de forma natural en el néctar de las especies de Coffea y Citrus, eran tres veces más propensas a recordar un aroma floral aprendido al igual que las abejas recompensadas con solo sacarosa sola (Wright GA et al, 2013).** Este efecto está mediado por los receptores de adenosina en las células Kenyon en el cerebro de insectos que son similares en función a las neuronas del hipocampo.

Se han reportado cuatro mecanismos de actuación de las metilxantinas en el cerebro (Chen JF et al, 2011): regulación de la concentración de calcio intracelular, inhibición de la fosfodiesterasa, modulación de la acción del receptor GABA, y el antagonismo de los receptores de adenosina. La cafeína y probablemente otras metilxantinas estimulan la liberación de calcio intracelular pero a una concentración de umbral alto y con un efecto máximo a 5-20 mM (McPherson PS et al, 1991). Además, se requieren altas concentraciones para la inhibición de las fosfodiesterasas que son una familia de enzimas que degradan AMPc y GMPc (Choi OH et al, 1988). Por tanto, parece que a las concentraciones alcanzadas en la ingesta alimentaria, estos compuestos no actúan con eficacia en las fosfodiesterasas o en la liberación de calcio. **Además, la baja afinidad de la cafeína para los receptores GABA sugiere que el consumo normal de cafeína humano es poco probable que produzca efectos ansiogénicos mediante la inhibición de estos receptores (Marangos PJ et al, 1979).** La adenosina ejerce múltiples acciones en los sistemas nervioso central, cardiovascular. **La eficacia de los bloqueadores de los receptores A2A, que puede ser estructuralmente similar a las metilxantinas se encuentran bajo evaluación clínica para la enfermedad de Parkinson, y se han propuesto también para combatir la fibrilación auricular (Hove Madsen L et al, 2006; Llach A et al, 2011).**

En resumen, las metilxantinas actúan principalmente como bloqueadores de los receptores de adenosina, aunque otros mecanismos pueden estar también presentes (Franco R et al, 2013). La mayoría de los antagonistas de los receptores son sintéticos, es decir, desarrollados en el laboratorio; así un número significativo de antagonistas se usan terapéuticamente, como los denominados bloqueadores β -adrenérgicos de los receptores que se utilizan en las enfermedades del Sistema Cardiovascular.

Cuando se comparan los antagonistas de los receptores de adenosina, la teobromina aparece como menos potente que la cafeína, sin embargo, algunas de las acciones para el cacao son cualitativamente diferentes a los del café (Ciruela F et al, 2006). Este comportamiento variable de los antagonistas explica los efectos diferentes de las metilxantinas en el control motor (Orru M et al, 2011). Por lo tanto, una posibilidad que debe estudiarse más a fondo es si la teobromina actúa preferentemente sobre los receptores, que al ser bloqueados, dan lugar a efectos diferentes que otras metilxantinas como la cafeína o teofilina. Esta hipótesis podría totalmente, o en parte, explicar por qué el consumo de cafeína puede conducir a insomnio (Lazarus M et al, 2011) mientras que la ingesta de teobromina parece favorecer el sueño.

Beneficios

El reciente interés en este compuesto se deriva de sus propiedades antioxidantes. Andújar et al, 2012, revisaron los beneficios potenciales para la salud humana: Los flavonoles inhiben la peroxidación lipídica y afectan a la producción de lípidos o moléculas derivados de lípidos que regulan la respuesta inmune. **El cacao ha demostrado que puede mejorar la inflamación relacionada con la obesidad en ratones alimentados con grasa** (Gu Y et al, 2013). **El cacao también parece ser actor clave en el aumento de los microbios intestinales beneficiosos como los lactobacilos y disminución de otros como los clostridios** (Redovniković IR et al, 2009; Tzounis X et al, 2011). Hayek N, 2013, revisó los datos que muestran que **el cacao y/o chocolate modifica la flora intestinal de la misma manera que los prebióticos y probióticos**. Las interacciones funcionales entre la microbiota intestinal y el metabolismo de acogida se han demostrado en varios estudios (Tremaroli V et al, 2012). **El cacao contiene varios compuestos polifenólicos o antioxidantes, como la catequina y epicatequina y una pequeña cantidad de fibra dietética**. Ambos componentes se digieren mal pero cuando alcanzan el colon, los microbios toman el relevo. La fibra se fermenta y los grandes polímeros polifenólicos se metabolizan en moléculas más pequeñas, que son más fáciles de absorber. Estos polímeros más pequeños tienen una actividad antiinflamatoria beneficiosa. La combinación de la fibra del cacao con prebióticos mejora la salud general y ayuda a convertir los polifenoles en el estómago en compuestos antiinflamatorios.

Selma MV et al, 2009, sugirieron que combinar el chocolate negro con frutas sólidas como granadas es aún más beneficioso. La modulación de la población microbiana intestinal por fenólicos también fue revisada por estos investigadores con el fin de comprender la interacción fenólico-microbiota de dos vías. Clostridium y Eubacterium son géneros, que se asocian filogenéticamente. Son elementos comunes que intervienen en el metabolismo de muchos compuestos fenólicos. **Los beneficios para la salud por el consumo fenólico deben atribuirse a sus metabolitos bioactivos y también para la modulación de la población bacteriana intestinal** (Selma MV et al, 2009).

El azúcar de las chocolatinas es la que daña los dientes, pero el cacao los protege. Se ha demostrado que las cascarillas de los granos de cacao contienen compuestos antibacterianos que inhiben la formación de la placa y las biopelículas en las que habitan las bacterias que causan las caries: Las personas que se cepillaban los dientes dos veces al día con un dentífrico con extracto de cacao experimentaban al cabo de una semana, un 100% de oclusión dental, es decir, que la dentina se había remineralizado o reparado. De hecho, un estudio realizado en niños indígenas que pasaron cuatro días sin cepillarse los dientes desveló que un solo enjuague bucal con un preparado a base de cacao redujo la placa en casi un 50% y eliminó casi el 21% de las bacterias.

En un estudio realizado en salud bucal, Kargul B et al, 2012, en terceros molares humanos extraídos, demostraron que la aplicación de una solución de 200 mg/l de teobromina consigue una protección coherente y notable de la superficie del esmalte, que funciona mejor que el flúor a la hora de reparar el esmalte dañado. Estos niveles altos son conseguidos complementando la pasta de dientes y/o realizando enjuague bucales con teobromina. El

dentífrico reparaba y remineralizaba mejor la dentina, la principal materia de la que están compuestos los dientes, debajo del esmalte.

Los estudios han demostrado que consumir chocolate rico en antioxidantes suaviza e hidrata la piel y la vuelve más resistente a las quemaduras solares. Los micronutrientes pueden actuar como absorbentes de UV, como antioxidantes, o pueden modular las vías provocados tras la exposición UV señalización. El eritema inducido por UV es un parámetro adecuado para evaluar la fotoprotección. La protección dietética es proporcionada por los carotenoides, tocoferoles, ascorbato, flavonoides, o ácidos grasos n-3, lo que contribuye a la resistencia de mantenimiento como parte de protección de por vida (Helmut Sies, Wilhelm Stahl, 2004). En otro estudio, se dio a dos grupos de mujeres durante 12 semanas: a unas, chocolate negro y a otras, con leche. Al final del estudio encontraron que las mujeres del grupo que consumió chocolate negro tenían el doble de protección contra los rayos ultravioletas, mientras que el otro grupo no evidenció ningún cambio. Ese grupo presentó riesgos de quemadura tras estar expuesto a rayos ultravioletas dos veces más fuertes que en el otro caso. **El efecto protector se debe a que el cacao estimula la circulación sanguínea de los capilares finos de la capa superior de la piel, unos vasos que tienen la función de llevar el oxígeno y los nutrientes que protegen a la piel contra la deshidratación y las quemaduras.** La ingestión de cacao a largo plazo conduce a un aumento de la resistencia contra el eritema inducido por UV y una pérdida de agua transepidérmica. Se reduce la pérdida de humedad en la piel en un 25%. (Karin Neukam et al, 2007).

La prevención del cáncer a través de la dieta está recibiendo un interés creciente, y el cacao debido a sus compuestos polifenólicos tiene un importante potencial quimiopreventivo y es un agente natural terapéutico. Se ha reportado para interferir en la iniciación, promoción y progresión del cáncer. **Los flavonoides de cacao han demostrado influir en varias funciones biológicas importantes tanto in vitro como in vivo por su capacidad de captación de radicales libres o a través de la regulación de las vías de transducción de señales para estimular la apoptosis y para inhibir la inflamación, la proliferación celular, la angiogénesis y la metástasis.** Sin embargo, estos mecanismos moleculares de acción no están completamente caracterizados y dilucidados (Martin MA et al, 2013). Bisson JF et al, 2008, en experimentación animal en ratas Wistar-Unilever, ya había administrado un extracto en polvo de Acticoa, polifenol del cacao (24 mg/kg), evidenciando una reducción significativa en la incidencia de tumores de próstata.

Aunque los mecanismos siguen siendo desconocidos, se piensa que la teobromina del chocolate negro, podría potencialmente suprimir la tos (Bara AI et al, 2001) (Usmani OS et al, 2005), fueron los primeros en describir que la teobromina es capaz de suprimir la tos en cobayas y humanos sin los efectos secundarios mostrados por otros fármacos antitusivos, como la codeína. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo mostró que la teobromina suprime la tos inducida por capsaicina, sin efectos adversos. Las acciones de la teobromina parecen estar mediadas por un efecto inhibitorio sobre la activación del nervio vago. A nivel molecular, el efecto antitusivo puede ser debido al bloqueo de los receptores de adenosina que Coleman RA detectó en la tráquea de cobaya en 1980, a la inhibición de las fosfodiesterasas, o a ambos. Estos y otros hallazgos complementarios han llevado a una variedad de ensayos clínicos. La tos es un síntoma preocupante para algunos pacientes con cáncer. En consecuencia, Halfdanarson TR, Jatoti A, sugirieron, en 2007, un ensayo basado en el chocolate negro como antitusivo en pacientes con cáncer.

La evidencia epidemiológica sugiere que la teobromina y la cafeína mejora la función pulmonar y producen broncodilatación en pacientes con asma (Simons FE et al, 1985; Bara AI et al, 2001). De hecho, se ha demostrado que a los pacientes con asma y bronquitis se les administran café o cacao para aliviar sus síntomas, aunque el beneficio puede provenir de una sinergia con los broncodilatadores (Pagano R et al, 1988). Un efecto beneficioso adicional de metilxantinas en las vías respiratorias está relacionado con la apnea del prematuro (AOP). AOP es un problema común que afecta a bebés prematuros, probablemente secundaria a un sistema respiratorio inmaduro. El tratamiento con metilxantinas es uno de los pilares del tratamiento de la apnea central mediante la estimulación del sistema nervioso central y la función muscular respiratoria (Zhao J et al, 2011). La cafeína, como un antagonista no selectivo de los receptores de adenosina, puede mejorar la ventilación minuto, la sensibilidad de CO₂, la contracción del diafragma, la función de los músculos respiratorios, y el impulso respira-

torio neural, y disminución de la depresión de la respiración hipóxica (Aranda JV et al, 2010; Henderson-Smart DJ et al, 2010).

La acción psicoestimulante de la cafeína es bien conocida (Franco R, 2009) y, en consecuencia, la cafeína en el chocolate tiene un cierto efecto psico-estimulante. Un estudio cuidadoso de Smit et al, 2004, han demostrado que la combinación de cafeína y teobromina en las proporciones que se encuentra en el cacao tiene también efectos psico-estimulantes.

Varios estudios de resonancia magnética han demostrado que consumir chocolate estimula la circulación sanguínea en el cerebro, lo que mejora la capacidad de concentración. De hecho, consumir una pequeña cantidad de los flavonoides del cacao durante cinco días mejora el flujo sanguíneo en el cerebro de adultos sanos mientras se llevan a cabo tareas cognitivas.

El estrés estimula la producción de cortisol, una hormona que desencadena la acumulación de grasa abdominal o visceral. La grasa se acumula alrededor de los órganos y aumenta el riesgo de depresión, enfermedades cardíacas y derrame cerebral (Wirtz PH, PhD, et al, 2014). Personas que consumen a diario 40 gramos de chocolate durante dos semanas experimentan una reducción en los niveles de cortisol, en comparación con los niveles que presentaban al inicio del estudio (Cortisol Circadian Rhythm, 1967). Otras investigaciones mostraron que las personas que consumen cacao a diario durante un mes tenían un 10% menos de ansiedad y se mostraban un 10% más tranquilas que al inicio del estudio. Un número creciente de estudios están confirmando estos hallazgos: el consumo de cacao levanta el estado de ánimo y la función mental (Katz DL et al, 2011). Otro estudio publicado en el Journal of Psychopharmacology apoya el nexo entre la mejora del estado de ánimo y el consumo de cacao. A través de un ensayo controlado aleatorio, los investigadores evaluaron positivamente el consumo de chocolate y "el sentirse bien" debido al contenido de compuestos químicos naturales en el cacao (Pase MP et al, 2013).

Grandner MA, 2013, en una muestra representativa de 5587 personas evidenciaron como la teobromina es beneficiosa para inducir el sueño.

En el caso de la cafeína parece que las personas que consumen café con cafeína durante las etapas intermedias de la vida son menos propensas a sufrir de enfermedades neurológicas cuando se hacen mayores.

Las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes son el Parkinson (Costa J et al, 2010) y el Alzheimer (Koppelstaetter F et al, 2008; Maia L et al, 2002; Eskelinen MH et al, 2009). Las metilxantinas, bloquean el receptor de adenosina que en el cerebro resultan en una mayor actividad neuronal permitiendo de este modo una vida más larga para estas células. La actividad neuronal más alta puede ser debida también a una mejor regulación de la perfusión del cerebro (Pelligrino DA et al, 2010; Klaassen EB et al, 2013) y/o un aumento en el consumo de oxígeno cerebral (Haller S et al, 2013). Otro mecanismo potencial para la neuroprotección puede ser un aumento de la producción del líquido cefalorraquídeo (Han ME et al, 2009; Wostyn P et al, 2011).

Las metilxantinas tienen una variedad de efectos en el corazón y en los vasos sanguíneos (Corti R et al, 2009).

Ya tan temprano como en 1910, Bond et al, 1910, informaron de "ningún cambio desfavorable en la velocidad de circulación" a través de las arterias y venas coronarias por la acción de la cafeína o teobromina. Incluso antes, en el siglo XIX, Askanazi introdujo la administración continuada de teobromina para **prevenir los ataques de angina de pecho**. En un relato personal de la experiencia con la teobromina, Muelle (Citado por Dock W, 1926) indicó que "en la mayoría de los casos de angina de pecho no se le dio ningún alivio, pero sí un importante alivio inmediato y completo en una minoría": Los pacientes que mejoraron fueron por lo general aquellos que tenían crisis frecuentes, a veces muy graves de dolor, con esclerosis moderada de vasos palpables, y ninguna otra enfermedad circulatoria demostrable. Este médico también escribió que "ningún paciente con angina de pecho o de claudicación intermitente se debe considerar intratable o sujetarse a la intervención quirúrgica, hasta que la teobromina se haya intentado". El tratamiento se definió como de bajo costo e inofensivo, pero su eficacia ha sido superado por los enfoques terapéuticos más recientes. Además, los múltiples compuestos anti-inflamatorios del cacao tienen un efecto reductor sobre algunos de los factores de riesgo de las enfermedades cardíacas: ayudan a combatir la inflamación vascular crónica, mejoran la flexibilidad de los vasos sanguíneos, reduciendo así la presión arterial, evitando también que las plaquetas se acumulen y obstruyan las paredes de las arterias.

En la primera mitad del siglo 20, McGovern et al, 1936, informaron del salicilato de sodio teobromina como vasodilatador. Van den Bogaard et al, 2010, abordaron la cuestión de si la teobromina podría poseer un efecto de disminución de la presión arterial. En consecuencia, se llevó a cabo un ensayo cruzado doble ciego aleatorizado con 41 sujetos para evaluar los efectos sobre la presión arterial periférica y central del cacao con teobromina natural a alta dosis. Las dos dosis fueron controladas cuidadosamente: Consistían en una dosis natural de 106 mg de teobromina, o una preparación de cacao teobromina enriquecida con 979 mg del compuesto. Los resultados mostraron que una dosis teobromina de cacao natural no cambió significativamente la tensión arterial ambulatoria de 24 horas en comparación con el placebo. Por otra parte, las bebidas de cacao enriquecidas con teobromina aumentaron significativamente la presión arterial sistólica ambulatoria de 24 horas, en un grupo de sujetos de mediana edad con presión arterial normal-alta o hipertensión de grado I y con bajo riesgo añadido para enfermedades cardiovasculares. A pesar del aumento de la presión arterial sistólica periférica, la presión arterial sistólica central resultó inferior a las dos horas después del consumo de bebidas de cacao enriquecidas con teobromina. Considerando todos estos datos, se llega a la conclusión de que los componentes de cacao teobromina a dosis naturales no afectan la presión sanguínea en los sujetos con presión arterial normal alta o de grado I, pudiendo tener un efecto beneficioso en otras enfermedades que presentan hipertensión (Van den Bogaard B et al, 2010). **En este sentido, los estudios clínicos de evidencia, han demostrado que la teobromina del cacao aumenta significativamente los niveles de colesterol HDL plasma, y disminuye la concentración de LDL en el plasma, lo que confiere protección cardiovascular y reduce el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria** (Baba S et al, 2007; Khan N et al, 2012; Neufingerl N et al, 2013). Por otro lado, la diferencia entre la presión arterial central y periférico en el consumo de las bebidas enriquecidas con teobromina, es un resultado importante que merece investigación adicional. **Diversos ensayos clínicos están analizando la posible eficacia del cacao por su riqueza en flavonoles en la función del endotelio y la presión arterial en mujeres embarazadas sanas a efectos de prevención de la preeclampsia (presión arterial alta después de las 20 semanas de embarazo, en una mujer que previamente tenía una presión arterial normal).**

El cacao es rico en fibra y proteínas: una barra estándar de chocolate negro contiene 4 gramos de fibra y entre 8 y 9 gramos de proteínas mientras que una cucharada de cacao en polvo contiene 4 gramos y un gramo, respectivamente.

Investigadores de los Países Bajos encontraron que las personas que olieron chocolate negro con 85% de cacao reportaron una reducción del apetito en hasta casi la mitad. Los investigadores desvelaron que oler chocolate negro estimula la producción de grelina, la hormona reguladora del apetito. El efecto puede durar hasta aproximadamente una hora. Grassi et al, 2005, informaron de que la administración a corto plazo de chocolate negro es seguido por un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina y una disminución en la presión arterial en personas sanas. El efecto se postula que es debido a los flavonoles del cacao aunque la participación de bloqueo del receptor de adenosina no se puede descartar (Grassi D et al, 2005; Kelly CJ, 2005; Figler RA et al, 2011). **No obstante, conviene señalar que los beneficios de los productos naturales del cacao pueden ser compensados por una alta ingesta calórica debido al consumo de chocolate.** A estos efectos hay que señalar que las barras de chocolate utilizadas por Grassi et al, 2005, en su estudio contenían aproximadamente 500 kcal, más o menos, que eran el 20-25% de la ingesta calórica recomendada por día. **A menos que el azúcar en las bebidas de cacao o chocolate esté total o parcialmente sustituido con ingredientes bajos en calorías, los beneficios del cacao en materia endocrina relacionados con la glucosa y el manejo de los lípidos pueden ser revertidos por el aumento de peso corporal, aunque ha habido estudios en adolescentes que han mostrado un menor peso en aquellos que consumían habitualmente chocolate negro: un 1,3 kg al mes (Grassi D et al, 2005; Kelly CJ, 2005).** Otros investigadores han estudiado los niveles de Proteína C Reactiva en personas que consumen chocolate negro de forma regular y moderada. No observaron relación en forma de J entre el consumo de chocolate negro y la PCR en suero. En consumidores de hasta 1 porción (20 g) de chocolate negro cada 3 días, sí tenían concentraciones de PCR en suero que eran significativamente más bajas que los no consumidores o consumidores más altos. **Concluyen este estudio afirmando que el consumo regular de pequeñas dosis de chocolate negro puede reducir la inflamación** con reducción de la PCR en suero (Romina Di Giuseppe et al, 2008).

Los compuestos antiinflamatorios del cacao pueden reducir hasta cinco veces la percepción del dolor, en comparación con los batidos de hidratos de carbono u otras bebidas de

recuperación muscular. A estos efectos, después del entrenamiento, es conveniente colocarse en la boca algunas porciones pequeñas de chocolate negro del tamaño del pulgar y esperar a que se derrita. La clave para sacarle partido a los beneficios del chocolate está supeditada a la frecuencia con que se consume (Will Clower, 2014). De hecho, este autor recomienda consumir 40 gramos diarios durante al menos ocho semanas, divididas en ocho porciones diarias de 5 gramos cada una, aproximadamente del tamaño de la primera falange de un dedo pulgar. Para un mejor resultado, hay que colocarse cada pieza en la boca y permitir que se derrita lentamente. **Para obtener mayores beneficios se debe comer chocolate negro, es decir, consumir productos con un 70% o más de cacao. Si no se quiere comer el chocolate, puede consumirse directamente el polvo de cacao, una cucharadita, unos cinco gramos.**

En la Medicina Popular, el cocimiento de semillas y hojas se ha usado para tratar el asma, debilidad, diarrea, fracturas, inapetencia, malaria, parasitismo, pulmonía, tos, cólico y envenenamientos. El aceite de la semilla se ha usado para tratar heridas, erupciones, quemaduras, afecciones dérmicas, dolor de muelas, fatiga, malaria y reumatismo. Las hojas tiernas se han usado para desinfectar heridas.

Seguridad

La Teobromina es tóxica para una variedad de mamíferos tales como perros (Gans JH et al, 1980). En contraste, la toxicidad de las metilxantinas en los seres humanos es muy baja. Hay evidencia científica que demuestra que el consumo moderado de cafeína a partir de fuentes naturales es seguro (Clark N, 1997; Higdon JV et al, 2006). La teobromina aún es más seguro para los seres humanos. Los principales efectos farmacológicos de las metilxantinas incluyen estimulación del sistema nervioso central, de la diuresis, efectos cardiovasculares y metabólicos positivos, relajación bronquial y aumento de la secreción de ácidos gástricos (Hornfeldt CS, 1987). A pesar de las acciones centrales, estas sustancias no producen dependencia de sustancias químicas. En un estudio reciente donde diferentes dosis de teobromina (250 mg-1 g) se compararon con una sola dosis de cafeína (200 mg), Baggott et al, 2013, informaron que la teobromina puede contribuir a los efectos positivos del chocolate, pero a un mayor consumo, los efectos pueden ser negativos. Los beneficios del chocolate en el estado de ánimo parecen ser ejercidos más por la cafeína, mientras que la teobromina está más involucrada en otras diferentes acciones. Los efectos tóxicos pueden aparecer con el consumo de suplementos de dieta enriquecida en cafeína (Pendleton M et al, 2001) o si la cafeína se combina con las drogas (Sinchai T et al, 2011). Cabe también señalar que la FDA anunció a finales de 2010 que la cafeína es insegura como aditivo en las bebidas alcohólicas (Arria AM, 2011). Para nuestro conocimiento ni la FDA, la AMA, ni el COI han considerado poner la teobromina bajo estrecha vigilancia.

Efectos secundarios del Cacao

 **Puede provocar migrañas o jaquecas y molestias gastrointestinales (Ver diapositiva nº 397).**

CAPÍTULO XXXII

Micoterapia de uso medicinal

Los Beta-glucanos como inmunomoduladores.

Mecanismos de actuación sobre la inmunidad.

Sinergias terapéuticas entre hongos.

Estudio-resumen de los principales hongos medicinales

(Diapositivas nº 398 a 408)

MICOTERAPIA DE USO MEDICINAL

A efectos de su uso medicinal, los micelios y las setas u hongos tienen que ser seleccionadas y proceder de cepas de la mejor calidad, crecer en un medio natural, libre de metales pesados y toxinas, máxime que por su dinámica biológica absorben los contaminantes del medio que les rodea. Son recolectadas, seleccionadas manualmente y procesadas para obtener los extractos que posean la mayor concentración de sus principios activos, y que estén inalterados. Para ello, primero hay que obtener un extracto líquido mediante extracción hidroalcohólica que permite solubilizar las grandes cadenas de polisacáridos sin perder nada de las delicadas enzimas y vitaminas, ni de los volátiles triterpenos. Inmediatamente después el extracto líquido tiene que ser deshidratado y convertido en un polvo que, inalterable, conserve todos los agentes terapéuticos tal como se encontraban en la seta fresca.

Este proceso siendo muy cuidadoso tiene que estar todas las etapas controladas, a efectos de que no se alteren ninguna de las moléculas que constituyen la cualidad terapéutica del hongo. Posteriormente, hay que evaluar todos los contenidos de principios activos en laboratorios propios y de control externo.

La "Micoterapia" posee sus raíces en la medicina tradicional oriental. Durante siglos la Medicina Tradicional China ha recurrido a los hongos para el mantenimiento de la salud así como para el tratamiento de varios tipos de afecciones. No solo en Oriente, sino en pueblos del Norte de Europa y de América latina, el poder de los hongos ha ido más allá de lo puramente medicinal, siendo considerados en diferentes ocasiones como "divinos". En la cultura oriental han sido utilizados por las diferentes escuelas de Taoísmo para mejorar la mente, el espíritu y tonificador físico (Cazzavillan S, consultado Septiembre 2016). **Las setas tienen "inteligencia primitiva"**. Han sido estudiadas las propiedades terapéuticas de al menos 270 especies de hongos, lo que hace que la terminología "hongo medicinal" sea hoy en día comúnmente aceptada (Sullivan R et al, 2006). Entre los hongos utilizados medicinalmente, unos resultan comestibles, incluso con elevado valor culinario, como es el caso de *Polyporus Umbellatus*, *Grifola frondosa* o *Maitake*, *Lentinus edodes* o *Shiitake*, *Hericiium Erinaceus* o *Melena de León*, *Agaricus Blazei* o *Champiñón del Sol*, *Coprinus Comatus*..., sin embargo otros, pese a no resultar tóxicos, son muy leñosos por lo que no lo son y únicamente han sido utilizados exclusivamente con finalidades terapéuticas como el *Ganoderma Lucidum* o *Reshi*, *Coriolus Versicolor* o *Cola de Pavo*, *Cordyceps Sinensis*.

En el año 2000 el instituto de Investigación del Cáncer de Reino Unido realizó un estudio para evaluar la literatura científica que trata la seguridad y efectividad terapéutica de los principales hongos utilizados en Micoterapia en la Medicina tradicional y popular, con es-

pecial énfasis en los efectos antioncológicos (Medzhitov R et al, 2000). En dicho estudio se realizó una revisión de su aplicación terapéutica, su evolución histórica, formas de cultivo y su importancia en la composición de principios activos, y del efecto interactivo con el propio sistema inmunológico, haciendo hincapié en la ausencia de toxicidad y la seguridad clínica. Pese a tratarse un meta-análisis del cual no se deben sacar conclusiones particulares sí aporta una visión de la cantidad de grupos de investigación dedicados a aportar información rigurosa sobre las propiedades terapéuticas de los hongos (Cazzavillan S, consultada Septiembre 2016). **La primera publicación de impacto científico que demuestra los efectos antitumorales del extracto de diversos hongos data de 1969 (Ikekawa T et al, 1969). Simultáneamente el grupo de Chihara y colaboradores aislaron a partir de Shiitake (Lentinus edodes), hongo cuyo cultivo precedió al del arroz en Oriente, un polisacárido hidrosoluble con actividad antitumoral denominado Lentinan (Chihara G et al, 1969).** A partir del descubrimiento de Lentinan, se comenzaron a producir y comercializar varios agentes polisacáridos a partir de extracto de micelio de *Coriolus Versicolor* (PSK) y del medio de cultivo de *Schizophyllum commune* (SPG). Hoy en día existen preparados de calidad, estandarizados y cultivados siguiendo un riguroso control ecológico disponibles en el mercado a base de extracto de *Coriolus Versicolor* (Cola de Pavo-HdT), *Ganoderma Lucidum* (Reishi-HdT), *Lentinus edodes* (Shiitake-HdT), *Grifola frondosa* (Maitake-HdT), así como de otros hongos medicinales.

Los Beta-glucanos como inmunomoduladores Mecanismos de actuación sobre la inmunidad

Las fracciones más importantes de los hongos son polisacáridos y glucoproteínas, en particular, los alfa-glucanos y betaglucanos: Las plantas y los hongos, producen azúcares dentro de las células. Estos azúcares son usados en ambos como fuente de energía y utilizados como unidades estructurales para constituir las paredes celulares. La estructura molecular de estos azúcares y la conjugación con otras sustancias forman los alfa y beta-glucanos: largas cadenas de azúcares llamados polisacáridos. Estos son considerados hoy día como “Modificadores de la Respuesta Biológica” (BRM), con potente actividad moduladora sobre el sistema inmunitario, actividad específica sobre la regulación funcional, que favorece la adaptación del organismo en respuesta al estrés ambiental y biológico y determinan la actividad biológica y medicinal de los hongos. Los betaglucanos son polímeros de glucosa unidos mediante enlaces (β 1-3; β 1-4; β 1-6) glucosídicos. **Estas moléculas actúan mediante la interacción con células del sistema inmunitario innato monocitos/macrófagos, células dendríticas DC y células presentadoras de antígenos en general (CPAs), Natural Killer (NK), granulocitos, modulándolos.** Una distinción importante entre el sistema inmunitario específico e innato reside en los receptores responsables del proceso de reconocimiento inmunitario. La inmunidad específica utiliza receptores somáticamente generados a partir de una exposición previa al antígeno. La inmunidad innata, evolutivamente más antigua, recurre a receptores genéticamente predeterminados, llamados Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs), con capacidad de reconocimiento de carbohidratos, lípidos y proteínas no presentes en el organismo humano, pero comunes a un gran número de microorganismos, los cuales son denominados Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs). **Los polisacáridos de hongos superiores poseen un poder terapéutico especialmente elevado sobre el sistema inmunitario debido a su complejidad y variabilidad estructural, así como por sus elevadas dimensiones** (Smith Rowan and Sullivan, 2002).

Cualquier organismo tiene un sistema inmunológico que destruye las bacterias externas, químicos tóxicos y cualquier célula dañada por la mutación. El cuerpo humano tiene un sistema complejo inmunológico que funciona como guardián del cuerpo contra los invasores externos y contra nuestras propias células malignas. Este sistema inmunológico consiste en muchos tipos específicos diferentes de células, como las células T, células B y células asesinas naturales (las células de NK). **Una de las funciones del Beta-Glucano es estimular la producción de células inmunes. No es raro ver un aumento de un 3.000% a 5.000% el número de células inmunes activas dentro de 72 horas de empezar con el suministro de Beta-Glucano.**

El organismo sobrevive luchando contra estos daños externos. Una persona saludable tiene un sistema inmunológico equilibrado, capacitado para luchar contra cualquier factor dañino. Sin embargo, el sistema inmunológico se debilita debido a factores como la tensión excesiva, la dieta desordenada, estilo de vida sedentario, estrés intenso...; produciendo alteraciones y enfermedades serias que merman considerablemente nuestra salud. **Los polisacáridos β -glu-**

cano restauran y equilibran la inmunidad perdida a una condición óptima. El 1-3 beta-Glucano, estimula la producción de las células T. Extractos de hongos como el *Agaricus Blazei* (Champiñón del Sol) son la única fuente encontrada hasta ahora que contiene cantidades significantes de 1-6 Beta-Glucano. **Este particular Beta-Glucano ha mostrado su actividad farmacológica en todas las pruebas frente al cáncer, ya que parece aumentar significativamente el número y la actividad de las células NK.**

¿Cómo los betaglucanos de los hongos pueden ayudar el sistema inmunológico?: La Inmunidad innata es la primera defensa del organismo frente a patógenos como bacterias, hongos o virus. Es una Defensa menos evolucionada respecto a la adaptativa. Es rápida, sin memoria, inespecífica.

Las propiedades de las setas son debidas principalmente a tres tipos de compuestos bioactivos:

1. **Enzimas a efectos de prevención del estrés oxidativo, inhibición del crecimiento, acción aromatasa...**
2. **Metabolitos secundarios con diversas actividades biológicas, como lecitinas, esteroides, triterpenos, antibióticos, alcaloides, sustancias quelantes...**
3. **Polisacáridos y proteoglicanos con una acción inmunomoduladora, prevención frente a infecciones...**

Mecanismos de actuación sobre la Inmunidad Innata: Activación del complemento; Proceso de fagocitosis y Generación de una respuesta inflamatoria:

Las células M del revestimiento intestinal ingieren los β -glucanos (antígenos) hasta el sistema linfático. Allí, interactúan con macrófagos para activar la función inmune. Las células M dentro de las placas de Peyer transportan físicamente los glucanos al interior de GALT (Tejido linfático asociado al intestino). Estudios de radiomarcación han revelado la presencia tanto de fragmentos grandes como pequeños a nivel sérico, lo cual indica que estos han sido absorbidos a nivel intestinal. No necesitan la presencia de anticuerpos para activarse el complemento, por lo que es un mecanismo de defensa importante en los estadios iniciales de la infección. Este Sistema funcional del complemento, presente en el suero, está integrado por unas 30 proteínas que interactúan entre sí de modo regulado, dando lugar a una cascada enzimática, la cual estimula las respuestas defensivas del organismo. El complemento posee dos mecanismos de acción contra invasores o células no propias. El complejo de ataque a la membrana (MAC) que conduce a la muerte celular y pérdida de integridad (generalmente bacterias) y la opsonización de las células diana por iC2b y anticuerpos que estimulan el proceso de fagocitosis y desgranulación. **Los β -glucanos activan esta serie de mecanismos destructores no únicamente frente a microorganismos, sino frente a células tumorales del propio organismo que resultan opsonizadas** (Yan J et al, 1999). CR3 es un receptor de ocupación doble, ya que tiene dos sitios de unión: **El primer sitio** es el responsable de la unión de la proteína soluble del complemento presente en el torrente sanguíneo C3 (iC3b). Se activan las células de la Inmunidad Innata: fagocitosis, capacidad citolítica (NK, LAK) y liberación de citoquinas (IL, TNF).

El segundo sitio de unión del receptor está especializado en reconocer carbohidratos presentes en la superficie de levaduras u hongos, de manera que el Sistema Inmune Innato los reconoce como no propios. Ambos sitios del receptor se encargan de manera simultánea de activar las células de la inmunidad innata. Se activan los fagocitos mononucleares, los neutrófilos, NK. La activación de CR3 requiere la acción concomitante entre iC3b y β -glucanos. **La acción de los β -glucanos es independiente de cualquiera que sea el antígeno tumoral (neuroblastoma, linfoma, cáncer de mama...), incluso de la localización del tumor sea local o ya sistémica. Los β -glucanos, tras unirse a CR3, potencian el sistema de defensa del propio sistema inmunitario activando el sistema del complemento y la función de las células fagocíticas y NK.** El efecto está correlacionado a la dimensión y a la complejidad de la estructura del propio Beta-glucano (Cheung NK et al, 2002). También poseen un papel clave en la activación del proceso de citotoxicidad inducida por la opsonización con iC3b o anticuerpos (ya sean monoclonales o naturales) CR3-dependiente.

Los Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR) juegan un importante rol en la inmunidad innata antifúngica. Actúan los betaglucanos como ligandos de estos receptores (PRR), presentes en la superficie celular de componentes celulares del sistema inmune innato (granulocitos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, CPA en general) activándolas. Entre los receptores con esta capacidad se encuentran CR3 (Receptor 3 del complemento), receptores Toll-like (TLR), en concreto TLR2, Dectin-1, receptores scavenger de clase A, y probablen-

te algunos otros. A menudo la interacción del beta-glucano involucra a más de un receptor al mismo tiempo. La interacción más estudiada resulta la de los beta-glucanos con CR3, receptor 3 del complemento, conocido como Mac-1 o CD11/CD18, entre cuyas funciones principales se encuentran mediar la diapédesis de los fagocitos y de las células NK en el proceso inflamatorio, la activación del proceso de fagocitosis en respuesta a microorganismos o la formación de inmunocomplejos (Ross GD et al, 1999). **Los PAMPs (Patrones moleculares asociados a patógenos) reconocen estructuras concretas en los agentes patógenos.**

Sinergias terapéuticas entre hongos

Los Hongos son inmunoactivadores, inmunomoduladores. Los β -glucanos median la producción de Especies Reactivas del Oxígeno (ROS), la activación de NF- κ B y la producción de citoquinas proinflamatorias. No generan una hiperactivación del sistema inmune, sino una inmunomodulación. La variabilidad y complejidad son fundamentales para promover una respuesta adecuada y efectiva. Así, cuanto mayor sea la variabilidad de los polisacáridos utilizados mayor será la eficacia de la acción. De ahí, la importancia de combinar los hongos: Las mezclas compuestas por varios extractos obtenidos de más hongos “medicinales” serán, en este contexto, más eficaces que los extractos de hongos mono-específicos. **Así, está reconocida la sinergia del Champiñón del sol, Shiitake, Reishi, Maitake y Cordyceps Sinensis.**

Indicados en pacientes con enfermedades autoinmunes, alérgicas, metabólicas, infecciones fúngicas, bacterianas, virales, oncológicas: actividad antimetastásica, mejorando la supervivencia. (Ver diapositiva nº 398).

Los hongos son factibles también de combinaciones terapéuticas tanto con la Quimioterapia como con los AcMo (Anticuerpos monoclonales). Los estudios sobre modelos animales también demuestran que el tratamiento combinado de AcMo, junto con extractos fúngicos da lugar a un mayor poder tumoricida que el tratamiento simple a base de AcMo o de β -glucanos (Cheung NK et al, 2002).

Respecto a la posología, las dosis medias dependen de las indicaciones médicas. De uno a dos gramos son las dosis habituales, a efectos de prevención y de tratamiento de sostenimiento habitual. En casos de exacerbaciones autoinmunitarias y especialmente en Oncología, estas dosis pueden duplicarse, distribuyéndose en dosis fraccionadas a lo largo del día (Dosis de moléculas bioactivas solo se consiguen empleando extractos estandarizados puros y libres de maltodextrinas y otros excipientes que puedan alterar la acción de los componentes activos). Los laboratorios productores de los extractos aconsejan los protocolos según las indicaciones médicas a este respecto, **teniendo en cuenta, que la utilización de combinaciones de hongos, dada la sinergia que se produce, hace que puedan necesitarse unas menores cantidades individuales.**

Para facilitar la absorción de los extractos, ya que los polisacáridos están formados por un elevado número de componentes moleculares y ello dificulta su absorción a nivel intestinal, se emplea el ascorbato o citrato potásico, que hace más asimilables los polisacáridos, ya que forman complejos solubles que atraviesan fácilmente las células epiteliales que recubren el tubo digestivo alto. Se utilizan a estos efectos, los suplementos de Vitamina C (250 mg/un gramo) administrado de 5 a 10 minutos antes de tomar los hongos.

Estudio-resumen de los principales hongos medicinales

Cola de pavo (Coriolus versicolor)

Es un hongo no comestible que suele crecer sobre restos de troncos de numerosas especies de árboles y climas. Su aspecto es similar a la cola de un pavo, de ahí su nombre común. De textura leñosa, combina tonalidades de gris y marrón con un aspecto aterciopelado. El cultivo de esta especie sobre sustratos exentos de sustancias tóxicas contribuye a su uso para fines terapéuticos así como la obtención de extractos de uso farmacológico. **Japón y China extractaron dos fracciones polisacáridos: PSP y PSK, las cuales fueron aprobadas como medicamento en pacientes de cáncer.** En 1990, PSK suponía un 25% de los medicamentos en el tratamiento del cáncer en Japón (Jiménez-Medina E et al, 2008). **Hoy en día, es uno de los tratamientos para el cáncer más usados en este país, junto con la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. PSP y PSK poseen una acción inmunoestimulante, antiviral y son particularmente activos en suplementación oncológica.** El PSP es un potente agente inmunoestimulante y an-

titumoral caracterizado por una bajísima toxicidad. Además, **contribuye a reducir los efectos colaterales de la quimio-radioterapia; depleción de glóbulos rojos y blancos y daño en las mucosas.** Asimismo, mantiene la respuesta al estrés oxidativo, puesto que controla la actividad del SOD gracias al péptido de 10 KD, presentando una actividad analgésica, antiviral y hepatoprotectora. Ensayos clínicos de Fase II y III han demostrado que PSP activa células NK aumentando su actividad citotóxica, induciendo la producción de IL-2 e IFN, y estimulando la proliferación de linfocitos T. **Modula a su vez el equilibrio Th1/Th2.**

En consecuencia, es un hongo analgésico, antibacteriano, antitumoral e inmunomodulador. Como inmunomodulador, en los últimos treinta años se han realizado estudios in vivo e in vitro, incluso en Occidente. In vitro los extractos han resultado eficaces en la activación de los linfocitos T y B, de los monocitos/macrófagos, de las células de la médula ósea, de las NK (Natural Killer) y de los Killer activados, además se ha evidenciado un aumento de la expresión de citoquinas particulares, del factor de necrosis tumoral (TNF) y de los interferones. **Por su parte, estudios in vivo revelaron que los extractos de Coriolus versicolor no provocan efectos visibles en personas sanas, mientras que sí son capaces de acelerar una respuesta inmunológica en pacientes inmunodeprimidos mediante la estimulación de citoquinas e interferones específicos, aumentando la resistencia del paciente a infecciones bacterianas o fúngicas cuando es suministrado vía intraperitoneal** (Chu KK et al, 2002).

Coriolus versicolor se ha utilizado como complemento en pacientes de cáncer debido a su capacidad antiproliferativa, antimetastásica, antiangiogénica y proapoptótica (Ho CY et al, 2005). Sus polisacáridos favorecen la actividad citotóxica de la ciclofosfamida sobre las células cancerígenas, a la vez que favorecen la disminución de su aclaramiento en sangre, lo cual lo convierte en un compuesto útil en tratamientos anticancerígenos (Chan SI et al, 2006). Ayuda a contrarrestar los efectos secundarios de la radioterapia. Indicado en cánceres hormono dependientes como mama, próstata, ovarios... (Kobayashi H et al, 1995), en cánceres inducidos por virus oncogénicos como el virus del papiloma humano (VPH): En condiciones precancerosas, con lesiones intraepiteliales escamosas (LSIL, en los grupos tratados con Coriolus la citología se tornó negativa en el 83,5% de los casos (frente al 25% en el grupo de control). Si tras la coinización el VPH está todavía presente, el uso de Coriolus versicolor se encuentra muy indicado (Silva Couto J, 2006). En Linfoma de Burkitt (Silva J, 2006; Bogdanova J, 2008); en hepatocarcinoma relacionado con el virus de la Hepatitis B.

Ejerce una actividad antimicrobiana, antiviral, antifúngica, antiprotazoario: Contiene moléculas de acción directa contra bacterias y virus independientemente de su potenciación del sistema inmunitario. Este hongo está indicado para todo tipo de tratamientos preventivos frente a infecciones virales y como complemento de tratamientos antivíricos. En pacientes VIH+, el extracto de Coriolus Versicolor produjo una reducción significativa de la carga viral, con aumento de CD4+, mejora de la calidad de vida y control de infecciones oportunistas. En grupos VIH+ afectados por el sarcoma de Kaposi (SK), la administración de 3-6 g/día de Coriolus versicolor determinó un mayor recuento de glóbulos blancos y mejoría general (Collins RA et al, 1997). Ha sido utilizado con éxito no solo en el tratamiento de infecciones como el VIH, el VPH, EBV, VHH6, HHV-8, CMV, sino también en el tratamiento de las bacterias intracelulares.

Otras indicaciones, donde se ha utilizado Cola de Pavo, ha sido el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), donde ejerce una acción inmunomoduladora (Munroe JA et al, 2004), **fibromialgia, encefalomiелitis miálgica, artritis reumatoide.** Las citoquinas liberadas por células T y NK en respuesta a una infección pueden ser responsables de los síntomas de SFC, también el estrés y la hipotensión (Munroe JA et al, 2004). **(Ver diapositiva nº 399, donde se sintetizan varias de sus indicaciones).**

Champiñón del sol (Agaricus Blazei, AbM)

Es un hongo originario de las regiones montañosas de la mata atlántica del sur, en el estado de São Paulo. Debido a sus efectos sobre la salud, fue transportado a Japón a mediados de la década de los 60 y sometido a investigación biomédica. Como comestible, el Champiñón del sol es muy apreciado por su consistencia carnosa y su intenso aroma a almendra. **Desde el punto de vista nutricional, destaca por su riqueza en proteínas, aminoácidos esenciales, complejo de ARN-proteína, lípidos (ácidos linoleico y palmitoleico. Contiene el 3,6% de lípidos de los cuales el 73,2% son fosfolípidos con efecto antineoplásico), esteroides, provitamina D, ácidos nucleicos, vitaminas del grupo B (B6, B12) y E, minerales (magnesio, potasio), proteoglucanos, glucomanos.** Pese a ser uno de los últimos hongos descubiertos por la Medici-

na Tradicional China, su alto contenido en β -glucanos, es mucho más alta que cualquier otro hongo terapéutico y le confieren extraordinarias cualidades terapéuticas, destacando su **actividad antitumoral**.

Entre sus propiedades se destacan, su capacidad antiangiogénica, antibacteriana, anti-mutagénico, antitumoral, hipocolesterolemiante, hipoglucemiante e inmunomodulador. La ingesta de AbM está asociada con una mejora significativa de la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa, actuando como un eficiente inmunomodulador (Chan Y et al, 2007). **Su acción inmunomoduladora se basa principalmente en la interacción de los β -glucanos con receptores de células del sistema inmunitario.** Estas relaciones desencadenan una serie de mecanismos complejos de señalización cuyas vías concluyen en diversas respuestas celulares. **El cáncer sería más frecuente si el sistema inmune no controlara la aparición continua de células transformadas. Los datos sugieren que la capacidad inmunomoduladora de AbM favorece la actividad anticancerígena de los quimioterápicos y aumenta el efecto de la radioterapia.**

El efecto antitumoral de los polisacáridos se basa en la potenciación de los sistemas de defensa del huésped (Lee YL et al, 2003). Yuminamochi L et al, 2007, mostraron la citotoxicidad tumoral ejercida por AbM mediante la activación de células NK. Esta respuesta inmune sería inducida por la interacción entre β -glucanos y receptores delectina-1, interacción que contribuye a la síntesis aumentada de IL-12 y secreción de IFN- γ . Barbisan LF et al, 2003 comprobaron la influencia del extracto de AbM contra la genotoxicidad, citotoxicidad y carcinogenicidad inducida por DEN (Dietilnitrosamina). Kimura et al, 2005, aislaron a partir de AbM, dos fracciones (A-1 y A-2) con acción antiangiogénica; posteriormente estudiaron el efecto antitumoral y antimetastásico de A-1 en ratones con LLC inducido y comprobaron que el A-1 inhibía el crecimiento del tumor y el proceso metastásico. El Departamento de Cirugía Gastroenterológica de Oslo estudió el efecto directo de los β -glucanos sobre monocitos derivados de células dendríticas (MDDC) observando un importante aumento de citoquinas proinflamatorias quimiotácticas así como citoquinas Th1 (Forland DT et al, 2009). Diversos estudios catalogan los principios activos presentes en AbM como sustancias antiangiogénicas y por lo tanto, se les atribuyen propiedades antimetastásicas (Kimura Y et al, 2005). La inoculación del sarcoma 180 en animales de laboratorio ha demostrado ser efectivo para poder realizar un seguimiento in vivo de los efectos antitumorales que le reporta al AbM. Se observa una activación de varias células inmunocompetentes como los macrófagos, neutrófilos, linfocitos T y células NK cuya actividad se refleja en una actividad antitumoral, citotoxicidad, genotoxicidad y efecto antimutagénico en líneas celulares cultivadas con agentes mutagénicos (Pereira M et al, 2005). El extracto de AbM induce también apoptosis de células tumorales mediante la activación de JNK ROS, a la vez que inhibe el NF- κ B activado en células THP-1 leucémicas humanas (Kim MO et al, 2009). Los esteroides de este hongo han sido capaces de bloquear en ratones el crecimiento tumoral de sarcoma, por inhibición directa de la angiogénesis (Takaku et al, 2001; Lee YL et al, 2003).

La capacidad inmunomoduladora de los hongos hace que actúen también como inmunosupresores en el caso de enfermedades autoinmunes. El extracto de AbM actúa como agente inmunosupresor contribuyendo al tratamiento de enfermedades autoinmunes como agente antiinflamatorio (Kuo YC et al, 2002). **Otro de los mecanismos fundamentales que le aporta la capacidad inmunomoduladora a los hongos es su papel en la activación de la vía alternativa del complemento** (Shimizu S et al, 2002). **La activación del complemento, por cualquiera de las dos vías, resulta en la generación de un ancho espectro de las actividades biológicas con el potencial de modificar la respuesta inmune desempeñando un importante papel en la defensa natural del organismo frente a infecciones de distinta naturaleza** (Mizuno M et al, 1998).

Champiñón del Sol ha demostrado poseer una acción hepatoprotectora, resultando útil en el tratamiento de la hepatitis B crónica (Hsu ChH et al, 2008). Estos autores observaron una mejora hepática y concluyen afirmando que la capacidad hepatoprotectora del AbM se debe a diferentes mecanismos y es dosis dependiente. AbM actúa como coinmunizador administrado junto con vacunas de ADN para hepatitis B, mejorando la eficacia de la vacuna in vivo (Chen L et al, 2004). **Así mismo posee acción frente a la Hepatitis C** (Grinde B et al, 2006). También se ha observado en el extracto de AbM un **efecto inhibitorio frente a la formación exacerbada de fibras de colágeno anormales en células de hepatocarcinoma humano**, sin inhibir la expresión genética del procolágeno tipo I, II, III (Sorimachi K et al, 2008). **Posee una suave acción hipotensora tanto en experimentación animal en ratas como en humanos** (Hitoshi K et al; Toshiro W et al, 2002). **AbM presenta una importante aplicación en**

tratamientos de diabetes tipo I junto con Coprinus Comatus, por su alto contenido nutricional, elevada concentración en fibra, acción hipoglucémica, acción inmunomoduladora, protección sobre las células de Langerhans. Esta acción inmunológica es particularmente importante al comienzo de la diabetes tipo I, ya que regula y reduce la destrucción de las células Langerhans (Hsu C et al, 2007). **(Ver diapositiva nº 400, donde se sintetizan varias de sus indicaciones).**

Coprinus Comatus

Coprinus Comatus es un hongo saprofita comestible, común en todo el mundo que crece en grupos en prados o céspedes donde se acumula materia orgánica rica en nitrógeno. **Es conocido por tratarse de un hongo rico en vanadio (V) (CCRV), particularidad que lo convierte en un gran complemento de aplicación en tratamientos de diabetes tipo I y II, actuando como un verdadero hipoglucemiante oral sin los efectos secundarios propios de los hipoglucemiantes convencionales. Sus componentes bioquímicos son: Vitaminas C, D, B (principalmente niacina) y E. Minerales: rico en potasio, calcio, vanadio, hierro, cobre y zinc. Proteínas (20-38%) y veinte aminoácidos, entre los cuales los ocho esenciales.** El vanadio es un peculiar citocomplejo y el principal responsable del efecto antidiabético de este hongo: A nivel periférico, favorece la sensibilización de la célula a la acción de la insulina. A nivel central, aporta protección y revitalización de las células β -pancreáticas. La presencia de Vanadio en Coprinus Comatus hace que éste actúe como mimético de la insulina mediante inhibición de la acción de tirosin fosfatasa intracelulares actuando como reguladores negativos de la vía de señalización de la insulina impidiendo la entrada de glucosa. El uso del vanadio en la terapia de la diabetes, como mineral en sí, posee múltiples efectos secundarios, como el bloqueo de numerosas enzimas, por lo que existen conflictos sobre su empleo en terapias. **El uso del hongo medicinal rico en vanadio no ha mostrado efectos colaterales.** Es interesante tener en cuenta que para contrarrestar los efectos secundarios del vanadio debe suministrarse con hierro. Si se ingiere Coprinus Comatus se optimiza la acción del vanadio, puesto que este hongo es rico en este mineral. La administración de CCRV ha dado lugar a una recuperación parcial de las células β pancreáticas dañadas, en experimentación animal.

Propiedades: Es hipotensor. Sus propiedades se encuentran dentro del área del metabolismo de la glucosa. A estos efectos es potenciador de la producción de insulina, disminución de la sensibilidad insulínica, protector de las células beta pancreáticas, hipoglucemiante, con aumento de la tolerancia a la glucosa y disminución de la hemoglobina glicosilada.

Han C et al, 2008 publicaron una serie de investigaciones en ratas evaluando la acción del Coprinus Comatus en ratas hiperglucémicas inducidas mediante adrenalina y aloxano así como las concentraciones óptimas y sus niveles de toxicidad, concluyendo que tras la administración del hongo la glucemia descendió drásticamente en ambos grupos, observándose además una tolerancia a la glucosa y una reducción de la Hb-glicosilada. Siguiendo la misma línea de investigación, Lu Y et al, 2009, tras el tratamiento a ratones inducidos a hiperglucemia, a base de Coprinus Comatus rico en vanadio, encontraron como los niveles de glucemia y de Hb-glicosilada disminuyeron, los valores de síntesis de glucógeno se vieron aumentados, la gluconeogénesis se vio inhibida y la tolerancia a la glucosa había mejorado. Chunchao Han et al, 2008, estudiaron el efecto de esta seta en ratones hiperglucémicos. Encontraron que en la concentración de 0,4%, la toxicidad del vanadio asociado se redujo, manteniéndose sus efectos anti-diabéticos. Los mismos autores en 2009, administraron a ratones tres clases de hongos, para valorar en ellos su capacidad hipoglucemiante: Encontraron que en comparación con Ganoderma y Grifola frondosa ricos en vanadio, los efectos hipoglucemiantes de Coprinus Comatus resultaron significativos.

Es aconsejable Coprinus en acné recidivante, ya que para algunos autores, el acné crónico, supondría una intolerancia a la glucosa a nivel cutáneo “diabetes cutánea”, por lo que la combinación de este hongo con una dieta exenta de carbohidratos refinados, así como exenta también de alimentos que contengan grasas trans y yodo, optando por una dieta rica en proteínas para minimizar aspectos endocrinos y eventualmente según la respuesta, asociarlo con otros hongos como el Shiitake y Reshi, pueden dar buenos resultados, ante este acné donde un desequilibrio hormonal cobra un papel importante. Los extractos de Reishi y de Shiitake, por sus propiedades bactericidas (combaten las bacterias Propioni y Estafilo), son antiinflamatorios, regulan el sistema inmunitario, son hepatoprotectores (metabolizan el exceso de testosterona) y por su contenido en zinc frenan la reducción 5-alfa de las testoste-

rona. El extracto de *Coprinus Comatus* es un gran complemento de aplicación en tratamientos de diabetes tipo I y II ya que actúa como un verdadero hipoglucemiante oral sin los efectos secundarios propios de los hipoglucemiantes convencionales. Los estudios científicos avalan además del efecto hipoglucemiante un aumento de tolerancia a la glucosa, tanto in vitro como in vivo (Han C et al, 2008; Lu y et al, 2009). **Por todo ello, el extracto de este hongo debe estar presente en aquellos tratamientos anti-acné que pese a ser paliados los síntomas en un principio, tienen recidivas constantes, agudizándose con el paso del tiempo. La aplicación tópica de extracto de Reshi y Cordyceps hace disminuir la carga de bacterias, la inflamación e inhibición de la enzima 5-alfa reductasa encargada de la actividad de la testosterona; se aplica mañana y noche con un masaje circular hasta su completa absorción.**

Este hongo, también contribuye a la reducción de peso, ya que disminuye la resistencia insulínica que es causa de obesidad, y del Síndrome Metabólico. En consecuencia, se previene así el proceso ateroscleroso. Dejan Stojkovic et al, 2013, estudiaron esta especie de hongo comparando las muestras cultivadas y las silvestres. La muestra cultivada reveló un mayor contenido en azúcares libres, ácidos grasos monoinsaturados y tocoferoles, mientras que el hongo silvestre era más rico en ácidos grasos saturados y poliinsaturados, ácidos orgánicos y compuestos fenólicos. Las especies cultivadas también revelaron una más alta actividad antimicrobiana y antioxidante potencial (con excepción respecto a las bacterias Gram negativas y *Aspergillus ochraceus*). Ambas especies no mostraron tampoco toxicidad hacia las células del hígado de cerdo. El presente estudio demostró que las setas cultivadas y silvestres de la misma especie podrían ser excelentes opciones como la alimentación y como fuente de compuestos bioactivos y nutricionales. Dotan Nesly et al, 2013, evaluaron en un estudio la actividad antiandrogénica de diferentes cepas de *Coprinus Comatus* en su capacidad para interferir con la función del receptor de andrógenos (AR) en el Carcinoma de próstata. **Este hongo se comporta como un modulador antiandrogénico natural que podría servir en el tratamiento de enfermedades prostáticas. (Ver diapositiva nº 401, donde se sintetizan varias de sus indicaciones).**

Cordyceps Synensis

Cordyceps es un hongo parásito de un lepidóptero originario del Tíbet, originario de la cadena montañosa del Himalaya, donde crece a 5.000 m de altitud. Ha llegado a representar el 80% de la economía del Tíbet.

Se trata de un hongo parásito que crece sobre las larvas de una mariposa nocturna conocida con el nombre de chongcao bat (*Hepialus Armoricanus*). La larva es colonizada por el hongo y la parte interna del cuerpo se llena de micelio. El micelio del hongo se desarrolla a partir de esporas existentes en el suelo. Durante el otoño se produce la infección de la oruga por parte del hongo, que penetra e invade su cuerpo mientras este está enterrado en el suelo. El hongo para su crecimiento absorbe todos sus nutrientes del cuerpo de la oruga. Hacia el verano del año siguiente, la infección provocada por el hongo ha matado a la oruga, y en su crecimiento ha consumido casi todo su cuerpo. El hongo que ha invadido el cuerpo del animal constituye un esclerocio y conserva la forma del cuerpo de la larva. De la cabeza de la oruga, que permanece enterrada en el suelo, surge una estructura erecta que emerge de la tierra y constituye el estroma, tiene unos 10 cm de alto, es de color azul oscuro o negro y contrasta con el verde de las altas praderas del Himalaya. **El principal medio de cultivo del Cordyceps Sinensis en China es la fermentación en estado líquido** por el cual se introduce el organismo en un tanque con un medio líquido estéril que se formula asegurando la provisión de todos los componentes nutricionales necesario para un crecimiento rápido, posteriormente el micelio se filtra y se deshidrata se usa tal cual. El segundo método de cultivo usado principalmente por japoneses y norteamericanos es el de la fermentación en un estado sólido. En este caso el micelio es introducido en bolsas de plástico o en frascos de cristal casi siempre sobre granos de cereal esterilizado como pueda ser arroz, trigo o centeno. **En consecuencia, gran parte del Cordyceps que se comercializa hoy en día es de cultivo sobre un sustrato de arroz o de habas de soja o bien en un medio líquido vegetal.**

Los herboristas chinos comparan las cualidades de *Cordyceps sinensis* con el ginseng. **El principal órgano de actuación en el organismo según la medicina tradicional china son los riñones.** Los usos terapéuticos de Cordyceps en la medicina tradicional china y en la actualidad han sido ampliamente investigados en Oriente. **Se ha empleado con éxito en estudios con animales y en tratamientos clínicos con personas para mejorar el rendimiento físico y para tratar trastornos respiratorios, renales, hepáticos y cardiovasculares** (Illana Esteban C, 2007) **Se ha de-**

mostrado asimismo su eficacia en tratamientos antitumorales. Su consumo disminuye los problemas de fatiga, además de aumentar la libido. Se considera un remedio natural para la debilidad y la fatiga. El consumo de Cordyceps incrementa los niveles de ATP en la célula e incrementa la utilización de oxígeno. **A menudo es empleado como rejuvenecedor y para recuperar la energía en enfermos convalecientes. Se trata de un hongo muy útil para casos de impotencia así como afrodisíaco tanto en hombres como en mujeres. Los excelentes resultados en este tipo de afecciones relacionadas con la Medicina Tradicional China derivan de la capacidad estimuladora de la energía del riñón. Es el hongo que por excelencia tonifica el Qi renal dando calma al ánimo y vigor al cuerpo. Su tropismo es sobre el Aparato Genitourinario y Cardiorrespiratorio. Sus componentes son:** Oligoelementos y vitaminas, polisacáridos: Acido cordicépico, considerado el componente activo más importante desde el punto de vista terapéutico, galactomanano, D manitol, ergosterol, adenosina, ácido palmítico, cordicepina, esteroides, 5 α -8 α -epidioxy-5 α -ergosta-6,22-dien-3 β -ol. **La adenina es responsable, entre otras acciones, de transferir la energía en forma de ATP además de funcionar como neuromodulador del sistema nervioso central. Gracias al manitol presenta funciones diuréticas, favoreciendo el funcionamiento de los riñones.** Es rico en vitaminas pertenecientes al grupo B y E, que juegan un papel fundamental en el metabolismo de oxidación de aminoácidos y lípidos, así como en la regulación del sistema nervioso. **Es rico en manganeso, zinc, selenio, cromo, fósforo y potasio, necesarios para el desarrollo de algunas funciones vitales.**

Entre sus propiedades se destacan su capacidad antitrombótica, antitumoral, antiviral, emenagogo, energizante, reforzante de la estructura renal, inmunomodulador, movilidad muscular, oxigenación sanguínea, potenciador de la funcionalidad hepática, potenciador de la libido, potenciador del rendimiento sexual. Util en fatiga, convalecencia, depresión, enfermedades renales, impotencia, hiperglicemia, hepatopatías, hepatitis B, infecciones virales, afecciones pulmonares, asma, oncología, radioprotección. Incremento del secuestro de radicales libres con actividad SOD. También se le atribuyen propiedades antiinflamatorias y por ello suele estar muy indicado en la Medicina Tradicional China en casos de reumatismo, artritis, artrosis, lumbalgias... Como aliado del Sistema Circulatorio favorece un buen riego sanguíneo periférico y cerebral en particular por lo que se recomienda en caso de falta de memoria, vértigos, acúfenos...

La evidencia ha demostrado que este hongo es beneficioso para la insuficiencia cardíaca (Chen DG, 1995); insuficiencia renal: pacientes con daños renales crónicos (Jiang JC et al, 1995) y la enfermedad pulmonar crónica (Lei M et al, 1995). Tras un mes de tratamiento a base de Cordyceps era patente una reducción del 15% de la presión arterial, disminución de la proteinuria y un aumento de actividad de Superóxidodismutasa (SOD), enzima con una importante labor en la defensa antioxidante (McCords Joe M et al, 1969). También hay evidencia de que puede ayudar con la resistencia debido a un aumento en la capacidad aeróbica. **La cordicepina le confiere al Cordyceps efectos antiinflamatorios, antitumorales, antiangiogénicos, antiateroescleróticos con inhibición de la formación de la neointima, capacidad antiarrítmica** (Li SP et al, 2006).

Se han observado dos efectos de la cordicepina sobre las células neoplásicas: En dosis bajas, inhibe el crecimiento descontrolado y la división de células cancerosas. En dosis altas, impide que las células se adhieran entre sí, lo cual evita también su desarrollo. Ambos efectos comparten el mismo mecanismo subyacente: que la cordicepina interfiere en el proceso de transcripción de mRNA para la síntesis de proteínas. La cordicepina, es un inhibidor de poliadensilación conocido con un gran espectro de actividades biológicas, incluyendo estos efectos antiproliferativos, proapoptóticos y antiinflamatorios. **La cordicepina posee también propiedades antivirales además de antitumorales. Inhibe la replicación de DNA y por tanto la división celular. La rotura de DNA en virus y bacterias les produce la muerte. Las células cancerosas carecen de un mecanismo de reparación del DNA que funcione correctamente. A diferencia de las células humanas normales los virus y bacterias tampoco poseen mecanismos de reparación de DNA. La división celular en células sanas adultas es mínima, por lo que no se ven afectadas significativamente.** Wong YY et al, 2010, llegan a la conclusión de que muchos de los efectos biológicos citados de la cordicepina, es probable que sean debidos a sus efectos sobre la mTOR y la señalización de AMPK.

Estudios clínicos realizados en 59 pacientes con cáncer avanzado de pulmón, el 95% de los pacientes pudieron completar el tratamiento químico y radioterapéutico con el uso del extracto de micelio de Cordyceps comparado con el 64% del grupo de control. Más del 85% de los pa-

cientes tratados con este hongo mostraron cuentas más altas de células sanguíneas normales. **El 46% de los pacientes tratados con el Cordyceps sinensis junto con quimioterapia redujeron el tamaño de los tumores.** En otro estudio con pacientes de cáncer de diversos tipos el tratamiento con el hongo mejoró los síntomas en la mayoría de ellos, logrando que los glóbulos blancos se mantuvieran en valores más o menos normales, reduciéndose el tamaño de los tumores en el 50% de los casos. **El cáncer de mama sigue siendo una de las principales causas de muerte en las mujeres. La mortalidad se debe principalmente al desarrollo de metástasis.** Se ha encontrado que su administración oral puede no reducir el crecimiento del tumor primario, pero sí puede reducir la ocurrencia de metástasis pulmonar (Craig T Jordan et al, 2006). El extracto de Cordyceps sinensis demostró tener efecto citotóxico potente contra la proliferación de células humanas de leucemia promielocítica HL-60. Las indujo a apoptosis con fragmentación del ADN y condensación de la cromatina (Qiaoxia Zhang et al, 2004).

En experimentación animal, Won KJ et al, 2009, estudiaron el efecto de este hongo sobre las células arteriales del músculo liso (RASMC) y los desórdenes musculares, especialmente en la formación de la neointima vascular. Hay que tener en cuenta que la aterosclerosis es una forma de lesión vascular crónica en la que las RASMC normalmente controlan el tono vascular regulando el flujo sanguíneo, cambian su naturaleza y desarrollan un comportamiento de “tipo canceroso”. **Mejora las funciones cardíacas por su componente en adenosina. La cordicepina favorece la formación de la IL 10, citoquina con propiedades antiinflamatorias, capaz de inhibir la síntesis de citoquinas proinflamatorias por los linfocitos T y macrófagos** (Zhou X et al, 2008). **Investigaciones han demostrado que el uso de Cordyceps en el deporte, incrementa los niveles de ATP celulares y de energía útil,** disminuyendo la oxidación de los lípidos e inhibiendo la actividad de las monoaminooxidasa (un grupo de enzimas que deterioran los neurotransmisores como la serotonina). **Además, es un importante adaptógeno que ofrece una mejor resistencia al estrés y a las enfermedades. También mejora la función respiratoria y cardiovascular. Las propiedades que se le atribuyen son principalmente como tónico y por ello se suele recomendar para el cansancio o fatiga crónica, sensación de debilidad extrema.** Resulta ser este efecto energizante diferente al producido por otros estimulantes del SNC, como la cafeína, efedrina o anfetaminas cuyo consumo finalmente resulta en una deficiencia de energía (Nagata A et al, 2006). Han sido realizados estudios para examinar la eficacia del extracto en polvo del Cordyceps sinensis en pruebas de resistencia en humanos, quedando demostrada un notable aumento de generación de energía así como un efecto anti-fatiga durante la toma de este suplemento durante test de ejercicio (Munroe JA, 2004). Durante el ejercicio prolongado como en el deporte, la ingesta de extracto de Cordiceps sinensis, puede aportar una mayor eficiencia al metabolismo energético (Koh J-H et al, 2003). **Otro de los usos que se le da es para tonificar la energía sexual y tradicionalmente se ha venido usando para la impotencia, espermatorrea, frigidez, etc...** En este sentido, el Instituto de Materia Medica de Beijing en uno de sus estudios con Cordyceps Sinensis encontró mejoría de la función sexual en el 65,3% de los pacientes que tomaron este hongo y en otro ensayo clínico se **demostró que el Cordyceps aumentaba la cuenta espermática. En un estudio con 123 ancianos tratados con este hongo, mejoraron la impotencia en un 63% y la emisión de semen mejoró en un 67%. En las mujeres con disfunciones sexuales como la frigidez hubo una mejoría en el 86% de los casos. Y en los casos estudiados con menstruación anormal o con un diagnóstico de hipoleucorrea la mejoría fue del 100%. La mejora en la calidad del esperma se debe posiblemente a la riqueza en vitaminas, zinc y aminoácidos** (Zhu JS et al, 1998; Shashidhar MG et al, 2013). También en experimentación animal en el ratón, se valoraron los extractos de Cordiceps en sus efectos in vivo y sobre las fracciones de la esteroidógenesis, y niveles plasmáticos de testosterona, así como los pesos de los órganos reproductivos. **Se observó un aumento de los niveles de testosterona plasmática,** mientras que el aumento de peso de los órganos reproductivos no fue significativo (Ji DB et al, 2009).

Cordyceps sinensis posee una actividad similar a la acción de los antidepresivos y algunos de sus componentes pueden actuar como antagonistas de los receptores adrenérgicos y de dopamina. **Es capaz de inhibir la actividad de las Monoaminooxidasa (MAO-B), lo que supone un aumento de las aminas cerebrales.** Este hecho es importante, ya que con la edad existe un aumento de la función catalizadora de MAO-B, asociado a ciertas degeneraciones neuronales, resultantes también de una alteración del metabolismo de la dopamina y otros neurotransmisores neuroanímicos. En el estudio realizado en experimentación animal por Ji DB et al, 2009, se demostró como Cordyceps mejora la función cerebral y la actividad de las enzimas antioxidantes en ratones con senescencia inducida por D-galactosa, promoviendo la fun-

ción sexual en ratas castradas. Comparten Nishizawa K et al, 2007, la misma opinión respecto al efecto antidepressivo de Cordyceps por afectar a los sistemas adrenérgicos y dopaminérgicos, pero no al afectar al sistema serotoninérgico. **Así mismo, posee un efecto antiaging** (XU CF et al, reported in ZHU J-S, 2008). **Cordyceps mejora el metabolismo de la glucosa e incrementa la sensibilidad a la insulina en ratas normales** (Jian You Guo et al, 2009). **Cordyceps puede ser útil en la hepatitis B y C. Otra de las propiedades del Cordyceps Sinensis es que en consecuencia mejora la función hepática.** En este sentido estudios realizados con 70 pacientes con cirrosis hepática y Hepatitis B crónica el 68% mostraron una respuesta significativa con la mejoría de la relación albumina/gammaglobulina sérica. En otro estudio realizado a 3 meses con 33 pacientes con hepatitis B disminuyó la gammaglobulina en un 29% y se incrementaron los niveles de albúmina en un 20%. Zhu JS et al, 2008, informaron que Cordyceps sinensis podía inhibir la fibrogénesis hepática derivada de la lesión hepática crónica, retardar el desarrollo de la cirrosis, y en particular mejorar la función hepática. Su posible mecanismo implica la inhibición de la expresión de TGF β 1 y la deposición del procolágeno I y III.

La eficacia del extracto de micelio fermentado está avalada por numerosos estudios que han determinado, entre otros efectos, **una mejora de la función respiratoria, de la función cardiovascular y renal, un aumento significativo de los niveles de testosterona y estradiol en hombres y mujeres con libido baja, y un efecto hipolipidémico, disminuyendo el nivel de colesterol total** (Jones K, 1997; Zhu JS et al, 1998; Koh et al, 2003). Otros autores también han encontrado que el nucleósido cordicepina (3'-deoxiadenosina) posee propiedades antiinflamatorias y efectos reductores de la concentración del colesterol total, lipoproteína de baja densidad y triglicéridos en sangre (Li SP et al, 2006; Guo P et al, 2010; Chen PX et al, 2013).

Este hongo es un buen fortalecedor del sistema respiratorio a la vez que tiene una función mucolítica, antiinflamatoria y antitumorigénica. **Ello lo hace válido para el tratamiento complementario de un sinfín de problemas: Asma, bronquitis crónica, insuficiencia respiratoria, enfisema, tuberculosis...** En este sentido se han realizado también numerosos estudios en el Instituto de Materia Médica de Beijing. En uno de estos estudios realizados sobre 45 pacientes con enfermedades respiratorias y pulmonares incluyendo la bronquitis crónica se vio que el 87% de los pacientes tratados con el Cordyceps Sinensis mejoraron después del tratamiento. En el caso concreto de la bronquitis crónica la mejoría aumentó hasta el 92% de los casos.

El efecto de la dongchong xiacao (suplemento de Cordyceps) en la inflamación de las vías respiratorias de sesenta pacientes con asma persistente moderada fue estudiado por Wang NQ et al, 2007. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos: en el grupo de tratamiento (n = 30) y el grupo control (n = 30): corticosteroides inhalados y según fue necesario, beta-agonistas se utilizaron en el grupo de tratamiento, mientras que esta terapia más Dongchong xiacao cápsulas se utilizaron en el grupo de control durante dos meses. Se observó que los suplementos de Cordyceps pudieron reducir los marcadores séricos de inflamación de las vías, lo que sugiere que esta terapia posee efectos anti-inflamatorios, probablemente a través de la regulación del equilibrio Th1/Th2, la inhibición de la actividad de la molécula de adhesión y la reducción de la producción de IgE. También puede tener un efecto de remodelación de las vías de inversión, aunque se requiere más investigación para determinarlo.

Es también un buen diurético y en general mejora el funcionamiento del riñón. A este respecto la Medicina Tradicional China lo utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Berger (nefropatía IgA) caracterizada por la presencia de sangre en la orina y depósitos anormales de anticuerpos en el interior del riñón). Hoy en día, la hipótesis sobre la patogenia de esta nefropatía por inmunoglobulinas A, es que los complejos inmunes de IgA estimulan las células mesangiales y liberan citoquinas y factores de crecimiento. Estas citoquinas y factores de crecimiento causan la proliferación celular mesangial y matriz, con liberación de mediadores químicos que conducen a la lesión glomerular. **Ching Yuang Lin et al, 1999, en ratones con modelo de la nefropatía por IgA observaron con Cordyceps una reducción significativa de la hematuria y proteinuria junto con una mejora histopatológica.** Según este autor, estos resultados aportan un nuevo régimen de tratamiento para los pacientes con nefropatía por IgA en el futuro. **Este hongo también se utiliza para disminuir significativamente la nefrotoxicidad de los tratamientos con ciclosporina, como puede ocurrir en los casos de pacientes trasplantados de riñón, ejerciendo un efecto protector, disminuyendo los niveles de creatinina y urea (dosis en estos casos de 3-6 g/día de Cordyceps).** Los estudios a este respecto se han hecho en trasplantados humanos y también en experimentación animal (Xu F et al, 1995; Ma RX et al, 2008; Min YL et al, 2008; Ding C et al, 2011). **Los extractos de Cordyceps tiene bue-**

nos efectos anti-envejecimiento en ratones de edad avanzada, que es probablemente debido a los efectos de mejorar la antioxidación y la eliminación de los radicales libres (Wang YH et al, 2004). **Cordyceps disminuye las recurrencias del condiloma acuminado, al recuperar el equilibrio de los linfocitos Th1/Th2, mejorando la respuesta Th1** (Gao Q et al, 2000). **En enfermedades autoinmunes como en el lupus, este hongo ha reducido el nivel de proteinuria y autoanticuerpos anti-DNA, con mejora funcional en ratas** (Fu T et al, 2001).

(Ver diapositiva nº 402, donde se sintetizan varias de sus indicaciones).

Maitake (*Grifola Frondosa*)

Maitake crece principalmente en otoño sobre tocones de robles, castaños y hayas. Desarrolla un carpóforo poroso y ramificado en tonos grises y acastañados. Se trata de un hongo cosmopolita pero principalmente conocido y utilizado en Japón. Popularmente es conocido como “hongo danzante”, nombre que deriva del hecho de que puesto que se trataba de unos de los hongos más valiosos de la época, el que lo encontraba bailaba de alegría. **Su tropismo corresponde fundamentalmente al Sistema Inmune. Sus componentes son:** Minerales: potasio, hierro y magnesio, aminoácidos, vitamina B1, B2 y B3, un precursor de la vitamina D2, diversos polisacáridos entre los cuales: grifolano y grifolina, Lectinas y metaloproteínas (Mayell M et al, 2001) **Sus propiedades son:** Antiálgico, Antifibrinolítico, antimetastático, antitumoral, en caquexia, como diurético, hipocolesteremiante, hipoglucemiante, hipolipemiante, Hipotensivo, regulador metabólico (John SC et al, 1990).

Este hongo aumenta la producción de insulina, estando directamente relacionado con los receptores insulínicos, controlando los niveles de glucosa. Al inhibir la alfa-glucosidasa limita la digestión del almidón y azúcares. El efecto de Grifola frondosa ha sido estudiado en ratas con diabetes inducida concluyendo que las sustancias bioactivas presentes en Maitake pueden mejorar los síntomas de la diabetes (Horio H et al, 2001). La fracción extraída a partir de Maitake en modelos animales con diabetes tipo II inducida, mostró una potente acción hipoglucémica, pudiendo estar relacionada con su efecto sobre los receptores de insulina. Se podría traducir en un aumento de la sensibilidad de la insulina y una disminución de la resistencia a esta en tejidos periféricos (Hong L et al, 2007). **Glicoproteínas extraídas del cuerpo fructífero de Grifola frondosa demostraron poseer actividad antihipertensiva, antidiabética, antiobesidad y efecto antihiperlipidémico y antitumoral** (Cun Zhuang et al, 1994). Además presenta un gran potencial como componente activo de productos farmacéuticos, suplementos dietéticos o complementos alimenticios para tratar y/o prevenir las enfermedades mencionadas anteriormente (Takashi Mizuno et al, 1995). Existen diferentes experimentos publicados sobre dos grupos de ratones con la misma dieta con y sin Maitake. El grupo cuya dieta estaba complementada con extractos de Maitake redujo el peso en un 24,9%. Posiblemente, esto se debe al control de glucosa, a la reducción de la absorción de glucosa y lípidos a nivel entérico y a la mejora del metabolismo lipídico (Takashi Mizuno, 1986).

Maitake se comporta como inmunomodulador en el cancer. Se ha utilizado en diversos cánceres: Melanoma, Glioblastoma, Cáncer de mama, pulmón, estómago, hígado, vejiga y próstata con tendencia metastásica incluso en huesos. Las tasas de recurrencia fueron en cáncer de vejiga de un 34,9%, con mitomicina de un 41,7%, en controles de un 64,7% (Kobayashi H et al, 1995; Kodama N et al, 2003). **Los β-glucanos del hongo Maitake estimulan las células del sistema inmune y las prepara para una rápida respuesta inmunológica. El extracto activa los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos T, resultando una inhibición del crecimiento del tumor.**

Asimismo, este extracto aumenta la citotoxicidad de NK a través de la producción de IL-12 mediante la activación de macrófagos. Diversos estudios sobre el efecto de la fracción de Maitake en DCs (células dendríticas) estimuladas con antígenos tumorales, concluyeron que el extracto de Maitake expresa su efecto antitumoral gracias a la estimulación de DCs lo cual supone una activación de linfocitos Th y Tc (Harada N et al, 2003). Además, investigaciones previas demostraron que la fracción MD de Grifola frondosa presenta un efecto antitumoral y actúa como coadyuvante del sistema inmune. Asimismo, tal como se ha comprobado en un ensayo de formación de colonias, algunos β-glucanos promueven la movilización de las células madre hematopoyéticas. **Dichas investigaciones proporcionan la primera evidencia de que MDF actúa directamente en forma dosis-dependiente en la hematopoyesis, formándose células madre y mejorando el crecimiento y diferenciación de células formadoras de colonias. Así, el extracto de Grifola frondosa posee un efecto dosis-dependiente en la hematopoyesis de células de médula ósea (BMC) in vitro** (Hon Lin et al, 2007). Se han observado efectos antitumorales con tra-

tamiento de Maitake en pacientes de cáncer observándose una reducción tumoral y un aumento de la producción de citoquinas y en el recuento de células inmuno competentes. De manera global esto se traduce en una mejora de los síntomas en pacientes de cáncer (Zhuang C et al, 2007). **Los polisacáridos de G. frondosa pueden tener implicaciones terapéuticas en los tratamientos eficaces del cáncer de próstata (actividad contra el cáncer) y diabetes tipo 2 (acción hipoglucémica)** (Sensuke Konno et al, 2002). **El extracto de Maitake mejora también la calidad de vida durante la quimioterapia, reduciendo en un 90% los efectos de la quimioterapia y el dolor en el 83% de los pacientes** (Nanba H et al, 1997). En otro estudio, se administró a pacientes con cáncer la fracción D de Grifola frondosa monitorizando la actividad de las células NK: Indujo la producción de IFN- γ , IL-1, IL-2. **Los investigadores concluyeron que esta fracción obstaculiza el proceso de metástasis, aumenta la actividad de NK y disminuye el número de marcadores tumorales** (Kreis W et al, 1995). **Estudios in vitro han demostrado que Maitake es efectivo sobre células de cáncer de próstata y cáncer de vejiga. Esta acción se ve fuertemente favorecida (10X) mediante el uso concomitante de Vitamina C. Protege las células sanas evitando su transformación. Ralentiza o frena el crecimiento tumoral con efecto proapoptótico y anti-angiogénico (reducción de la concentración de VEGF y prevención frente a procesos metastásicos).** Además, el estudio dejó constancia de que la medición de las células NK podía ser un parámetro útil en el seguimiento de la progresión de la enfermedad durante y después de la inmunoterapia con fracción polisacárida de Maitake (Kodama N et al, 2003; 2005). En otro estudio, Maitake mejoró la eficacia del agente anticanceroso cisplatino, mejorando su efecto terapéutico y reduciendo la mielosupresión y nefrotoxicidad (habían comprobado antes una disminución en el número de células inmunocompetentes, tales como macrófagos, células dendríticas y células natural Killer en ratones tratados con cisplatino) (Masuda Y et al, 2009). **Hong F et al, 2004, han utilizado en modelos tumorales de ratón el maitake junto a anticuerpos monoclonales. Actualmente, esta combinación potenciadora antitumoral se está llevando en humanos en diferentes tipos de cáncer.**

Maitake es el hongo del Síndrome Metabólico: Ayuda a controlar los Niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos, presión sanguínea y aumento de peso (Mayell M et al, 2001). **Este hongo junto con el Reshi y el Shiitake demostraron ser los más activos ante la hipercolesterolemia. En las cinco horas posteriores a la ingesta de extracto de Maitake el nivel de colesterol disminuye entre un 30%-40%. Junto al Reishi es el hongo que posee una mayor actividad en la prevención del depósito de colesterol en las paredes vasculares y por tanto en la formación de la placa de ateroma.** Su mecanismo es por excreción fecal del colesterol y un aumento de los mRNA de receptores LDL. Posee un efecto preventivo frente a las Enfermedades Cardiovasculares de una manera indirecta (Choi MY et al, 2000; Fukushima M et al, 2001). **(Ver diapositiva nº 403, donde se sintetizan varias de sus indicaciones).**

Melena de León (Hericium Erinaceus)

El Yamabushitake, nombre japonés para el *Hericium erinaceus*, hongo comúnmente conocido como Melena de león o cabeza de mono peludo, crece en los boques de Asia central. Es un hongo de carne blanca coriácea muy apreciado en China y Japón. En la Medicina Tradicional China se prescribía para padecimientos gástricos, debido a uno de sus principales componentes, un derivado del orcinol, antibiótico natural que tiene una poderosa actividad antimicrobiana. También se ha recomendado para aquellas personas que han perdido la memoria o lucidez.

Nutricionalmente destaca por su alto contenido proteico e importantes minerales que suelen escasear en la dieta habitual como selenio, germanio o zinc. Su elevado potencial terapéutico se basa en su capacidad regeneradora, de la mucosa intestinal o de la mielina, lo cual lo convierte en un hongo de elevado interés por su elevado tropismo hacia el aparato digestivo y el sistema nervioso central.

Recientemente de acuerdo a estudios realizados, se han identificado otras sustancias bioactivas, denominadas por los investigadores: **hericononas de los tipos A, B, C, D, E, F, G y H, algunas de las cuales son estimulantes en el crecimiento de tejidos nerviosos. Estos compuestos inducen la regeneración de las neuronas cerebrales, aún las severamente dañadas, hechos que representan relevancia terapéutica para enfermedades degenerativas como el Alzheimer y Esclerosis múltiple.**

En la MTC la Melena de león ha sido utilizada tradicionalmente para combatir problemas estomacales y cánceres de órganos digestivos. La naturaleza terapéutica de estos hon-

gos viene dada por la sinergia entre los múltiples principios activos presentes en las distintas fracciones que componen un hongo. Entre sus componentes figuran: **Minerales y electrolitos: potasio, zinc, hierro, germanio, selenio y fósforo; todos los aminoácidos esenciales; polisacáridos inmunomodulantes (β -glucanos); efecto antitumoral (FII 1-FIII2b), hericinonas y erinacinas.** Es un hongo que trabaja principalmente sobre los tejidos de derivación ectodérmica (mucosas y sistema nervioso). Además, posee un grupo de sustancias bioactivas —hericinonas A, B, C, D y E— que inducen la producción del factor de crecimiento de tejido nervioso (NGF), compuesto capaz de estimular la regeneración de las neuronas cerebrales gravemente dañadas pero aún con vida. **Los compuestos activos que han recibido la mayor atención por sus propiedades de regeneración del nervio se denominan erinacinas. Son una serie de moléculas de bajo peso molecular, capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, y actuar sobre la regeneración de mielina o el tejido nervioso.** No se han reportado efectos colaterales severos ni interacciones peligrosas con otros medicamentos.

Propiedades: Acción pancreática. Estabilizador del equilibrio simpático-parasimpático. Estabilizador del sistema nervioso. Probiótico. Regenerador de la mielina. Regenerador de las “neuronas pancreáticas”. Regenerador de mucosa. Regenerador del epitelio estomacal. Regenerador del epitelio intestinal. Regenerador entérico. Antimicrobiano. Reparación de tejidos corticales y núcleos subcorticales afectados por falta de oxigenación causados por accidentes o como consecuencia de problemas vasculares. Mejora psicocognitiva en pacientes con déficit del aprendizaje. Estimula el sistema inmunológico. Este hongo medicinal, mostró en investigaciones realizadas en centros científicos de China y Japón, poseer también propiedades inmunomoduladoras que lo vuelven notablemente **eficaz como preventivo y también como terapéutico en afecciones virales tales como las Hepatitis, la Gripe epidémica y el virus HIV.** Los polisacáridos presentes en esta especie, poseen una acción antitumoral prometedora, ya que se ha demostrado su actividad citotóxica sobre las células de varios tipos de cáncer, en especial sobre los de localización pulmonar.

Indicaciones: Gastritis y reflujo gastroesofágico. úlcera gastroduodenal. alergias alimenticias e intolerancias. Síndrome de Intestino Permeable. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa. Cáncer gástrico. Déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Deficiencia cognitiva. Neurodegeneraciones: Alzheimer, Esclerosis múltiple, Parkinson. Depresión Involutiva. Neurodermatitis...

Sobre el Sistema Nervioso, *Heridium erinaceus* posee compuestos bioactivos (hericinonas y erinacinas) que inducen la síntesis del factor neurotrófico (NGF) in vivo e in vitro de manera significativa demostrando que en pacientes con demencia mejora notablemente la medida de su independencia funcional (MIF). Esencial el NFG para mantener y organizar las funciones neuronales, múltiples ensayos clínicos in vitro e in vivo han constatado la capacidad de los principios activos presentes en este hongo para ejercer una acción neurotrópica y mejora del proceso de mielinización de las fibras maduras mielinizantes, no afectando al crecimiento de las células nerviosas in vitro y evitando cualquier efecto tóxico o daño en las células nerviosas (Moldavan MG et al, 1999; Kolotushkina EV et al, 2003). A estos efectos, estudios preliminares ya habían resultado alentadores en el tratamiento de la esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer (<http://oncologiaintegrativa.org/web/setas-medicinales>). En deterioro cognitivo leve (DCL) *Heridium* eleva las puntuaciones significativamente en la escala para la demencia de Hasegawa. Antes estos resultados los investigadores concluyeron que *Hericius* resulta eficaz para mejorar el deterioro cognitivo leve (Mori K et al, 2008).

La presencia de este factor de origen proteico, NGF, resulta imprescindible para garantizar la supervivencia y desarrollo óptimo de las neuronas (Kawagishi H et al, 2011). Además, aporta protección frente a la muerte neuronal dependiente de estrés a nivel del retículo endotelial y estrés oxidativo (Kawagishi H, 2005; Kawagishi H et al, 2011). Estos investigadores, a estos efectos, habían intoxicado neuronas con proteína β amiloide, simulando lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer, o las habían sometido al estrés oxidativo (lo cual simula in vitro el proceso de oxidación que sufren las neuronas al envejecer) y posteriormente eran tratadas con extracto de Melena de León. Al realizar las comparaciones entre las placas de cultivo de neuronas estresadas o intoxicadas, con y sin extracto fúngico, observaron una mayor supervivencia neuronal significativa en las tratadas con extracto de *Heridium*. Estos datos corroboraron que *Hericius* favorecía la supervivencia y la capacidad neuronal de respuesta frente al proceso tóxico del Alzheimer y envejecimiento. El extracto de este hongo promueve también el desarrollo normal de las células cerebelosas, mostrando a su vez un efecto regulador

en el proceso de génesis de la mielina en procesos in vitro (Kolotushkina EV et al, 2003). **Ofrece neuroprotección frente a la isquemia cerebral focal y puede ser clínicamente útil para la prevención de infarto cerebral** (Mai Hazekawa et al, 2010).

Sobre el Aparato Digestivo. Hericium posee la capacidad de regeneración del epitelio de la mucosa intestinal y de restaurar una correcta flora intestinal, de tal manera que le permite combatir desórdenes intestinales como: Dispepsia, ardor de estómago, gastritis, úlcera gástrica y duodenal, inflamación crónica de la mucosa gástrica como consecuencia de los tratamientos de radioterapia y quimioterapia, enfermedad de Crohn, disbiosis (Bianchi I, 2008). Las células PC12 tiene la peculiaridad de diferenciarse hacia un fenotipo neuronal en respuesta al Factor de Crecimiento Neuronal (NGF), a efectos de regeneración del epitelio intestinal, impidiendo su degradación, renovándolo y evitando la formación de úlcera y tejido cicatricial funcional.

Este hongo presenta un efecto citoprotector ante la injuria aguda de la mucosa gástrica inducida por etanol inhibiendo el daño en mucosa gástrica y favoreciendo una disminución de edemas, evitando la infiltración de células inflamatorias desde la submucosa (Abdulla MA et al, 2008). **Un estudio doble ciego muestra la eficacia de Hericium erinaceum en terapia de gastritis crónica atrófica** (Xu CP et al, 1985). Asimismo, Hericium erinaceus es útil para el tratamiento de la dispepsia, úlcera gástrica y enervación del aparato digestivo (Mai Hazekawa et al, 2010). **La función estimuladora de la regeneración de la mucosa intestinal al mejorar su funcionalidad ayuda al tránsito de las heces, controlando el estreñimiento, a la vez que impide la disminución de impermeabilidad intestinal evitando posibles reacciones autoinmunitarias e intolerancias alimenticias.** Ayuda a la maduración del Sistema Inmunológico, contribuyendo al desarrollo de la autotolerancia frente a antígenos, evitando así futuros trastornos inmunitarios.

La ingesta de extracto de Melena de León controla el ardor gástrico no aumentando el pH e inhibiendo la secreción de ácidos (lo cual supone un desequilibrio de la flora intestinal) sino que aumenta la producción de la mucosa protectora.

Es especialmente efectivo para niños con problemas digestivos crónicos. Favorece un correcto desarrollo psicomotor durante los primeros años de vida (Xu CP et al, 1985).

Se ha utilizado con éxito en casos de depresión, ansiedad, insomnio, deficiencias cognitivas, trastornos asociados a la menopausia..., en definitiva, afecciones de origen nervioso, que pueden repercutir en enfermedades dermatológicas, digestivas o inmunológicas de distinta entidad, para las cuales Hericium es de especial efectividad (Nagano M et al, 2010; Rahar S et al, 2011). En la MTC la Melena de León ha sido utilizado tradicionalmente para combatir problemas estomacales y cánceres de órganos digestivos (Patel S et al, 2012). **Util en para tratamientos dermatológicos como: Dermatitis y Neurodermatitis. (Ver diapositiva nº 404, donde se sintetizan varias de sus indicaciones).**

Polyporus Umbellatus

Polyporus es un hongo comestible que crece en Europa y Asia en grupos de grandes dimensiones. **En la MTC se utiliza para movilizar la retención de líquidos y edemas y como diurético, incluso en casos de micción dolorosa, y en general en todas las disfunciones de la vejiga. Se utiliza tanto para infecciones como para dar un soporte estructural renal.** Gracias a su función drenante mejora la estasis linfática, por lo que contribuye a reducir la presión arterial. **Es el hongo que presenta mayor tropismo hacia el sistema linfático y es útil en todas las situaciones clínicas en el que participe tal aparato, incluyendo enfermedades linfoproliferativas y linfedema postquirúrgico.** También es utilizado para tratar neoplasias con tendencia a la metástasis por vía linfática, como la de mama, próstata, pulmón y útero. Al igual que en el resto de los hongos ricos en β -glucanos hidrosolubles resulta útil durante la quimioterapia para reforzar el sistema inmunológico y ayudar a la detoxificación a través del sistema linfático (Haddarata T et al, 2010; Ying-Yong Zhao, 2013; Asanka R et al, 2015; Peng-Fei He et al, 2017).

Su tropismo principal es el Sistema linfático, Aparato inmunológico y Sistema genitourinario. Sus componentes son: polisacáridos, polipéptidos, minerales (calcio, potasio, hierro, manganeso y zinc), progesterol y vitaminas del grupo B (en particular Biotina) y metabolitos secundarios (ergosterina y ácido α -hidroxitetraacosanoico) glicoproteínas, arabinosilanos, ergosteroles y un amplio espectro de 1,3, 1,4 y 1,6 β -glucanos. La fracción polisacárida inhibe el crecimiento del sarcoma 180 y del carcinoma hepático en modelos animales. Promueve la fagocitosis por parte de macrófagos. Actúa como diurético. La fracción triterpenoide posee un

efecto antihemolítico y antioxidante. Los triterpenos obtenidos a partir de *Polyporus Umbellatus* A, B, C, D, E, F y G presentan una actividad citotóxica sobre una línea celular leucémica. Propiedades: Drenante. Potenciador del crecimiento capilar.

Acción terapéutica e Indicaciones Clínicas: Descrito como regenerador pulmonar y mucolítico centra su acción sobre el pulmón y el aparato urinario. Mejora la textura de la piel y los músculos, además de poseer una importante acción inmunomoduladora. Se ha utilizado en el tratamiento del cáncer en general, especialmente el de pulmón, vejiga, metástasis linfática de cualquier tumor, linfomas y leucemia, y para contrarrestar efectos secundarios de la quimioterapia. Así mismo en edemas, linfedema, hipertensión. Alopecia, afecciones del tracto urogenital, incluidas las infecciosas por *Clamidia*, hepatitis...

Como diurético, Polyporus ya era considerado en el primer manual chino de farmacología, y utilizado en edemas y en enfermedades urinarias, exento de efectos secundarios. En la actualidad, gracias a diversos ensayos clínicos, ha demostrado su efectividad en pielonefritis, nefritis y litiasis renal (Wang LW et al, 1964). <https://chineseherbinfo.com/zhu-ling-polyporus-sclerotium-grifola-mushroom>.

Contribuye a mantener un correcto equilibrio electrolítico. Evita la reabsorción de agua y por lo tanto favorece la diuresis. La aldosterona es una hormona esteroide producida por la glándula suprarrenal encargada de la regulación del equilibrio de sodio y potasio en sangre. Uno de los principios activos presentes en *Polyporus umbellatus*, conocido como Ergone, ha demostrado poseer un efecto diurético mediante su acción anti-aldosterónica (Yuan et al, 2004). Tras la aislación de Ergone, múltiples laboratorios han basado sus estudios en hallar, aislar y caracterizar más principios activos presentes en diferentes extractos de esta seta, causantes de su efecto diurético, como es el caso del ergosterol y el D-manitol (Zhao YG et al, 2009). **Este hongo, destaca en múltiples revisiones bibliográficas de farmacología como base para prevenir litiasis renal** (Satish et al, 2006). Hay investigadores que han estudiado el mecanismo por el cual *Polyporus* posee la capacidad para aumentar la diuresis, favoreciendo la excreción de sodio (Na) y cloro (Cl) a la vez que retiene el potasio (K) y evitando la reabsorción de agua (Liu JJ et al, 2000). https://www.researchgate.net/publication/274567140_Polyporus_umbellatus_a_medicinal_mushroom_multiple_developed_health-care_products_as_food_medicine_and_cosmetics. En un estudio se confirma el notable efecto diurético del extracto de *Polyporus umbellatus*. Además, la observación del efecto inhibitorio sobre la expresión génica de acuoporinas y receptor de vasopresina, cuyo resultado supone un aumento de la excreción de orina, hace posible su uso farmacológico, traducándose en un aumento de la diuresis que ayuda a drenar el organismo y mantenerlo libre de toxinas.

Polyporus como Complemento oncológico, ya se ha destacado en las indicaciones clínicas. Numerosas investigaciones tanto en experimentación in vitro, animal y en humanos, así lo atestiguan: Los polisacáridos extractados de *Polyporus umbellatus* fueron administrados por vía intraperitoneal en ratones con una dosis de 300 mg/kg. Como resultado se obtuvo una inhibición del crecimiento del sarcoma 180 en un 70% y a su vez un 80% de inhibición sobre tumor sólido de Ehrlich (Ohtsuka et al, 1973). <https://chineseherbinfo.com/all-single-herbs-alphabetically/>. Otros autores lo asociaron con mitomicina C, aumentando la esperanza de vida en ratones portadores del sarcoma 180. Según este autor, los resultados de este estudio indican el uso potencial de dicho hongo como un agente anticancerígeno y complemento ideal a tratamientos quimioterápicos (You JS et al, 1994).

Sun et al, 2005; 2008, demuestran como Polyporus presenta actividad apoptótica sobre células cancerosas, así como actividad antiinflamatoria. Así mismo, Lee WY et al, comprueban esta citotoxicidad sobre células cancerosas de este hongo. Los polisacáridos de *Polyporus* presentan actividad tumoricida en modelos murinos (Wasser S, 2002; Hong F et al, 2004; Aizhen Zong et al, 2012; Zhao YY et al, 2013). Así mismo, los polisacáridos activan a los macrófagos a través de la activación de la vía de señalización de TLR-4, debido a su capacidad inmunoestimulante (Xingqun Li et al, 2011). Mejoraron también la inmunidad celular de ratones normales y de los ratones con las lesiones del hígado, presentando también actividad diurética, antioxidante y antitumoral (Zhang Guo Wei et al, 2015). **Este aumento del sistema inmune de Polyporus ha sido bien estudiado en el cancer de vejiga en modelos animales y en humanos, así mismo combinado con la vacuna BCG aprovechando sus propiedades inmunoestimulantes con efectos positivos** (Guowei Zhang et al, 2011; Chi-Chen Lu et al, 2013; Oliveira PA et al, 2014; Guo-wei Zhang et al, 2015). **Investigadores como Yan LJ et al, 1999, han publicado también un acusado efecto positivo del extracto de Polyporus umbe-**

llatus sobre la inhibición de la recidiva del cáncer de vejiga postoperatoria. Los resultados publicados, referentes a la recurrencia de cáncer de vejiga, han resultado alentadores: Polyporus umbellatus: 34,9%, Mitomicina C: 41,7%, Control: 64,7% (Zhang G et al, 2011). Ohsawa Y et al, 1992, comprobaron que el extracto de este hongo presenta citotoxicidad contra células leucémicas. Así mismo, Lovy et al, 1999 mostró actividad inhibitoria contra el plasmodio falciparum y también células leucémicas.

La caquexia tumoral, caracterizada por la pérdida de peso, atrofia del músculo, cansancio y debilidad, es una condición común que se presenta en muchos enfermos de cáncer humanos, especialmente con el cáncer gastrointestinal o de pulmón. La caquexia es probablemente la causa más frecuente de la muerte eventual en tales pacientes. El tumor secreta un compuesto que descompone el tejido ácido graso en el anfitrión, y utiliza estos productos de descomposición para ayudar a crecer las nuevas células cancerígenas. Uno de estos compuestos es la toxohormona-L, una proteína que suprime el deseo de ingerir alimentos y agua, promoviendo anorexia en estos pacientes. **Los polisacáridos de Polyporus han demostrado poseer la capacidad de frenar el proceso de caquexia inducido por la toxohormona-L que produce el cáncer** (GS Wu et al, 1997).

Otras Indicaciones para Polyporus: Este hongo tiene capacidad para inhibir la actividad de Clamidia trachomatis (Li JJ et al, 2000). Respecto a su utilización para tratar la infección crónica de la Hepatitis los resultados no son concluyentes (Lin YF et al, 1998). Polyporus, en un estudio, ha demostrado que protege los glóbulos rojos de la hemólisis inducida, además de poseer una actividad de barrido del radical del superóxido y de hidróxido (Sekiya et al, 2005). Posee propiedades antienvjecimiento: http://spanish.everychina.com/f-z52d92a2/p-98040820-chinese_herbal_medicine_polyporus_umbellatus_for_anti_aging.html.

El extracto de P. Umbellatus se ha utilizado para promover crecimiento del pelo en ratones, habiéndose aislado el dihydroxybenzaldehyde 3,4 como componente activo (Inaoka Y et al, 1994). Posteriormente se han aislado otras tres sustancias: (acetosyring y polyporusterone a y b (Ishida H et al, 1999). Se han aislado y se han caracterizado los últimos dos compuestos (Zheng SZ et al, 2004; <http://chineseherbinfo.com/zhu-ling-polyporus-sclerotium-grifola-mushroom/>). Un estudio investigó el efecto de diversas hierbas chinas, incluyendo Polyporus Umbellatus, sobre el crecimiento humano del pelo del cuero cabelludo in vitro. Encontraron que las dosis bajas de los extractos (1,28 y 6,4 µg/ml) aumentaban el crecimiento del pelo y lo alargaban, mientras que las altas dosis de extractos (4 y 20 mg/ml) lo inhibían y acortaban su periodo de crecimiento (Sun Yu et al, 2005). **(Ver diapositiva nº 405, donde se sintetizan varias de sus indicaciones).**

Shiitake (*Lentinus Edodes*)

Shiitake es un hongo nativo de China muy cultivado tanto en Japón como en China desde el 2000 a.C. El significado de su nombre japonés procede de las palabras “Shii” (especie de castaño) y “Take” (seta), puesto que crece sobre madera de castaño de manera saprofita. Es un hongo muy apreciado en China y Japón tanto como alimento como por sus propiedades terapéuticas desde tiempos inmemoriales. No obstante en Occidente, pese a que sus propiedades medicinales y su delicioso y exótico sabor son cada vez más conocidos, todavía ocupa un segundo puesto tras el champiñón entre los hongos más consumidos del mundo. **En la Medicina Tradicional China se ingiere como un remedio para las enfermedades respiratorias superiores, problemas hepáticos, agotamiento. Es preventivo del envejecimiento prematuro. Debido a su elevado tamaño su absorción puede resultar más complicada, por lo que es imprescindible su ingesta acompañado de Ascorbato K.**

Tropismo: Hígado, Aparato inmunológico. Polifenoles presentes en extracto obtenido a partir de Shiitake poseen una capacidad hepatoprotectora por su acción directa sobre células estrelladas hepáticas (CEH) inhibiendo su cambio morfológico así como su proliferación, favoreciéndose la síntesis de colágeno. Posee propiedades alcalinizantes que lo convierten en un compuesto de gran utilidad en tratamientos de hiperuricemia. Existe una fuerte correlación entre el contenido de polifenoles y la actividad antioxidante.

Componentes: Potasio, hierro, calcio, zinc. Provitamina D. Vitamina B2, B12. Vitamina E. Ácidos grasos insaturados. Todos los aminoácidos esenciales y los no esenciales más comunes. Eritadenina, es un alcaloide purínico estructuralmente similar a los nucleótidos, responsable del efecto hipocolesterolemizante. **Gran cantidad de polisacáridos entre los cuales se encuentra**

el Lentinan, el principal principio activo, un β -glucano con propiedades antitumorales. El Lentinan estimula los macrófagos, los linfocitos T y la síntesis de Interferón e inhibe el crecimiento tumoral. A partir del análisis de la expresión génica de citoquinas se ha observado que tras el tratamiento a base de Lentinus edodes se veían aumentadas la síntesis de IL-2 y TNF- α en células mononucleares en sangre periférica humana (PBMCs) sugiriendo una inducción de la respuesta inmune celular Th (Liu M et al, 1998). Numerosos estudios científicos avalan los efectos de Lentinan como regulador de la respuesta inmune que puede en parte deberse a su capacidad de estimular la producción de IL-1 por parte de monocitos humanos (Fuehauf JP et al, 1982). Se han realizado estudios sobre el efecto inmunomodulador de glucanos lentinanos extraídos de Lentinula edodes sobre pacientes VIH-positivos. Mediante un tratamiento combinado a base de lentinan y didanosina (ddl) se observó un aumento de linfocitos CD4 mayor al tratamiento tradicional a base de didanosina (ddl). Recomiendan no obstante un ensayo clínico a largo plazo de lentinan en combinación con didanosina (ddl) o zidovudina en pacientes VIH positivos. (Gordon M et al, 1998).

Propiedades e Indicaciones clínicas: Afrodisíaco. Antibacteriano. Antibacteriano. Antimutagénico. Antitumoral. Favorecedor de la Hematopoyesis. Hipocolesterolemizante. Hipolipemizante. Rico en Vitamina B12. Inmunomodulador. Hiperuricemia. Eczema. Infecciones virales. Caquexia Neoplásica. Aterosclerosis. Hipertensión (posee una importante acción antihipertensiva). Obesidad. Caries y placa dental. Cáncer: pulmón, mama, leucemia, sarcoma... Hepatoprotector, prevención de fibrosis (Akamatsu M et al, 2004).

El extracto de Shiitake posee un importante efecto hipocolesterolemizante usado como complemento de la dieta. En las cinco horas posteriores a la ingesta del extracto el nivel de colesterol disminuye entre un 30-40%. Es uno de los hongos con mayor actividad en la prevención de depósito de colesterol en las paredes vasculares y, por tanto, en la formación de la placa de ateroma. Posee un efecto preventivo frente a las enfermedades cardiovasculares de una manera indirecta. En un estudio se observó que el complemento a base de Shiitake además de aumentar la excreción fecal de colesterol, se veía implicado en la presencia de receptores LDL observándose un aumento de los niveles de mRNA de dichos receptores (Fukushima M et al, 2001). También se han estudiado los efectos del extracto polisacárido de Shiitake sobre los componentes lipídicos del hígado y del plasma de ratas alimentadas a base de mantequilla amarilla. El estudio concluyó con que el extracto de Shiitake posee la capacidad de prevenir niveles elevados de TG y colesterol, así como para mejorar el metabolismo lipídico (Choy MY et al, 2000). Los principios activos obtenidos a partir de Lentinus edodes, han demostrado **tener una actividad antibacteriana sobre bacterias residentes en la cavidad oral, causantes de infecciones periodontales, así como caries y gingivitis** (Hirasawa M et al, 1999). Además, se ha estudiado el efecto inhibitorio del extracto obtenido a partir de Lentinus edodes sobre la enzima glucosiltransferasa (GTF) de Streptococcus mutans JC-2 y Streptococcus sobrinus OMZ-176. La lentinina (aminoácido azufrado) presente en el cultivo líquido de Lentinula edodes presenta una actividad bacteriostática sobre Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus y Bacillus megaterium, así como un efecto antiolesterolémico (Shouji N et al, 2000).

Los B-glucanos de este hongo tienen un efecto terapéutico sobre la caquexia neoplásica. Shiitake actúa mediante inhibición de la expresión de TNF α responsable de la caquexia neoplásica. Los experimentos en modelos animales han demostrado que la inducción de la caquexia después de la inyección de TNF α fue impedida por el uso de setas Shiitake (Tamura R et al, 1997).

La acción del Shiitake se ve disminuida por medicamentos inmunosupresores, Levotiroxina sintética, Quimio o radioterapia.

(Ver diapositiva nº 406, donde se sintetizan varias de sus indicaciones).

Reshi (*Ganoderma Lucidum*)

Nombre científico: *Ganoderma lucidum*.

Reishi o *Ganoderma lucidum* es popularmente conocido como “hongo de la eterna juventud” u “hongo de la inmortalidad”, utilizado en China desde varios siglos antes de Cristo. Mundialmente, el Reishi es considerado el rey de las setas. Tal categoría viene incluida en su nombre japonés, que significa “seta fantasma”, aludiendo a su extremada escasez. Hasta hace poco, solo era posible encontrar un ejemplar de Reishi entre las miles de setas que cre-

cían en los bosques de oriente. Este hongo anual crece en una amplia variedad de árboles muertos o moribundos, árboles de hoja caduca, especialmente roble, arce, olmo, sauce, goma dulce, magnolia, y la langosta; es menos frecuente en coníferas. En el Oriente, crece principalmente en los árboles de ciruela. También se encuentra en los tocones, generalmente cerca de la superficie del suelo.

Ganoderma lucidum es uno de los hongos más usados con fines medicinales pese a ser considerado un hongo no comestible por su sabor amargo y consistencia leñosa, sombrero de color rojo a negro y característico aspecto lúcido que da nombre a la especie. *Reishi* es un hongo adaptógeno capaz de ejercer un estímulo general sobre el organismo y actuar como soporte antisenescente. De hecho, ha sido reconocido entre las diez sustancias terapéuticas naturales más eficaces.

Tropismo: Sistema nervioso, Aparato cardiovascular, Tejido conectivo.

Componentes: *Ganoderma lucidum* presenta una composición química compleja. Más de 300 informes se han publicado sobre los componentes químicos de *Ganoderma lucidum* y afines especie. El cuerpo fructífero, micelio y esporas de *G. Ganoderma* contiene aproximadamente 400 compuestos diferentes bioactivos (Mizuno T, 1995; Kim HW et al, 1999; McKenna D et al, 2002; Gao Y et al, 2002). Sin embargo, desde un punto de vista citotóxico, los principios responsables de sus propiedades farmacológicas se pueden agrupar en ergosteroles, triterpenoides y polisacáridos (Ríos Cañavete JL, 2008). Muy abundante en moléculas bioactivas: Sales minerales (hierro, zinc, cobre, manganeso, magnesio, potasio, germanio y calcio). Vitaminas del grupo B (en particular la B9). 17 aminoácidos entre los cuales todos los esenciales. Polisacáridos, peptidoglicanos y heteropolisacáridos. Triterpenos (ácidos ganodéricos clasificados de la A-Z) con actividad tipo antihistamínica (A, C y D), hepatoprotectiva (R), antihipertensiva (B, D, F, H, K, S e Y), hipocolesterolémico (M, F), ACE-inhibidor (ganoderol B) y antiagregante plaquetario. Esteroles y sustancias tipo cortisona. Adenosina y guanosina con efecto antiagregante plaquetario, miorelajante (músculo esquelético) y sedativo del SNC (Mizuno T, 1995). Más de 100 tipos de polisacáridos se han aislado del cuerpo de fructificación, esporas y micelio. Ellos constituyen una de las principales fuentes de compuestos farmacológicamente activos. Al menos 140 triterpenos diferentes han sido identificadas en *Ganoderma lucidum* (Mizuno T, 1995; Kim HW et al, 1999). La mayoría son de sabor amargo. Son compuestos farmacológicamente activos.

Propiedades: Adaptógeno. Ansiolítico. Antiandrogénico. Antiangiogénico. Antibacteriano. Antienvjecimiento. Antiespasmódico. Antihistamínico. Antiinflamatorio. Antimutagénico. Antioxidante. Antitrombótico. Antifibrinolítico. Fotoprotector. Hipolipemiante. Sedante. Inmunomodulador y Antitumoral (Liu GT, 1999; Zhou Sh, Kestell P et al, 2002; Zhou Sh, Gao Y et al, 2002; Smith J et al, 2002; Gao Y et al, 2003; Gao Y et al, 2004).

Acción terapéutica e Indicaciones clínicas: Los constituyentes farmacológicamente activos más importantes de *Ganoderma lucidum* son los triterpenos y los polisacáridos. Los triterpenos poseen un efecto hepatoprotector, anti-histamínico, hipocolesterolémico, inhibidor de agregación plaquetaria e inhibidor del complemento. En cuanto a los β -glucanos es importante destacar sus propiedades antitumorales, inmunomoduladoras, antimutagénico y antioxidantes (Boh B et al, 2007).

Sus indicaciones clínicas son muy amplias. Ha sido utilizado por la Medicina Tradicional China en afecciones muy diversas tales como: Accidente cardiovascular. Adenocarcinoma pulmonar. Alergias. Asma. Afecciones veterinarias. Alzheimer. Artritis reumatoide. Aterosclerosis. Bocio no tóxico. Bocio nodular tóxico. Cáncer colorrectal. Cáncer de colédoco. Cáncer de esófago. Cáncer de estómago. Cáncer de mama. Cáncer de ovario. Cáncer de páncreas. Cáncer de próstata. Cáncer neuroendocrino pulmonar. Candidiasis. Carcinoma renal. Cirrosis hepática. Colitis ulcerosa. Síndrome del Intestino irritable. Dermatomiositis. Disfunción sexual masculina. Displasia de cadera. Diverticulosis. Enfermedad de Addison. Enfermedad de Behcet. Enfermedad de Crohn. Epstein-Barr. Esclerodermia. Esclerosis múltiple. Espondilitis anquilosante. Fibromialgia. Glioma cerebral. Granulomatosis de Wegener. Hepatitis autoinmune. Hepatitis víricas. Hernia de hiato. Hipercolesterolemia. Hipertensión arterial. Insomnio. Linfoma. Lipoma. Lupus eritematoso sistémico. Melanoma cutáneo. Menopausia. Miastenia Gravis. Mieloma múltiple. Migraña. Mononucleosis. Nefritis. Obesidad. Osteoporosis. Osteosarcoma. Ovario poliquístico. Pancreatitis. Polimialgia reumática. Pólipo uterino. Psoriasis. Síndrome de Cushing. Síndrome de Sjögren. TDAH (Déficit de Atención + Hiperactividad). Tiroiditis de Hashimoto.

Úlcera gástrica y duodenal. Vértigo. Vitíligo. VHP. Mejora de la calidad de vida y reducción de los efectos secundarios de los pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia (Ying Mao X et al, 1987; Jonq SC et al, 1992; Hobbs Ch et al, 1995; Wasser SP et al, 1997; Chang ST et al, 1999; Mackenna D et al, 2002; Wasser SP, 2005). **En China, Ganoderma lucidum ha sido apreciado por más de 4000 años como tónico promotor de la longevidad** (Wasson RG, 1968; Sissi Wachtel Galor et al, 2011).

Acción Inmunomoduladora y coadyuvante en el cáncer: Con efectos inmunomoduladores se encuentran los β -D-glucanos y triterpenoides. Destacan su capacidad mitogénica y activadora de células efectoras del sistema inmunológico. El extracto acuoso de *Ganoderma lucidum* induce la expresión de citoquinas: IL-10, TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-1 y IL-2 en células sanguíneas mononucleares humanas in vitro (Mao T et al, 1999). Los efectos terapéuticos de *Ganoderma lucidum*, como tratamiento en pacientes de cáncer y las acciones antiinflamatorias se han asociado con sus efectos inmunomoduladores. Produce una disminución de la proliferación, invasión y angiogénesis de las células tumorales, desfavorece la unión a DNA y disminuye la síntesis del Factor de Transcripción Nuclear (NF- κ B) muy activado en cancer (Zhou Sh. et al, 2002). **Son sus polisacáridos mediados por la función inmune el principal mecanismo de la acción antitumoral de Ganoderma lucidum. Entre sus múltiples polisacáridos que posee, los BD-glucanos son los responsable del efecto antitumoral** (Wang YY et al, 2002; Wasser SP et al, 2002). Estos polisacáridos parecen actuar mediante la unión a superficies de leucocitos y proteínas específicas del suero, así como proceden a la activación de los macrófagos, linfocitos T helper, células natural Killer (NK) y células efectoras (Konopski Z et al, 1994; Battle J et al, 1998; Mueller A et al, 2000). Todos estos aumentan la producción de citocinas como el factor tumoral de necrosis (TNF- α), las interleucinas (IL) y el interferón (IFN), el óxido nítrico (NO), y los anticuerpos. La regresión tumoral en diferentes modelos animales puede ser atribuido a la diana vascular del hongo sobre el flujo sanguíneo (efecto antiangiogénico) y la necrosis tumoral causada por las células T y producción local de TNF- α (Konopski Z et al, 1994; Battle J et al, 1998; Mueller A et al, 2000). **La diferenciación y maduración de las células dendríticas por parte de la fracción polisacárida de Ganoderma lucidum (GL-PS) son eventos cruciales que definen su capacidad para inducir una respuesta inmune en contra de tumores** (Chan WK et al, 2008). Polisacáridos (BD-glucanos, heteropolisacáridos y glicoproteínas) aisladas de *Ganoderma lucidum* han demostrado efecto antitumoral actividad contra el sarcoma 180 en ratones (Ooi VEC et al, 2000; Wang YY et al, 2002; Wasser SP, 2002). *Ganoderma lucidum* ha mostrado actividad citotóxica in vitro en células de Hepatoma (Toth JO et al, 1983). La producción de superóxido citoplasmática (Wang SY et al, 1997), la inhibición de la polimerasa de ADN y modificación de las oncoproteínas pueden contribuir a la actividad antitumoral de Reishi (Mizushima Y et al, 1998). El germanio también pueden contribuir a su antitumoral actividad (Chlu SW et al, 2000). Ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de polisacáridos obtenidos a partir de extracto de *Ganoderma lucidum* en pacientes de cáncer avanzado concluyeron que efectivamente dicho extracto puede tener un papel coadyuvante en el tratamiento de este tipo de pacientes (Gao Y et al, 2002). **Ganoderma lucidum inhibe la proliferación e induce la apoptosis en células humanas de cáncer de próstata PC-3** (Jiang J et al, 2004).

Mezclas de plantas con Ganoderma (PC-SPES) se han utilizado como una alternativa en el tratamiento de cancer de próstata (Pandha HS et al, 2002). Varios ensayos clínicos se han llevado a cabo en pacientes con cancer avanzado de próstata, siendo una alternativa a la convencional privación androgénica (Pandha HS, 2002). Así, Small EJ et al, 2000, incluyeron en un estudio a 70 sujetos: andrógeno-dependientes (n = 33) Y andrógenos independientes (N = 37). Estos pacientes eran refractarios a la cirugía, radioterapia y terapia hormonal. El tratamiento de PC-SPES en una dosis de 960 mg/día causó una disminución del 80% en los niveles de PSA en los 32 pacientes con cancer androgeno dependiente, mientras que fue indetectable en 26 pacientes (81%). La duración media de respuesta del PSA fue de 57 semanas. En los 35 pacientes con cancer androgeno independiente, 19 (54%) tuvieron una disminución del PSA del 50% con una duración media de la respuesta de PSA de 18 semanas. El estudio Pfeifer et al, 2000, que incluyó solo a 16 pacientes con cáncer andrógeno independiente para la enfermedad, con solo 20 semanas de seguimiento, mostró una mejora en la calidad de vida de los pacientes. PC-SPES fue generalmente bien tolerado por los pacientes de cáncer de próstata, pero los pacientes exhibieron una dosis-toxicidad dependiente, similar a la del dietilestilbestrol. Los efectos secundarios incluyeron la reducción de la libido, bochornos, diarrea, dispepsia, calambres en las piernas, sensibilidad en los pezones, y ginecomastia (Pandha HS, 2002).

En general, la respuesta clínica a esta terapia se compara favorablemente respecto a la segunda línea de terapia hormonal con otros agentes, tales como estrógenos y el ketoconazol (Smith DC et al, 1998). El agua extraída de la fracción de los polisacáridos de *Ganoderma lucidum* mejora la citotoxicidad de las células NK esplénicas en ratones portadores de tumores (Wang SY et al, 1997; Pfeifer BL et al, 2000). Los macrófagos son responsables del asesinato de los agentes patógenos en el cuerpo. *Ganoderma lucidum* los activa favoreciendo la liberación de citoquinas, óxido nítrico (NO) y otros mediadores (Han MD et al, 1998). Todas estas respuestas de *Ganoderma lucidum* se asocian favorablemente con otros agentes antitumorales y antibióticos (Wang SY et al, 1997; Han MD et al, 1998).

El Departamento de Pediatría de la Universidad de Hong-Kong proporciona evidencias de que el extracto de micelio de *Ganoderma lucidum* actúa como inmunomodulador sobre las células del sistema inmunitario y puede ser utilizado como coadyuvante natural en pacientes pediátricos de cáncer (Chan WK et al, 2009). Los peptidoglicanos extraídos a partir de *Ganoderma lucidum* (GPP) pueden constituir una aplicación potencial en el control de pacientes con inmunodeficiencia inducida por abuso de opiáceos, gracias a su capacidad de restauración de parámetros inmunológicos deprimidos por este tipo de analgésicos (Lu ZW, 1995).

Una gran ventaja de Reshi frente a otros complementos estimuladores del sistema inmune, es que contiene moléculas con propiedades antivirales, lo que lo hace especialmente efectivo frente a los virus del catarro y de la gripe común. Además de la administración de un antivírico es deseable que esta acción se acompañe de un efecto antiinflamatorio. Este hongo a este respecto, contiene también compuestos antiinflamatorios que regulan la reacción alérgica y pro-inflamatoria que muchas veces provoca obstrucciones de las vías respiratorias generadoras de tos, mucosidades o fiebre. Se recomienda en los niños, la administración de jarabes a base de Reishi en una dosis baja preventiva desde el inicio del período lectivo. La dosis deberá aumentarse en caso de que aparezcan síntomas de catarro o rinitis.

La explicación de los efectos saludables de este hongo sobre el envejecimiento, parece que puede explicarse entre otros mecanismos, por la disminución de la producción de oxígeno libre de radicales en los macrófagos. Así se ha visto en macrófagos peritoneales (Han MD et al, 1998). Ko HH et al, 2008, estudiaron el efecto de extracto de Reishi sobre el fotoenvejecimiento de la piel, concluyendo que los **triterpenoides presentan un efecto protector de los queratinocitos frente al daño solar, inducido por los rayos ultravioletas B, hallando una potente aplicación como producto para el cuidado de la piel.**

Reishi también muestra capacidad anti hepatitis B-virus (VHB). Un estudio clínico aleatorizado controlado con placebo mostró que el tratamiento con polisacáridos de *Ganoderma lucidum* durante 12 semanas redujo la hepatitis B antígeno (HBeAg) y ADN del VHB en el 25% (13 = 52) pacientes con infección por el VHB (Zhou, Sh et al, 2002). **La acción hepatoprotectora de Reshi es debida a los triterpenos y polisacáridos** (Wasson RG et al, 1968). Actúan sobre la glutatión-S-transferasa, fase II en el proceso de detoxificación, enzima responsable de la conjugación del glutatión con xenobióticos, protegiendo del estrés oxidativo (Kim HW et al, 1999). **Estudios en animales han demostrado que fracciones de polisacáridos de *Ganoderma lucidum* tienen un potencial de actividad hipoglucémico e hipolipemiante** (Gai Y et al, 2004). La evidencia revela que Reshi en vivo posee mecanismos para reducir los niveles de glucemia en sangre, elevar la insulina en plasma, e incrementar su actividad en los tejidos periféricos, incrementando además la glucosa a nivel hepático (Moncalvo JM et al, 1997). **Los niveles de triglicéridos y de colesterol hepáticos también fueron significativamente menores en el grupo alimentado con Reshi** (Soo TS et al, 1996; Kabir Y et al, 1998). Reshi posee también un efecto de sinergia con medicaciones tipo inhibidores de la enzima: HMG-CoA reductasa (Smith et al, 2002). **Como hipotensor, mejora la tensión arterial en pacientes de forma significativa.** En los más exitosos casos, la presión arterial volvió a la normalidad en 2 meses (Jin H et al, 1996; Kabir Y et al, 1998).

Efecto Antiinflamatorio: Su elevado contenido en triterpenos le confiere a *Ganoderma lucidum* una acción antiinflamatoria comparable a la hidrocortisona sin efectos secundarios. Esta acción explica su rápido efecto sobre los casos de artritis y enfermedades inflamatorias crónicas en general. Se ha realizado un estudio sobre el efecto inhibitorio en mediadores químicos liberados por los mastocitos, neutrófilos y macrófagos de triterpenos y esteroides a partir del cuerpo fructífero de *Ganoderma lucidum*, actuando como potentes anti-inflamatorios en pacientes asmáticos y/o alérgicos (Ko HH et al, 2007). El tratamiento a base de extracto de Reishi reduce la actividad de NF-κB que resulta un factor fundamental entre la

inflamación crónica y el desarrollo de cáncer. Asimismo, la administración de extracto de *Ganoderma lucidum* juega un rol esencial en la modulación de la respuestas inflamatorias impidiendo su cronificación (Jiang J et al, 2003).

En la Artritis Reumatoide, la secreción de potentes factores quimiotácticos por los RASF (Fibroblastos sinoviales de AR) favorece el reclutamiento de linfocitos hacia la sinovial reumatoide. Los linfocitos contribuyen a la inflamación crónica mediante la liberación de citoquinas y estableciendo contactos celulares con los Fibroblastos sinoviales. **Los efectos inhibitorios de Reishi en la producción de citoquinas en RASF, están fundamentados por la inhibición de la transcripción de NF- κ B** (Zhou Sh et al, 2002). NF- κ B juegan un rol esencial en muchas respuestas inflamatorias y en la protección de las células contra la apoptosis. **NF- κ B es muy activo tanto en la inflamación crónica como en algunos cánceres (15% de los cánceres), por ello es conveniente inhibirlo.** Las principales sustancias del Reishi son B-glucanos y triterpenoides. Los efectos terapéuticos de *G. lucidum* y en particular las acciones antiinflamatorias, se han asociado a sus efectos inmunomoduladores (Ko HH et al, 2008).

Frente al asma, tanto adulto como infantil, la medicina natural ofrece en el Reishi, un hongo de probados efectos antiinflamatorios y antihistamínicos, suficientes para bloquear el efecto de las citoquinas pro-inflamatorias sobre el epitelio bronquial (Ko HH et al, 2007). **Regula mediante sus moléculas inmunoregulatoras a un sistema inmunitario exacerbado hasta llevarlo a la estabilidad. Además aporta también sus sustancias adaptogénicas y sedantes contribuyendo a calmar el sistema nervioso central y reducir la estimulación del sistema nervioso autónomo.** Curiosamente muchos casos de pacientes asmáticos cursan también enfermedades gastrointestinales, especialmente gastritis, problemas de reflujo gástrico y Hernia de Hiato y otras anomalías relacionadas con la baja secreción de ácidos, pepsina y enzimas estomacales, así como a problemas resultantes de la disbiosis intestinal. Todos estos son factores que dificultan la ruptura completa de las cadenas proteicas dejando péptidos libres capaces de atravesar la barrera intestinal y alcanzar el flujo sanguíneo.

Acción hipnótica y sedativa: Los triterpenos presentes en el Reishi son los responsables del efecto calmante sobre el sistema nervioso. El extracto acuoso de *Ganoderma lucidum* presenta efectos hipnóticos y acciones sedantes sobre el sistema nervioso central en animales, aumentando en consecuencia el tiempo de sueño y disminuyendo marcadamente la actividad motora espontánea (Yu L et al, 2000). El tratamiento a base de *Ganoderma lucidum* favorece el aumento de tiempo de sueño así como el aumento de apetito sin producir ningún tipo de adicción. *Ganoderma lucidum* ha sido utilizado tradicionalmente como factor promotor del sueño, así como en el tratamiento de neurosis causadas por estrés ambiental (Kenneth J et al, 1992). Reishi es considerado un tónico y como tal, puede construir la energía y aumentar la resistencia, aunque funciona como un sedante a corto plazo. No induce adicción como el diazepam (Yu L et al, 2000). Reishi tanto en estudios clínicos en humanos, como en animales incrementa el efecto de los barbitúricos aumentando el tiempo de sueño, mientras que antagoniza a los estimulantes centrales como la anfetamina e inhibe los efectos estimulantes de la cafeína (Roy Upton et al, 2006).

***Ganoderma lucidum* posee un efecto antibacteriano tanto en bacterias gram positivas como negativas** (Suay I et al, 2000). Hay sinergia contra *Bacillus subtilis* y *Klebsiella oxytoca*, cuando se combina con cefazolina (Yoon SY et al, 1994). **Los extractos de muchos hongos inhiben el crecimiento de esta bacteria.** El extracto de *Ganoderma lucidum* y algunas otras especies de mayor Basidiomycetes también presentan una actividad antibacteriana contra *Helicobacter pylori* (Kim DH et al, 1996). **Varios productos naturales, de diferentes clases estructurales, incluidos los hongos como Reishi, son activos como agentes anti-VIH.** Son compuestos como cumarinas, flavonoides, taninos, alcaloides, lignanos, terpenos, nafto, antraquinona y polisacaridos (Vernani K et al, 2002). **Reishi posee actividad contra el Virus de Epstein-Barr por sus polisacaridos y triterpenoides.** Estos resultados indican que *Ganoderma* posee también actividad antitumoral de los tumores inducidos por estos virus oncogénicos (Gao Y et al, 2003). Así, las especies de *Ganoderma* pueden inhibir la replicación viral de HSV, VHB, VIH, y otros tipos de virus, al interferir con su absorción, la fusión del virus del hepatocito y la endocitosis, proceso de engranaje del virus, integración, ensamblaje y su liberación (Gao Y et al, 2003). Las especies de *Ganoderma* pueden estimular las células B in vivo y producción de inmunoglobulinas que pueden neutralizar el VHB (Zhou Sh et al, 2002; Gao Y et al, 2003). Estudios en humanos y en varios bioensayos in vitro y in vivo (Ying Mao X et al, 1987;

Zhou Sh et al, 2002), sugieren que **Reshi posee efectos antioxidantes** (Hikino H et al, 10991; Jonq SC et al, 1992; Hobbs Ch et al, 1995; Liu GT, 1999; McKenna D et al, 2002).

Su Perfil de seguridad es amplio. No se conocen contraindicaciones.

Interacciones medicamentosas: Debido a que el hongo Reishi potencia el Sistema inmunológico, se recomienda precaución para aquellos que reciben terapias inmunosupresoras.

Efectos secundarios: En dosis oral de 1,5-9,9 g/día, algunos pacientes cuando inicialmente han tomado polvo de extracto de hongo Reishi, pueden experimentar temporalmente algún síntoma de somnolencia, sed, erupciones cutáneas, distensión abdominal, orina frecuente, sudoración anormal y heces blandas (Soo, 1996).

(Ver diapositiva nº 407, donde se sintetizan varias de sus indicaciones).

Pleurotus Ostreatus (Champiñón Ostra)

La gírgola, champiñón ostra o pleuroto en forma de ostra (*Pleurotus Ostreatus*) es una especie de hongo basidiomiceto del orden Agaricales. De color grisáceo o marrón con diferentes tonalidades, se cultiva en muchas partes del mundo. Es comestible, estrechamente emparentado con la seta de cardo (*Pleurotus Eryngii*), que se consume ampliamente por su sabor y la facilidad de su identificación. Crece naturalmente en la superficie de tocones y troncos de maderas blandas como el chopo, la haya o el sauce, entre otros.

Composición: Contiene un elevado contenido de carbohidratos de un 57% y 14% de fibra cruda, de los cuales el 47% es fibra dietética. Dentro de ellos se encuentran pentosas, hexosas, sacarosa, alcohol azúcares, azúcares-ácidos, metil-pentosas y aminoazúcares como la quitina (Breene, 1990; Burns et al, 1994). Estos glúcidos son fermentados por las bacterias colónicas de manera similar a la fibra alimentaria, regulándose así el tránsito intestinal y aumentando la excreción de ácidos biliares. **Proteínas:** con la presencia de todos los aminoácidos esenciales, predominando la alanina, ácido glutámico y alanina. El porcentaje de proteína en peso seco puede variar entre 10 y 30% aunque puede llegar a ser hasta del 40%. La fracción de lípidos en este tipo de hongos es poco significativa (3 al 5%) debido a su poca cantidad, sin embargo, hay que mencionar que los ácidos grasos son predominantemente insaturados, de fácil digestión y de naturaleza hipolipidémica (Lobanok AG et al, 1987). Contiene todo tipo de lípidos: mono, di y triglicéridos, esteroides, esterolésteres y fosfolípidos. En general, los lípidos son de tipo neutro, constituyendo un 20 a 30% del total de ellos, los glicolípidos un 10% y los fosfolípidos del 60 al 70%. El ácido linoléico es el más abundante, hasta en un 80% del total de ácidos grasos. **La fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina, son los principales fosfolípidos.** Champiñón Ostra tiene una buena cantidad de esteroides. El ergosterol es el más importante en alrededor de un 70% del total (Breene, 1990). Se han identificado también algunas sustancias aromáticas derivadas del ácido oleico y linoleico, responsables en gran parte del aroma y delicioso sabor característico de este tipo de hongos (Rajaratnam, Bano, 1991; Beltrán y García et al, 1997). **Representa una fuente importante de selenio, de gran efecto antioxidante y de protección contra algunos tipos de cáncer. Su alto contenido en polisacáridos conlleva una acción beneficiosa sobre el sistema inmunológico.**

Propiedades e Indicaciones Clínicas

Efectos antitumorales: Algunas variedades de hongos, incluido *Pleurotus Ostreatus*, contienen cantidades importantes de polisacáridos de estructura molecular compleja, a los cuales se les ha encontrado una importante capacidad antitumoral, es decir, se ha comprobado a nivel laboratorio que estas sustancias son capaces de retardar y disminuir el tamaño de algunos tipos de tumores, además de prevenir la formación de estos. Seguramente el mecanismo consiste en que estos polisacáridos actúan como potenciadores de las células de defensa que posteriormente destruyen las células cancerosas sin ocasionar efectos colaterales al enfermo (Miles y Shu-Ting, 1997).

Efectos antivirales: Los mismos mecanismos que estimulan el sistema inmune del organismo, actúan de la misma manera para combatir algunos agentes infecciosos, tanto virales como bacterianos. Así mismo, los polisacáridos pueden contribuir como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades con deficiencia inmunológica como el SIDA, y otras enfermedades de origen autoinmune como la Artritis reumatoide o el Lupus. Se ha encontrado que el micelio del *Pleurotus* contiene una mezcla de diferentes polisacáridos de bajo peso molecu-

lar y sustancias similares a la Zeatina, las cuales contienen citoquininas. Estas son sustancias similares a fitohormonas que tienen efectos antivirales y que no causan efectos colaterales ni toxicidad en los pacientes (Noda, Shokin, 1998). **Así mismo, su alto contenido de ácido glutámico favorece este efecto estimulante del sistema inmunológico.**

Efectos antiinflamatorios: Son debidos a su contenido en glicopéptidos (lectinas) que contienen aminoácidos ácidos con glucosa, arabinosa, galactosa, manosa, y xilosa en la cadena de carbohidratos, con excelente capacidad fungicida y antibiótica. Estos componentes han sido aislados tanto del micelio como de los cuerpos fructíferos de *Pleurotus Japonicus* (Yoon et al, 1995); *Pleurotus Ostreatus* (Noda, Shokin) y *Pleurotus Cornucopiae* (Yoshida et al, 1994). Otras importantes sustancias con actividad antibiótica son los componentes aromáticos volátiles que caracterizan a la mayoría de las especies de *Pleurotus* o Setas. Son estos componentes de 8 carbonos en su estructura molecular, las moléculas que originan el aroma y sabor característico que distingue a este tipo de hongos. Son sustancias que han demostrado tener una fuerte capacidad antibacteriana y por tanto antiinflamatoria contra diferentes tipos de agentes infecciosos (Beltrán García et al, 1997).

Efecto Hipolipemiante: En experimentación animal con ratas se ha demostrado que el consumo frecuente de este hongo disminuye el nivel de ácidos grasos en sangre y el colesterol hepáticos. Por otro lado, se ha detectado un aumento en la relación fosfolípidos-colesterol lo cual sugiere un efecto antiaterogénico favorable, trasplantable según los autores a los humanos (Bobek et al, 2000). **La sustancia natural aislada de *Pleurotus Ostreatus* a estos efectos es Lovastatin y Mevilonin, potentes inhibidores de la HMG CoA reductasa, principal enzima responsable en la biosíntesis del colesterol. Sustancias que se utilizan por la Industria como fármacos** (Gunde, Cimerman, 1995).

Efecto hepatoprotector: En experimentación animal en ratas se ha demostrado histológicamente que el depósito de grasa hepática era menor en los animales que recibían el hongo en comparación con el grupo control, lográndose bajar a estos animales, los niveles de colesterol y triglicéridos en un 65-80% (a estas ratas se les había administrado una dieta rica en grasa durante seis meses). Este efecto fue posteriormente probado cuando se les administraron de nuevo a los animales una dieta con alcohol etílico, volviéndose a lograr una protección de la estructura hepática de hasta el 40% con *Pleurotus Ostreatus*.

Efecto antihipertensivo: Por si solo posee una acción hipotensora; además por la riqueza en potasio y de todos en general se refuerza esta acción. También se ha demostrado que la ingesta del hongo, permite una mejor absorción de minerales a nivel intestinal, debido a la presencia de metaloproteínas (Hobbs C, 1995).

Efecto antioxidante: Los hongos de la pudrición blanca (hongos que crecen en troncos de madera) a los que pertenecen los ***Pleurotus***, poseen sustancias con propiedades antioxidantes, por lo que pueden constituir una fuente potencial de bio-antioxidantes, o de preparaciones complejas con propiedades antioxidantes. **(Ver diapositiva nº 408, donde se sintetizan varias de sus indicaciones).**

***Pleurotus Eryngii* (Seta Cardo)**

Es un hongo basidiomiceto del orden Agaricales. Se distribuye por los países de la cuenca del Mediterráneo y es una de las especies de setas más conocidas en España y muy apreciada por su sabor. Suele desarrollarse sobre raíces muertas de distintas plantas. Suele fructificar en otoño, particularmente si el suelo ha recibido precipitaciones abundantes y las temperaturas son suaves. Ocasionalmente puede fructificar en primavera, siempre que haya sido lluviosa y cálida. Frecuentemente es atacada por larvas. En cuanto al aporte **nutricional**, la seta de cardo es un alimento con un significativo aporte de vitamina B2, potasio, yodo, agua y vitamina B3.

Composición: Vitamina B2 (riboflavina). Favorece la actividad oxigenadora intercelular, mejorando el estado de las células del sistema nervioso y colaborando en la regeneración de tejidos como piel, cabello, uñas y mucosas, y de forma especial a la integridad de la córnea. Interviene en la transformación de los alimentos en energía, y complementa a la vitamina E en su actividad antioxidante, y a las vitaminas B3 y B6 en la producción de glóbulos rojos, ayudando a mantener el sistema inmune en buen estado. **Potasio.** Junto con el sodio, se encarga de regular el balance ácido-base y la concentración de agua en sangre y tejidos. Las concentraciones de estos dos elementos en el interior y exterior de las células de nuestro or-

ganismo, generan un potencial eléctrico que propicia las contracciones musculares y el impulso nervioso, con especial relevancia en la actividad cardíaca. **Yodo.** Favorece el funcionamiento de los tejidos nerviosos y musculares, así como el sistema circulatorio. Además, el yodo, colabora en el metabolismo de otros nutrientes, y juega un papel esencial en el adecuado desarrollo de la glándula tiroidea. **Vitamina B3** (niacina). Interviene en el proceso de transformación de energía a partir de hidratos de carbono, proteínas y grasas, y contribuye a relajar los vasos sanguíneos dotándoles de elasticidad, a estabilizar los niveles de glucosa y ácidos grasos en la sangre, y a reducir el colesterol secretado por el hígado. Junto con otras vitaminas del complejo B, la niacina ayuda a mantener sanas piel y mucosas digestivas, además de colaborar en el buen estado del sistema nervioso. **El resto de nutrientes presentes en menor medida en este alimento, ordenados por relevancia de su presencia, son: vitamina B, vitamina B9, fibra, selenio, fósforo, vitamina C, ácidos grasos poliinsaturados, hidratos de carbono, hierro, vitamina B6, magnesio, zinc, proteínas, calorías, calcio, vitamina E, ácidos grasos saturados, grasa, sodio y ácidos grasos monoinsaturados. Agua** (91,40%). Favorece la hidratación de nuestro organismo, al que debemos abastecer, incluyendo el consumo a través de los alimentos, con una cantidad de agua que oscila entre los 2,7 y los 3,7 litros, dependiendo de cada constitución, de la actividad física desarrollada, o de estados como el embarazo, la lactancia, enfermedad o exposición a fuentes de calor, circunstancias estas últimas donde las necesidades de consumo aumentan.

Propiedades e Indicaciones Clínicas: Acciones hipoglucemiantes, hipolipemiantes, antibiótica y fungida.

Este hongo posee propiedades antibióticas. Fueron Akyuz y Kirbag (2009), quienes utilizaron un extracto alcohólico de la seta comprobando su efectividad frente a las bacterias: *Bacillus megaterium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, así como contra los mohos: *Candida albicans*, *Trichophyton* spp. y *Epidermophyton* spp. En otro estudio realizado por Kim Jung-In et al, se demostró que **P. Eryngii mejoraba la dislipemia y la resistencia a la insulina** de ratones después de ser alimentados durante siete semanas con una dieta habitual a la que se agregó un 5% en peso de *P. Eryngii*. Se comprobaron unos menores niveles de hemoglobina glicosilada así como menores contenidos de glucosa en sangre con referencia al grupo de control. Estos y otros resultados indican que la ingesta de *P. eryngii* mejora la sensibilidad a la insulina y tiene efectos hipolipemiantes sobre ratones db/db (genéticamente modificados para ser obesos, diabéticos y dislipémicos).

Wang et al, 2006 demostraron la presencia de una enzima denominada laccasa en la seta *P. Eryngii*. Además se pudo comprobar su actividad inhibitoria sobre la transcriptasa inversa HIV-1.

Nozaki H et al, demostraron en 2008 que algunas moléculas (glicoesfingolípidos) contenidas en este hongo promovían en los linfocitos T la secreción de ciertas citoquinas, tales como interferón IFN-gamma e interleuquina IL-4. También promovían la proliferación de las células NK1.1 alfa/beta asociadas a los esplenocitos (células características del bazo). Los autores observaron **un efecto inmunomodulador** tras la ingesta de *P. Eryngii*.

Señalar finalmente que Wang y Ng TB describen un nuevo péptido con **propiedades antifúngicas** aisladas de los carpóforos de *Pleurotus Eryngii* y al que denominaron "Eryngin".

Es probable también que, como su especie relacionada: *Pleurotus Ostreatus*, este hongo contenga también **lovastatina**, lo cual la haría doblemente recomendable en caso de dislipemia acompañadas de hipercolesterolemia o ratio colesterol total/HDL mayor de 5.

(Ver diapositiva nº 408, donde se sintetizan varias de sus indicaciones).

CAPÍTULO XXXIII

Recomendaciones Nutricionales en Diferentes Periodos de la Existencia Humana Requerimientos Calóricos: lactante, Infancia, adolescencia, madurez, síndrome premenstrual, embarazo, lactancia, menopausia, vejez, deporte-I

(Diapositivas nº 409 a 418)

REQUERIMIENTOS CALÓRICOS

Para saber las necesidades energéticas de cada persona, hay que tener en cuenta el peso ideal, la actividad física y la situación fisiológica especial (lactante, infancia, adolescencia, madurez, embarazo, lactancia, menopausia y vejez; deporte). (Ver diapositivas nº 410):

Las necesidades de energía se establecen por la suma de varias variables:

Metabolismo basal (fórmula de Harris Benedict).

GEB: Hombres = $66 + (13,7 \times \text{peso kg}) + (5 \times \text{talla cm}) - (6,8 \times \text{edad años})$.

GEB: Mujeres = $66,5 + (9,6 \times \text{peso kg}) + (1,7 \times \text{talla cm}) - (4,7 \times \text{edad años})$.

FACTOR ACTIVIDAD CORRECTOR	LIGERA	MODERADA	INTENSA
Varones	1,55	1,78	2,10
Mujeres	1,56	1,64	1,82

Gasto energético total GET = metabolismo basal GEB x factor de actividad física.

Aplicando la fórmula se obtiene el Gasto Energético Total. Para mantener el organismo su equilibrio, la energía consumida debe de ser igual a la utilizada, o sea que las necesidades energéticas diarias que la persona necesita han de ser igual al gasto energético total.

Requerimientos nutritivos en el lactante: Necesidades energéticas del lactante

La demanda nutricional de los lactantes es superior a la de los adultos, puesto que tiene que atender al rápido crecimiento, desarrollo y maduración en ese periodo de vida. Los requerimientos del lactante por kg de peso corporal son muy elevados y apenas varían a lo largo del primer año de vida: oscilan entre 100-115 kcal/kg por peso corporal/día.

La leche materna es la encargada de cubrir la alta demanda de energía que necesita el lactante: grasa: 48-54%, carbohidratos: 38%, proteínas: 8%. **El Calostro es la primera segregación**, un fluido amarillo y algo cremoso que se produce durante los 3 o 5 días después del parto. Contiene más proteínas, vitaminas y minerales que la leche madura y es especialmente rica en inmunoglobulinas (A o IgA), muy importante para la inmunidad del lactante frente a infecciones en este periodo de vida, ya que le da carácter defensivo al recién nacido. Las fórmulas adaptadas para los lactantes no poseen esta inmunoglobulina por lo que están más expuestos a padecer procesos alérgicos.

La leche de transición: transcurre entre los días 4-9 del postparto. Es más acuosa, de color blanco azulado y reemplaza al calostro. Contiene niveles mayores de grasa, lactosa, vitaminas y calorías, acercándose a la leche madura. **La leche madura:** es la leche que va a tomar el niño como fuente de alimento en los siguientes meses de vida.

Las fórmulas lácteas, que sustituyen a la lactancia materna, también mantienen aproximadamente esta distribución calórica: El aporte dietético recomendado (ADR) de proteínas en el recién nacido es de 2,2 g/kg/día. Este disminuye hasta 1,6 g/kg/día durante la segunda mitad del primer año a medida que disminuye la velocidad de crecimiento. No se han determinado específicamente las necesidades de hidratos de carbono y grasas. **La distribución calórica habitual de la dieta de los lactantes alimentados con leche materna o preparados es del 40-50% en forma de grasa y del 40-45% en forma de hidratos de carbono.**

La ingesta habitualmente recomendada de grasa en forma de triglicéridos de cadena larga que permite evitar un déficit de ácidos grasos esenciales, corresponde a un 3% del total de kilocalorías.

APORTE HIDRICO: En el recién nacido, el intercambio diario de agua corresponde aproximadamente a un 15% del peso corporal. Puesto que los riñones inmaduros de los lactantes son menos capaces de concentrar la orina, es necesario ingerir mayor cantidad de líquido, especialmente en climas cálidos. Se recomienda una ingesta líquida de 120 a 150 ml/kg/día. La leche humana y los preparados comerciales generalmente cumplen esta recomendación.

VITAMINAS Y MINERALES: Del mismo modo que ocurre con los macronutrientes, el lactante requiere vitaminas y/o minerales en mayor cantidad que en cualquier otra época de la vida. Una vez más, el patrón para el lactante es la leche materna, la cual permite una magnífica absorción tanto de vitaminas como de minerales **(Ver diapositiva nº 411).**

Requerimientos nutritivos en la niñez-I

Esta etapa se divide en ciclos, un periodo preescolar (1-3 años) pasando posteriormente al escolar de duración variable: 3-12 años (pubertad). En ambos la alimentación está condicionada por la velocidad de crecimiento y la progresiva socialización del mismo.

Los objetivos no solo son asegurar un crecimiento, desarrollo adecuado y evitar enfermedades carenciales relacionadas con una malnutrición, sino que también hay que instaurar unos buenos hábitos alimentarios saludables y prevenir enfermedades de base nutricional.

El niño de 1 a 2 años empieza a comer prácticamente todo tipo de alimentos, hasta la pubertad, donde su modelo nutricional es parecido al adulto. La energía es variable en este periodo, debido a que la velocidad de crecimiento en el niño no es constante.

Las necesidades calóricas son similares en los niños y las niñas hasta la pubertad, y oscilan entre los 90 kcal/kg de peso corporal de 4-6 años de edad y de 70 kcal/kg de 7 a 10 años, y a partir de los 11 años se establecen las diferencias entre niños y niñas.

Los Aportes Dietéticos Recomendados (ADR) actuales para las proteínas se basan en las necesidades de mantenimiento en los adultos (0,8 g/kg) más una cantidad adicional para permitir el crecimiento y el ajuste según la eficacia de la utilización de proteínas. El aporte de proteínas disminuye de 1,2 g/kg en edades comprendidas entre el año y los tres años, hasta 1,1 g/kg en niños de cuatro y seis años de edad, y 1 g/kg en niños de siete a diez años de edad. Normalmente, las fuentes de proteínas aportan un 10-15% del total de kilocalorías en los niños en edad preescolar y escolar. Por ello, la ingesta proteica prácticamente duplica la cantidad recomendada. El aporte proteico en los niños en edad escolar es de 1 g/kg de peso corporal o el 5,7% de la recomendación calórica **(Ver diapositiva nº 412).**

Requerimientos nutritivos en la niñez-II

Los hidratos de carbono deben constituir el aporte calórico mayoritario de la dieta (50-55%). Dentro de estos hidratos de carbono, la mayoría deberán ser en forma de complejos y con una adecuada cantidad de fibra. **Los azúcares simples no deberán sobrepasar un 20% de ingesta diaria,** puesto así se prevendrá a los niños de las caries dentales, hiperlipemias y de la obesidad.

Se aconsejan las grasas entre un 30-35% de la ingesta diaria, repartidas en ácidos grasos saturados 7-8%, ácidos grasos monoinsaturados 15-20% y ácidos grasos poliinsaturados 7-8% especialmente omega3. El colesterol no debe sobrepasar los 300 mg/día.

Puesto que los déficits de vitaminas y minerales (a excepción del hierro) no son frecuentes en los niños sanos y bien alimentados, no suele ser necesario administrar suplementos después de la lactancia, salvo en niños muy mal comedores que no cubren sus requerimientos o niños deportistas de competición.

Necesidades Hídricas: En este periodo las necesidades de agua son de 10-110cc/kg/día (1-1,5 litros de agua al día). El agua es la única bebida indispensable. El resto de bebidas contienen exceso de azúcares y deben consumirse ocasionalmente y con moderación (**Ver diapositiva nº 413**).

El niño y su relación con la comida-I

El niño de un año de edad comienza a mostrar una curiosidad creciente sobre su entorno que se acompaña de un interés cada vez menor por los alimentos durante las comidas. El niño está comenzando a distinguir sabores y texturas, y puede, por tanto, rechazar bruscamente alimentos que antes le agradaban. Los niños de esta edad gustan también de sentir y explorar los alimentos con sus dedos y alimentarse por sí solos.

A los dos y los tres años de edad, el niño se afana por hacer muchas cosas de forma independiente. Son frecuentes los atracones, y los alimentos rechazados pueden variar de un día a otro y de una semana a otra. Los padres refieren un elevado nivel de insatisfacción con el apetito y el interés por la comida mostrados por este grupo de edad.

El niño de cuatro a cinco años de edad suele mostrarse más interesado en el juego que en su alimentación, por lo que puede quedar rezagado durante las comidas. El niño es un gran imitador capaz de seguir rápidamente el ejemplo de uno de los padres o algún hermano o hermana mayor. Estos cambios se consideran normales y son esperables en cada grupo de edad. Es preciso que los padres empleen tiempo y paciencia durante las comidas.

El niño en edad escolar precisa consejo en cuanto a la selección de alimentos que constituyen buenas fuentes de minerales y vitaminas y proporcionan cantidades adecuadas de proteínas y kilocalorías para satisfacer sus necesidades nutricionales. Los niños de peso normal son capaces de equilibrar su ingesta energética con sus necesidades energéticas a través de la regulación del apetito (**Ver diapositiva nº 414**).

El niño y su relación con la comida-II

Las necesidades nutricionales de los niños en relación con el tamaño corporal son superiores a las de los adultos. Las personas que los atienden deben ser creativas a la hora de planificar las comidas y los tentempiés con el fin de proporcionar una dieta interesante y al mismo tiempo equilibrada desde el punto de vista nutricional. Hay que desarrollar unos hábitos de alimentación correctos. Es probable que los hábitos y actitudes frente al alimento aprendidos durante la infancia se prolonguen toda la vida. A medida que se incrementa la independencia del niño y crece la influencia del grupo sobre él, la existencia de hábitos sanos de alimentación y una actitud positiva frente a los alimentos pueden permitir una selección adecuada de los mismos.

Es posible desarrollar unos hábitos óptimos de alimentación considerando las siguientes sugerencias:

1. La actitud de los padres y hermanos influye sobre el deseo y la actitud del niño frente al alimento. Es preciso que los padres establezcan horarios regulares para las comidas, subrayen la importancia del desayuno y proporcionen al niño tentempiés nutritivos en un ambiente agradable. Se ha informado que en este grupo de edad los tentempiés aportan aproximadamente una cuarta parte de la ingesta energética total. Los alimentos nuevos deben introducirse de forma gradual, al principio de cada comida, cuando el niño tiene más hambre, y en presentaciones de fácil manipulación. Las verduras y la carne son los alimentos rechazados con mayor frecuencia por los niños.
2. La velocidad de crecimiento, las actividades motoras finas y groseras, y el desarrollo de la personalidad influyen sobre la cantidad y el tipo de alimentos ingeridos por el niño. Los utensilios necesarios y el tamaño de las porciones deben concordar con el nivel de desarrollo del niño. La subnutrición y la evitación de algunas comidas reducen la calidad de la energía física y mental disponible para el aprendizaje.

3. El estrés emocional o la participación en otras actividades que interfieran con el horario de comidas pueden influir sobre la ingesta de alimentos y nutrientes. Estas situaciones deben reducirse al mínimo o eliminarse.
4. Es preciso ignorar todo comportamiento negativo frente al alimento. Se debe estimular y alabar el comportamiento positivo, sin emplear como premio los alimentos favoritos del niño.
5. Si el niño no come durante una comida, se debe esperar a la siguiente comida o tentempié programado.
6. Es importante detectar la tendencia a la obesidad durante la infancia **(Ver diapositiva nº 415)**.

Necesidades de Macro y Micronutrientes en la época de la adolescencia

SEXO	AÑOS	ENERGÍA	PROTEÍNAS (g/día)
Niños	11-14	2500	45
	15-19	3000	59
Niñas	11-14	2200	46
	15-19	2200	44

Generalmente el consumo de proteínas en adolescentes es mayor que las recomendaciones establecidas; especialmente el grupo de los que van a los gimnasios y son formulados con bebidas ricas en proteínas por lo que es importante recordar que el consumo excesivo no se almacena en el organismo como tal y que puede convertirse a carbohidratos y grasas a través de la vía gluconeogénica. La cantidad de proteínas a suministrar en el plan de alimentación debe ser alrededor de manera individual y corresponde alrededor del 10 a un 15% máximo de las calorías totales y en el consumo diario, se debe tener en cuenta que por lo menos un 60% sea de alto valor biológico. Con respecto a las grasas y a los hidratos de carbono, la cantidad diaria recomendada es la misma que la de un adulto sano, es decir entre el 50-60% de la energía total de la dieta debe proceder de los hidratos de carbono, y entre un 25-30% de las grasas.

El notable crecimiento y maduración del tejido óseo y de otros tejidos metabólicamente activos hace relevante la recomendación de ingerir cantidades significativas de calcio, fósforo, hierro y zinc. Los requerimientos de vitaminas también son elevados, sobre todo las del grupo B como la riboflavina (vit. B2), tiamina y niacina y vitamina D.

(Ver diapositiva nº 416).

Es importante mantener una correcta alimentación tanto de la madre durante el embarazo como del propio niño lactante. Se ha descrito una asociación entre el retraso del crecimiento en la primera infancia (peso bajo al cumplir 1 año) y un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, con independencia del tamaño al nacer (Barker DJP et al, 1989; Eriksson JG et al, 2001). Se ha observado que la tensión arterial alcanza los valores más altos en los individuos con retraso del crecimiento fetal y con mayor aumento de peso en la lactancia (Walker SP et al, 2001). El bajo peso al nacer se relaciona con un mayor riesgo de diabetes 2 de adultos (Rich-Edwards JW et al, 1999). Se ha comprobado que el bajo peso al nacer, cuando se une a la posterior aparición de obesidad en la edad adulta, genera un riesgo particularmente alto de cardiopatía coronaria (Imfeld TN 1983; Hussein I et al, 1996), así como de diabetes (Wang HY et al, 2002). Se ha observado que el mayor riesgo de disminución de la tolerancia a la glucosa se da entre los individuos que tenían bajo peso al nacer y que de adultos se volvieron obesos (Wang HY et al, 2002). Se ha puesto de relieve un mayor riesgo de enfermedades en el adulto cuando al Retraso de Crecimiento Intrauterino (RCIU) sucede un rápido crecimiento compensatorio del peso y la talla (Petersen PE et al, 1991; Hussein I et al, 1996; Al-Tamimi S et al, 1998; Leous P et al, 2000).

Hoy en día no hay duda de que la opción ideal para alimentar al lactante es la leche materna, pero no siempre es posible. Cuando no es viable, hay que buscar una alternativa que aporte los mismos nutrientes que la leche materna. La mayoría de madres optan por empezar con una fórmula de inicio, pero alrededor de un 20% de los niños pasan a ser alimentados con fórmula de soja durante algún tiempo. La razón más frecuente para optar por las fórmulas de soja es la hipersensibilidad a la leche. Hasta los 5 años de edad, es frecuente que los niños

sufran alergia a las proteínas lácteas, mientras que otras reacciones de tipo metabólico como la intolerancia a la lactosa se dan tanto en la infancia como en otras edades. El ser humano está programado para digerir la lactosa (el azúcar natural de la leche) durante la lactancia. Una vez ha pasado esta etapa, se deja de fabricar la lactasa, enzima digestiva cuya función es digerir la lactosa. Si seguimos tomando lácteos, el organismo tiene la capacidad de reactivarla, pero en algunos casos no es posible. Esta situación puede ser transitoria o mantenerse toda la vida y requiere una dieta libre o baja en lactosa, según el grado de intolerancia.

La alimentación en la infancia y la adolescencia debe cubrir las necesidades nutricionales de un organismo en desarrollo y crecimiento para evitar una posible desnutrición. **Las fórmulas de soja aseguran el aporte de nutrientes esenciales en la primera infancia y las bebidas de soja, en el niño y el adolescente. En la infancia y la adolescencia también son frecuentes otros tipos de problemas digestivos, como la gastroenteritis, los cólicos o el Síndrome del Intestino Irritable, en los que es necesario adaptar la alimentación. Para estas situaciones puntuales, las fórmulas y las bebidas de soja son totalmente aconsejables por su buena digestibilidad. Es conveniente recordar que la soja es rica en proteínas de buena calidad.** El aumento del consumo de alimentos de origen vegetal en detrimento de otros alimentos proteicos de origen animal supone una beneficiosa **reducción de las calorías, las grasas saturadas y el colesterol en la dieta.** Igual que con los adultos, la evidencia científica pone de manifiesto que la introducción de la proteína de soja en una dieta variada y equilibrada influye en la reducción de las concentraciones de colesterol sérico de niños y adolescentes. En situaciones en las que se requiere medicación hipocolesterolemizante, como en casos de hipercolesterolemia familiar o poligénica, el consumo diario de proteína de soja ayuda a reducir la dosis de medicación requerida, con lo que disminuyen sus posibles efectos secundarios. Mantener el colesterol dentro de los niveles aconsejables en la infancia y la adolescencia es fundamental para evitar la formación de placas de ateroma, estrechamente ligadas a un mayor riesgo cardiovascular.

Respecto a su seguridad, como ya se indicó en el capítulo correspondiente de esta obra, los países asiáticos consumen soja desde hace muchos siglos. De hecho, el 90% de los niños asiáticos la consume habitualmente integrada en la dieta. La mayoría empieza antes de los 6 meses de edad con las fórmulas de soja. En EE.UU. se comercializa desde la década de los 60. Aunque en los primeros años se dieron algunos casos de bocio entre los niños alimentados con fórmula de soja, debido al enriquecimiento de la harina de soja con yodina. El problema fue subsanado inmediatamente después de su diagnóstico. **La comunidad científica concluye que la fórmula de soja es un alimento absolutamente nutritivo e inocuo. Las investigaciones han demostrado que el ritmo de crecimiento y desarrollo de los niños alimentados con fórmula de soja es similar al de los niños alimentados con fórmula de inicio.** La elevada concentración de isoflavonas asociadas a la proteína de soja, también conocidas como fitoestrógenos, ha sido uno de los temas más controvertidos de la soja respecto a su uso en la infancia y la adolescencia. **Sin embargo, la evidencia clínica certifica que el consumo de fórmulas de soja no tiene efectos adversos en los niños.** Investigaciones han demostrado que los lactantes varones alimentados con fórmulas de soja no han experimentado desarreglos hormonales o anomalías en el desarrollo de sus rasgos sexuales, y que tampoco existen diferencias significativas entre los que en la infancia fueron alimentados con fórmulas de soja y los que fueron alimentados con fórmulas de inicio de leche de vaca. Es más, un estudio preliminar destaca que **en las mujeres alimentadas con fórmulas de soja en la niñez el riesgo de sufrir cáncer de mama se reduce entre un 40% y un 60%, en comparación con las que fueron alimentadas con fórmulas de inicio de leche de vaca o mezcla de ambas. También, las mujeres que durante un largo periodo de la adolescencia consumieron una ración y media de alimentos derivados de la soja desarrollaron cáncer de mama en mucha menor proporción que las que consumieron menos** (Shu XO et al, 2001).

Puede haber alergia a la soja, potencialmente como cualquier alimento, pero pasada la etapa infantil, en la mayoría de los casos se supera. La soja también está contraindicada en aquellos niños afectados de hipotiroidismo congénito bajo tratamiento hormonal sustitutivo, puesto que existe cierta evidencia de que la soja podría interferir en la absorción de la medicación.

Tanto la Academia Americana de Pediatría como la Asociación Española de Pediatría concluyen que las fórmulas de soja hipoalérgicas son una alternativa segura y efectiva a la leche materna o a las fórmulas de inicio de leche de vaca. Las fórmulas de soja proporcionan

los nutrientes necesarios para el desarrollo y el crecimiento adecuado a la edad, y se presentan como una opción muy saludable para aquellas situaciones en las que por un motivo fisiopatológico o por libre elección se opte por ella.

La infancia es la etapa en la que se produce el desarrollo más importante de la persona, tanto a nivel físico como cognitivo, puesto que es el momento en que tienen lugar los aprendizajes más importantes de la vida. Este periodo y la adolescencia son fundamentales para construir los cimientos de un estilo de vida saludable y para la adquisición del comportamiento alimentario, de modo que la etapa adulta y la vejez transcurran con la mejor calidad de vida posible. A pesar de ello, la incidencia de enfermedades relacionadas con los hábitos alimentarios ha aumentado considerablemente en los últimos años entre la población infantil y adolescente. El aumento del sedentarismo y un tipo de alimentación con exceso de calorías, grasas y alimentos de origen animal, en detrimento de las frutas, verduras, cereales y legumbres, han influido negativamente en la salud pública. Existe una mayor prevalencia de hipertensión arterial no sólo entre los adultos de bajo nivel socioeconómico (Colhoun HM et al, 1998; Bartley M et al, 2000; Manhem K et al, 2000), sino también entre los niños de estos grupos, si bien esta última circunstancia no siempre se asocia a una tensión arterial más alta en etapas posteriores de la vida (Aboderin I et al, 2002). Se ha observado que la tensión arterial alta en la niñez persiste y permite predecir la hipertensión en la edad adulta, pero la posibilidad de esa persistencia es mayor cuando la tensión elevada se detecta en niños de más edad y en la adolescencia (Whincup P et al, 1997). La hipertensión infantil está firmemente asociada a la obesidad, en particular a la obesidad central, y se acompaña de un perfil de lípidos séricos adverso (especialmente del colesterol-LDL) y de intolerancia a la glucosa (Berenson GS et al, 1991; Tershakovec AM et al, 1998; Tan F et al, 2000). La presencia y la persistencia de la hipertensión en los niños y adolescentes se inscriben en un marco de modos de vida poco saludables, en particular de una ingesta excesiva de grasas totales y saturadas, de colesterol y de sal, una ingesta insuficiente de potasio y una disminución de la actividad física, a todo lo cual hay que sumar a menudo muchas horas ante la televisión (Aboderin I et al, 2002). En los adolescentes, el consumo habitual de alcohol y tabaco contribuye a aumentar la tensión arterial (Berenson GS et al, 1991; Okasha M et al, 2000). Se ha observado que la inactividad física y el tabaquismo predicen de manera independiente la cardiopatía coronaria y los accidentes cerebrovasculares en etapas posteriores de la vida.

En los niños mayores y los adolescentes, el consumo habitual de alcohol y tabaco contribuye al aumento de la tensión arterial y la aparición de otros factores de riesgo en etapas tempranas de la vida, la mayoría de los cuales persisten en la edad adulta.

El agrupamiento de los factores de riesgo se produce ya en la niñez y la adolescencia y se asocia a aterosclerosis en los primeros años de la edad adulta y, por lo tanto, a un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares posteriormente (Bao W et al, 1994; Berenson GS et al, 1998). Ese agrupamiento se ha descrito como una constelación metabólica, o "síndrome X" de trastornos fisiológicos asociados a una resistencia a la insulina, en particular hiperinsulinemia, disminución de la tolerancia a la glucosa, hipertensión, aumento de los triglicéridos plasmáticos y disminución del colesterol-HDL (Reaven GM, 1988; De Fronzo Ra et al, 1991). Estos autores observaron también que sólo los niños obesos a los 13 años presentaban un mayor riesgo de sufrir obesidad al llegar a adultos, y que el sobrepeso en la niñez o la adolescencia no conllevaba ningún riesgo adicional para la salud del adulto. Una observación interesante fue que los niños más delgados, cuanto más obesos se volvían en su vida adulta, mayor riesgo tenían luego de sufrir enfermedades crónicas.

Lo realmente preocupante de esta expresión temprana de las enfermedades crónicas, además del hecho de que aparecen cada vez más precozmente, es que una vez que se presentan tienden a persistir en el individuo afectado a lo largo de toda la vida. Por fortuna, hay datos que indican que también se pueden corregir. Sin embargo, el sobrepeso y la obesidad son particularmente difíciles de corregir una vez que han arraigado, y hay un riesgo definido de que el sobrepeso durante la niñez continúe en la adolescencia y la edad adulta (Dietz WH et al, 2001).

El peso relativo en la adolescencia se asoció significativamente al cáncer de colon en un estudio retrospectivo de cohortes (Must A et al, 1992). Frankel, Gunnel y Peters en el seguimiento de un estudio anterior realizado por Boyd Orr a fines de los años treinta, observaron que, en sujetos de ambos sexos y después de tener en cuenta los efectos de confusión creados por la clase social, había una relación positiva significativa entre el aporte energético en

la niñez y la mortalidad por cáncer en la vida adulta (Frankel S et al, 1998). En el estudio realizado por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), Lyon, Francia, se llegó a la conclusión de que hay claros indicios de una relación **entre la aparición de la obesidad (tanto temprana como posterior) y el riesgo de cáncer** (International Agency for Research on Cancer 2002).

Se está imponiendo la idea de que los modos de vida poco saludables no sólo aparecen en la edad adulta sino que ya desde la infancia y adolescencia favorecen la aparición precoz de obesidad, dislipidemia, hipertensión, disminución de la tolerancia a la glucosa y riesgo asociado de enfermedades. En muchos países, el mejor ejemplo de los cuales sea quizás los Estados Unidos, se han registrado durante los últimos 30 años diversos cambios en las pautas de alimentación familiar, con un incremento enorme del consumo de comidas rápidas, comidas preelaboradas y bebidas con gas (Dietz WH, 2001). Al mismo tiempo, se ha reducido considerablemente la cantidad de actividad física en el hogar y la escuela, y se ha extendido el transporte mecanizado.

Las asociaciones más firmemente establecidas entre las enfermedades cardiovasculares o la diabetes son los principales factores de riesgo conocidos, como el tabaquismo, la obesidad, la inactividad física, el colesterol, la hipertensión y el consumo de alcohol (Elisaf M, 2001). Así, los factores que se han confirmado que entrañan un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, accidentes cerebrovasculares y diabetes son la hipertensión para la cardiopatía coronaria o los accidentes cerebrovasculares (MacMahon S et al, 1990; Kannel WB, 1996); el colesterol elevado (en la dieta) para la cardiopatía coronaria (Hu F et al, 2000; Hooper L et al, 2003), y el consumo de tabaco para la cardiopatía coronaria (López A, 1999). Otras asociaciones son sólidas sin comprobarse necesariamente que sean reversibles (Aboderin I et al, 2002): la obesidad y la inactividad física para la cardiopatía coronaria, la diabetes y los accidentes cerebrovasculares (Davey-Smith G et al, 2000); el consumo abundante de alcohol o en forma de borracheras para la cardiopatía coronaria y los accidentes cerebrovasculares (Jousilahti P et al, 1996; Kauhanen J et al, 1997; Wannamethee SG et al, 1998; López A, 1999). La mayoría de estos estudios se han efectuado en países desarrollados, pero ya han surgido datos confirmatorios en países en desarrollo, por ejemplo la India (Gupta PC et al, 2000). En los países desarrollados, el estatus socioeconómico bajo se ha asociado a un riesgo mayor de enfermedades cardiovasculares y diabetes (Davey-Smith G, 1997). Al igual que en los países industrializados prósperos, parece haber un predominio inicial de las enfermedades cardiovasculares entre los grupos de más alto nivel socioeconómico, por ejemplo en China (Hu F et al, 2000). Se presume que las enfermedades se desplazarán progresivamente a los sectores más desfavorecidos de la sociedad (Aboderin I et al, 2002). Hay algunos indicios de que ello ya ha ocurrido especialmente entre las mujeres de grupos de bajos ingresos, por ejemplo en el Brasil (Monteiro CA et al, 2002) y Sudáfrica (Bourne LT et al, 2002), así como en países en transición económica, como Marruecos (Benjelloun S et al, 2002).

El periodo de la adolescencia marca la transición entre la infancia y la vida adulta. Se presentan en este periodo cambios rápidos e importantes. El rápido aumento en la velocidad de crecimiento, relativamente uniforme durante la infancia, se altera y el brusco estirón que se presenta está asociado con cambios hormonales, cognitivos y emocionales. Estas modificaciones crean necesidades nutricionales y alimenticias especiales e incrementadas. El aumento en los requerimientos de nutrientes, los vuelven vulnerables, y los cambios en los hábitos de alimentación a menudo se caracterizan por ser de manera desordenada con tendencia a saltarse comidas, especialmente el desayuno, e incluso en ocasiones el almuerzo, con un consumo elevado de comidas rápidas, bebidas azucaradas de alta densidad calórica, gran consumo de alimentos fritos, ricos en ácidos grasos saturados y trans y bajo contenido de nutrientes esenciales. Estos cambios en los estilos de vida si pueden incidir negativamente sobre la salud en la vida adulta. Las modificaciones durante la adolescencia crean necesidades nutricionales y alimenticias especiales e incrementadas.

Desde el punto de vista nutricional este periodo se distingue por dos etapas: de los 9 a 13 años (primera fase) y de los 14 a 18 (segunda fase). La alimentación del adolescente es de vital importancia para evitar problemas no solo nutricionales que pueden afectar a su crecimiento, mineralización del esqueleto y desarrollo, sino también a alteraciones en la vida adulta. Entre los objetivos de la alimentación durante la adolescencia se encuentran el permitir y mantener un crecimiento adecuado; determinar las necesidades adecuadas de nutrientes, teniendo en cuenta la velocidad de crecimiento y los cambios en la composición corporal, y es-

tablecer hábitos alimentarios saludables que permitan prevenir o controlar los problemas de salud, evitando las enfermedades crónicas no transmisibles en la vida adulta.

Es de vital importancia tener en cuenta las necesidades específicas de cada uno de los macro y micronutrientes para la elaboración de un plan de alimentación y efectuar recomendaciones adecuadas en este grupo de edad para prevenir enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la alimentación durante la vida adulta.

Se ha considerado que en la población mundial, alrededor de 1.200 millones de individuos que corresponden al 20% del total de la población se encuentran en rangos de edad entre 10 y 19 años, por lo que la alimentación del adolescente de manera adecuada es de vital importancia para evitar problemas no solo nutricionales que afectarían su crecimiento, mineralización del esqueleto y desarrollo, sino también alteraciones en la vida adulta (Bueno M et al, 2000; Rodríguez G et al, 2000; Casas J et al, 2001). La nutrición en este periodo es considerada con una doble función porque no solo proporciona los nutrientes esenciales para poder suministrar la energía necesaria y formar estructuras en el organismo sino que además interactúa con una serie de hormonas como la del crecimiento (GH) y gonadotropinas.

Es evidente que un aporte insuficiente de las necesidades de nutrientes disminuye o inhibe la secreción hormonal impidiendo o retrasando la aparición del desarrollo puberal y condicionando una menor ganancia en talla y maduración ósea en esa época (Ebrí Torné B y Ebrí Verde MI, 2015). En lo que se refiere a la masa ósea, existen diferencias en la pubertad y se observan alteraciones según sexo, al parecer por la existencia de un periodo de tiempo más prolongado en el hombre del proceso madurativo, con mayor ganancia del tamaño del hueso y la cortical. Estos cambios en la composición corporal inciden en las mayores necesidades de algunos nutrientes en la adolescencia. Por ello, todo niño y adolescente debe tener acceso a los diferentes programas de alimentación y nutrición que garanticen su adecuado crecimiento y desarrollo. (Ballariaga A et al, 2001; Colic I et al, 2003; Petinato AA, 2006; Mataix J et al, 2007). A estos efectos, son pocos los estudios de requerimientos de nutrientes en el adolescente y las recomendaciones que existen han tomado como base las de niños y adultos. En los adolescentes las necesidades de nutrientes se indican generalmente teniendo en cuenta la edad cronológica, no coincidiendo ésta en muchos casos con la edad biológica (ósea) que es la más importante. La dificultad en determinar la edad biológica ha favorecido el que se utilicen tablas de ingesta que tienen unos márgenes de seguridad lo suficientemente amplios para cubrir las necesidades individuales de la gran mayoría de los adolescentes, pero es necesario seguir prestando especial atención a los que maduran muy lentamente o muy tardíamente. Conocer los requerimientos nutricionales en la adolescencia lleva consigo elegir unos alimentos que garanticen una dieta suficiente energética, rica en nutrientes esenciales. Organizar y estructurar adecuadamente las comidas a lo largo del día es importante. Así mismo lo es, conocer aquellas situaciones que pueden afectar a los adolescentes y en las que se debe llevar a cabo alguna modificación de la dieta, ya que todos los niños y adolescentes deben propender por una alimentación saludable que garantice un estado de salud óptimo.

Los objetivos de la alimentación durante la adolescencia tienen que ser prioritarios en permitir y mantener un crecimiento adecuado. Es preciso detallar y determinar adecuadamente las necesidades de nutrientes, teniendo en cuenta la velocidad de crecimiento y los cambios en la composición corporal. Además, hay que establecer hábitos alimentarios saludables que permitan prevenir o controlar los problemas de salud de esta crítica época, para evitar las enfermedades crónicas no transmisibles en la vida adulta. **Se ha considerado que el desayuno es una necesidad fisiológica y un hábito saludable y es la mejor forma de empezar el día. Otros objetivos son: Alcanzar y mantener un peso saludable; determinar el aumento en los requerimientos de aquellos nutrientes implicados en la síntesis tisular, como proteínas, hierro, calcio y otros; suministrar un plan de alimentación variado y suficiente para las necesidades individuales del joven; definir un plan de actividad física individualizado; determinar un horario establecido de consumo de comidas y meriendas de manera ordenada** (Sarria A et al, 2003; Mataix J et al, 2007).

Las necesidades de energía son iguales en ambos sexos hasta el periodo de la pubertad en el que se establecen diferencias. Las recomendaciones energéticas en este grupo de edad son superiores a los de cualquier edad y asumen rangos amplios, teniéndose que hacer ajustes individuales de acuerdo al peso corporal, actividad física, la velocidad de crecimiento. Para determinar las cantidades de calorías en este grupo de edad debe tenerse en cuenta factores como el metabolismo basal, la actividad física, la termogénesis de los alimentos, la velocidad

de crecimiento y composición corporal. El metabolismo basal corresponde al gasto energético que necesita el organismo para el mantenimiento de las funciones fisiológicas esenciales. Constituye la fracción más importante del gasto energético total, pudiendo llegar a representar hasta un 60-70% del mismo (Ballariaga A et al, 2001; Casas J et al, 2001).

Generalmente el consumo de proteínas en adolescentes es mayor que las recomendaciones establecidas; especialmente el grupo de los que van a los gimnasios y son formulados con bebidas ricas en proteínas por lo que es importante recordar que el consumo excesivo no se almacena en el organismo como tal y que puede convertirse a carbohidratos y grasas a través de la vía gluconeogénica. La cantidad de proteínas a suministrar en el plan de alimentación debe ser alrededor de manera individual y corresponde alrededor del 10 a un 15% máximo de las calorías totales y en el consumo diario, debiéndose tener en cuenta un aporte que sea por lo menos un 60% de alto valor biológico.

La cantidad de grasas en esta etapa debe ser entre el 25 y no más del 30% de las calorías totales. Es muy importante el origen o la fuente. Las saturadas, que se encuentran en alimentos de origen animal como carnes de todo tipo, lácteos, y en vegetales como margarinas, aceite de coco y de palma, deben disminuirse y su ingesta no debe ser superior al 10% del porcentaje total de grasas. Se deben preferir las grasas insaturadas como aceite de oliva, de canola, de girasol o de maíz aunque es importante recordar que las grasas aunque por ser de origen vegetal poseen un contenido cero de colesterol son las que más calorías proporcionan al cuerpo (9 calorías por gramo de alimento).

Es importante el consumo de ácidos grasos esenciales monoinsaturados (ácido oleico) en el caso de almendras y cacahuètes y en grasas poli-insaturadas (nueces) que se caracterizan por su contenido de vitaminas, en especial vitamina E y polifenoles, sustancias antioxidantes que dificultan la formación de trombos en las arterias. Se debe evitar el consumo de ácidos grasos trans presentes en margarinas, chocolates, helados con crema, productos de pastelería y otros. Se recomienda potenciar el consumo de pescado ya que además de aportar proteínas de alto valor biológico, presentan una gran concentración de ácidos grasos poli-insaturados omega-3, que dificultan la formación de placas de ateroma en las arterias.

Los carbohidratos (CHO) deben constituir alrededor del 55 al 65% de las calorías totales, prefiriendo el uso de CHO complejos e integrales por su mayor contenido de fibra aunque es importante tener en cuenta que su contenido calórico es igual a los no integrales. No se tiene establecido el consumo de fibra en la dieta pero se considera adecuadas las cantidades de una dieta normal entre 15 y 20 gramos de fibra. Se debe evitar el consumo en exceso de CHO simples y bebidas azucaradas y que estos no deben ser más del 10% del contenido total de CHO (Torun B et al, 1996). Para los adolescentes en términos generales se recomiendan, especialmente, las vitaminas que de una u otra forma se relacionan con la síntesis de proteínas, el crecimiento y el desarrollo.

Se pueden presentar deficiencias de algunas vitaminas que no son suficientes para generar una sintomatología clínica pero que pueden ser causas de alteraciones subclínicas sin manifestaciones evidentes que pueden conducir a trastornos como menor rendimiento intelectual, resistencia disminuida a las infecciones, insomnio, irritabilidad, por lo que es importante suplir las deficiencias de todas las vitaminas. Algunas del tipo hidrosolubles como Riboflavina, Niacina, y Tiamina se encuentran incrementadas al igual que las necesidades de los CHO. Son elevadas también las cantidades de vitamina B12 en la dieta de estos jóvenes, indispensables para la síntesis de ADN y RNA y para el metabolismo proteico. El ácido fólico quien juega un papel importante en la síntesis de ADN y en el periodo de crecimiento rápido, debe tener un aporte suficiente. El déficit de folatos es común en la población de adolescentes, especialmente con la disminución en la ingesta de alimentos ricos en este micronutriente como hígado, y verduras foliáceas, además es lábil al calor y al almacenamiento lo que puede ocasionar pérdidas previas al consumo en la dieta diaria, aspectos a tener en cuenta. La vitamina B6 por su papel importante en la síntesis de proteínas y aminoácidos es importante en periodos de crecimiento rápido, como cofactor y para proporcionar fosfato de piridoxal plasmático que es esencial para catabolizar el exceso de aminoácidos. Estudios han encontrado en niñas adolescentes ingestas inferiores a dos terceras partes de lo recomendado con déficit real. Al añadir piridoxina a la dieta mejora la actividad de la enzima eritrocitaria alanina transferasa. Se requieren además en esta etapa cantidades elevadas de vitamina D y calcio para favorecer el rápido crecimiento óseo. Consumos elevados de vitamina C, A y E se requieren para mantener la normalidad estructural y funcional de las nuevas células.

La fuente principal de vitaminas son las frutas y verduras, por lo que es importante que se favorezca el consumo de estas enteras y no en jugos para garantizar tanto el consumo de fibra como de las vitaminas, ya que el proceso de cocción de algunas frutas y verduras puede hacer que se pierdan especialmente las de contenido hidrosoluble. Entre los minerales más importantes en el período de la adolescencia, siendo frecuente sus deficiencias dentro de la alimentación diaria, se encuentran el calcio, hierro y zinc. (Bueno M et al, 2000; Mataix J et al, 2007).

Aproximadamente el 99% del calcio corporal se encuentra en el esqueleto y el 1% en forma ionizada cumpliendo funciones no estructurales. Dado el crecimiento puberal y el proceso de calcificación que ocurre, es uno de los minerales más importantes que se necesitan en esta época. Sus necesidades se incrementan alrededor de 1.200 a 1.300 mg/día. Estas cifras son necesarias por las pérdidas obligatorias de 200 a 250 mgs por día con una absorción del 30 al 40%, debiéndose tener en cuenta una acreción de calcio durante el periodo del crecimiento de alrededor unos 140 mgs por día, y alcanzar en el período puberal valores de hasta de 400 a 500 mgs por día, para llegar a la ingesta recomendada inicialmente (Colic I et al, 2003). La OMS recomienda valores entre 600 y 700 mgs por día a la edad de 11 a 15 años y de 500 a 600 mgs por día en rangos de 16 a 19 años considerando elevadas las cifras anteriores. Estas diferencias se han intentado justificar en el sentido de que los requerimientos de calcio dependen de varios factores como la actividad física, radiación solar... La disponibilidad de calcio es diferente dependiendo del alimento del que proceda siendo los más adecuados la leche y todos sus derivados para alcanzar estas cifras. **La vitamina D, la lactosa y las proteínas facilitan su absorción mientras que la fibra, la cafeína y el azúcar la dificultan.** Los adolescentes sustituyen con frecuencia los alimentos ricos en calcio como la leche por bebidas no alcohólicas como los refrescos y el queso por carnes frías por lo que es importante hacerles énfasis en el consumo de estos alimentos por sus necesidades incrementadas. **En esta etapa, además es necesario que realicen ejercicio físico de forma habitual junto a una dieta equilibrada que aporte los requerimientos necesarios de calcio y vitamina D, con el objetivo de que aumente su densidad ósea, y para que en las niñas, después de su vida adulta, en la época menopáusica no se presenten problemas de osteoporosis.** (Colic I et al, 2003).

Hay situaciones que se deben tener en cuenta con relación a los niveles de calcio en el individuo como:

- a) Ingesta excesiva de proteínas, que puede producir indirectamente un menor aporte de calcio ya que aumenta la excreción urinaria del mismo por cambios en la reabsorción tubular del mineral, siendo este efecto mayor que el aumento leve en la absorción de calcio por las proteínas de la dieta.
- b) Actividad física o deportiva intensa, que puede aumentar las pérdidas de calcio ya que las recomendaciones establecidas se basan en una moderada actividad física.
- c) Los adolescentes que tiene una actividad aumentada por danzas, deportes y otros, se constituyen en grupos de riesgo y es más grave en los deportistas que consumen suplementos proteicos o de aminoácidos en cantidades elevadas con el objetivo de conseguir una mayor masa muscular.
- d) Disminución en la ingesta de alimentos como ocurre en la anorexia y bulimia nerviosa o regímenes de dietas carenciales.
- e) Enfermedades digestivas y síndromes de mala absorción donde se reduce la absorción del mineral.
- f) Aumento excesivo de los requerimientos nutricionales como ocurre con el adolescente, la embarazada y otras alteraciones en que se requiera de este aumento.

Estas situaciones especiales requieren de intervenciones adecuadas en el momento oportuno para contribuir a la disminución de la problemática.

Los adolescentes demandan una mayor ingesta de hierro por la mayor cantidad de hemoglobina debido a la expansión del volumen de sangre, de mioglobina por el aumento de la masa muscular, de otras enzimas por el crecimiento en general y en las mujeres por la menarquía. **Existe un riesgo de anemia ferropénica especialmente en mujeres por los inadecuados hábitos alimentarios característicos de la etapa.** Se recomienda el consumo de hierro Hem proveniente de fuentes de origen animal para una mejor absorción y que se encuentra en alimentos como carnes, vísceras y huevos. Son fuentes de hierro no Hem con una menor utilización las leguminosas, soya y alimentos fortificados con hierro. Los alimentos ricos en vitamina C mejoran la utilización del mismo.

Las necesidades de zinc son importantes por el gran número de enzimas implicadas en la expresión genética que justifica su importancia en los procesos de crecimiento y maduración, y así mismo explica el efecto inmediato de su deficiencia sobre el crecimiento y reparación tisular. La deficiencia de zinc se da especialmente por la ingesta insuficiente en los alimentos o la biodisponibilidad de los mismos y se manifiesta por pérdida de peso, infecciones interrecurrentes, retraso en el crecimiento, disminución del apetito y otros síntomas.

Un adecuado aporte exige una alimentación balanceada especialmente de proteínas de origen animal. Como fuente principal se encuentran los pescados, mariscos, carnes, hígado, huevos, mientras que el contenido en vegetales como los cereales complejos y las legumbres constituyen una fuente en menor cantidad, además la fibra actúa dificultando su absorción. Esta es una de las causas por las que los adolescentes que siguen dietas vegetarianas están expuestos a una deficiencia del mineral. Los hábitos alimentarios en esta etapa están influenciados por diversos factores que influyen en ello como la insatisfacción de los adolescentes por su propia imagen, la búsqueda de la propia identificación, el deseo de aceptación por los amigos y compañeros, la necesidad de asumir los estilos de vida de sus compañeros, amigos y la sociedad en la que se desarrollan, seguimiento de dietas nutricionalmente inadecuadas como dietas hipocalóricas sin una planificación adecuada. Todo ello influye en las industrias alimenticias y en los medios de comunicación. En este grupo de edad, también es frecuente el consumo de refrigerios, helados, productos de pastelería con bajo contenido de micronutrientes que impiden una ingesta adecuada de las recomendaciones saludables (Murphy JM et al, 1998; Gleason P et al, 2002). Una ingesta elevada de comidas y productos de preparación rápida lleva consigo un consumo elevado de calorías, grasas saturadas y sodio con unos niveles bajos de fibra, vitamina A y C, calcio y hierro. **Un consumo elevado de alcohol, como se viene produciendo en los jóvenes puede alterar la absorción de muchos nutrientes como la vitamina B1, ácido fólico y la vitamina C (Cavadini C et al, 2000).** El hábito de fumar en los adolescentes tiene repercusiones nutricionales ya que se altera el metabolismo de la vitamina C por un aumento de su catabolismo y de los folatos, aumentando sus necesidades. Son conocidos los problemas de anorexia y bulimia nerviosa en adolescentes, especialmente en mujeres, aunque se ha aumentado también en los hombres. Otros problemas como la anorexia del deportista y la obesidad también se presentan en esta época. Deben de abordarse todos estos factores de una manera adecuada y oportuna para evitar mayores complicaciones en la vida adulta (Work Group for classification of Eating Disorders in Child and Adolescent, 2007).

Los problemas de salud más importantes, relacionados con la nutrición y el estilo de vida a los que se enfrentan los adolescentes con un alarmante incremento, son el sobrepeso, la obesidad, la anorexia nerviosa, bulimia, el sedentarismo y el inicio de diversos hábitos que condicionan la aparición de factores de riesgo en la vida adulta.

El periodo de la adolescencia lleva consigo unos requerimientos nutricionales elevados y que pueden además aumentar como en el caso frecuente de la adolescente embarazada y en los casos de actividad intensa, como los atletas adolescentes y la práctica de deportes donde el aspecto externo y la figura son importantes, en los que además un bajo peso corporal favorece los resultados, como la gimnasia, patinaje artístico, montar a caballo, carreras y ballet. Del 15 al 60% de las mujeres atletas tiene desórdenes de la alimentación, lo cual puede conducir a problemas de salud individual, considerando además que la amenorrea y osteoporosis prematura son problemas habituales en este grupo (Michna H et al, 1987).

Se ha evidenciado que el grupo de edad con prevalencia más elevada en cuanto a insatisfacción de su estado nutricional son los adolescentes. Se ha reportado además que el consumo de calcio, vitamina A, vitamina C y hierro está por debajo de las recomendaciones. Una disminución de la ingesta energética dificulta la creación de dietas que contengan adecuadas cantidades de macro y micronutrientes. **En ocasiones el consumo de calorías excesivo puede llevar a la acumulación de depósitos de grasa que favorecen la aparición del sobrepeso y la obesidad que es uno de los problemas más frecuentes en este periodo.**

El consumo de proteínas, como de energía, se debe correlacionar más con el patrón de crecimiento que con la edad cronológica y se ha establecido que la gran mayoría de los jóvenes a esta edad tienen una ingesta aumentada de proteínas especialmente de origen animal acompañada de grasas saturadas. Las necesidades de calcio aumentan durante la pubertad y adolescencia debido al acelerado crecimiento muscular y óseo. En esta época se observa una disminución en el consumo de este micronutriente en un gran número de estos

jóvenes por las preferencias de éstos por bebidas gaseosas, bebidas azucaradas, café y otras. Las necesidades de hierro, en ambos sexos, aumentan para mantener el rápido aumento de la masa muscular y la de hemoglobina, en las jóvenes hay que agregar las necesidades derivadas de las pérdidas menstruales. El zinc es esencial para el crecimiento y la maduración sexual y se ha observado que es uno de los micronutrientes que menos se consume en esta etapa, lo cual puede motivar un retraso en el crecimiento de los adolescentes con este déficit. En un estudio publicado en un grupo de niños con enfermedad renal crónica aunque no todos eran adolescentes, el porcentaje de adecuación para consumo de zinc fue solo del 67%. (Herrera A et al, 2009).

Las causas de los problemas nutricionales en los adolescentes pueden agruparse en tres grandes grupos y sobre los cuales hay que trabajar para mejorar los patrones alimentarios de los adolescentes: el primero incluye los hábitos alimentarios no convencionales de alimentación con una irregularidad en el patrón de las comidas; el segundo, los trastornos de la conducta alimentaria que pueden aparecer con mayor incidencia y el tercer elemento son los elevados requerimientos nutricionales.

La ausencia del desayuno o nutricionalmente pobre es frecuente. La omisión es muy variable especialmente en las jóvenes que maduran precozmente y en aquellas con mal estado nutricional anterior al embarazo. **Las adolescentes embarazadas suelen consumir snacks de poca calidad, se interesan y preocupan por la ganancia de peso, la figura y por tanto, las deficiencias de micronutrientes como calcio, vitaminas A y C, folatos, de hierro y de zinc, son muy frecuentemente detectadas en sus dietas, con efectos perjudiciales sobre el feto. Es necesario aportar estos suplementos vitamínicos y de minerales para estas adolescentes.**

Las adolescentes mujeres, que realizan dietas de tipo restrictivo con consumos disminuidos de los nutrientes pero sin ningún balance de los nutrientes, saltándose comidas para mantener o disminuir peso y con aumento considerable de la actividad física, pueden desembocar en una anorexia patológica o en la obesidad. Los desórdenes alimenticios subclínicos son más variados y frecuentes en estas jóvenes (Work Group for classification of Eating Disorders in Child and Adolescent, 2007).

La práctica adecuada de una actividad física adecuada es primordial en esta etapa, con preferencias del ejercicio de tipo aeróbico como andar, marchar, ciclismo, natación... Los beneficios son evidentes, como el mantenimiento del peso corporal, una síntesis proteica y formación ósea adecuada, un buen perfil lipídico y una actitud mental positiva de autoestima. Se aconseja el énfasis en la actividad física especialmente en adolescentes con sobrepeso u obesidad donde el problema deriva frecuentemente del sedentarismo. Debe cuidarse de no administrar a los adolescentes que practican actividad física productos con pretendidas propiedades ergogénicas para aumentar el rendimiento deportivo ya que en la mayoría de las ocasiones solo poseen un efecto y en ocasiones pueden generar efectos secundarios como ocurre con el uso indiscriminado de aminoácidos que alteran su perfil en sangre, como la carnitina, creatina... Debe evitarse también el uso de productos como los esteroides ya que pueden actuar sobre el crecimiento si se administran antes de alcanzar la madurez ósea (Gotmaker SI et al, 1999).

Es importante que pueda realizarse una intervención y seguimiento nutricional adecuado y oportuno ya que una ingesta apropiada de energía y nutrientes puede evitar o disminuir diferentes alteraciones tales como: retardo o atrofia en el crecimiento, peso bajo para la talla, retardo en la pubertad, disminución de la densidad de la masa ósea y riesgos mayores de osteoporosis. **Se ha evidenciado que solamente el 20% de las mujeres y la mitad de los hombres en edades entre 9 y 19 años tiene un consumo adecuado de calcio.** (Colic I et al, 2003).

Todo niño y adolescente independiente de la edad, género, estado socioeconómico, raza, lengua o su estado de salud debería tener acceso a los diferentes programas de alimentación y nutrición que garanticen un adecuado crecimiento y desarrollo físico, social y emocional.

A estos efectos, diversas recomendaciones han sido pautadas en diferentes guías: Determinar un horario establecido de consumo de comidas y meriendas de manera ordenada, sabiendo elegir los alimentos que garantizan una dieta suficiente en macro y micronutrientes, organizando y estructurando las comidas a lo largo del día, conociendo aquellas situaciones que pueden afectar a los adolescentes y en las que se debe llevar a cabo alguna modificación especial de la dieta y recordando que el plan de alimentación debe ser individualizado a las necesidades específicas de cada joven, sin olvidar los hábitos alimenticios de cada uno y

teniendo en cuenta los recursos disponibles para la elaboración de dicho plan, **sin olvidar que el verdadero plan de nutrición es el que se consume y no el que se calcula.**

Las recomendaciones energéticas en este grupo de edad son superiores a los de cualquier edad y la cantidad a suministrar debe asegurar un aporte calórico suficiente, de acuerdo con la edad biológica y la actividad física, que permitan el crecimiento adecuado y mantengan un peso saludable, evitando sobrecargas calóricas en los casos de maduración lenta.

La distribución calórica de la ingesta debe mantener una proporción correcta con un consumo de proteínas en las que se debe considerar la situación biológica y no la cronológica. La ingesta de proteínas se puede recomendar teniendo en cuenta las diferentes tablas utilizadas para ello, y averiguar en función de la talla, las que deben ser formuladas y calculadas por el profesional experto teniendo en cuenta las necesidades reales, no llegando a excesos ni a defectos menores de lo que le corresponde a cada individuo, procurando que por lo menos el 60% de proteínas sea de alto valor biológico **(Ver diapositiva nº 416).**

Los hidratos de carbono deben constituir alrededor del 55-65% de las calorías totales, debiéndose disminuir el consumo de azúcares simples, recordando que muchos alimentos los contienen: bebidas, jugos, mermeladas, galletas, helados, gaseosas, tortas y pasteles. Las grasas deben constituir un 25 a 30% de las calorías totales, teniendo en cuenta el origen o la fuente, disminuyendo las saturadas, que se encuentran en alimentos de origen animal.

En cuanto a vitaminas, se recomiendan, especialmente, las que de una u otra forma se relacionan con la síntesis proteica, el crecimiento y el desarrollo. Una dieta variada garantiza también un aporte adecuado de oligoelementos, con una ingesta de por lo menos 5 porciones de frutas frescas al día y dos de verduras de color verde o amarillo o mezclado.

Para cubrir las necesidades de minerales como el calcio, es necesario un aporte de leche o derivados en cantidad importantes, por lo menos dos porciones al día, teniendo en cuenta la cantidad de este mineral presente en los alimentos y la biodisponibilidad de cada alimento, recordando que se utiliza mejor el que se encuentra en fuentes de origen animal. Se pueden preferir alimentos de bajo contenido graso como leches descremadas o reemplazarla por yogurt o queso fresco tipo cuajada.

El consumo de hierro es esencial en esta etapa por sus múltiples funciones, ya que un consumo disminuido se ha relacionado con retardo en el desarrollo motor, déficit cognitivo, incremento en la prevalencia de desórdenes del comportamiento y mayores riesgos de infecciones. La ingesta de carnes, principalmente rojas, es una magnífica fuente de hierro de fácil absorción, mientras que en las verduras, hortalizas y cereales, la biodisponibilidad es mucho menor, aunque puede mejorarse por el consumo simultáneo de alimentos ricos en ácido ascórbico.

La diapositiva nº 417, analiza los cuatro tipos de Síndrome Premenstrual; SPM A, SPM D, SPM H, SPM C, según sean los síntomas predominantes, tanto emocionales como físicos: tensión nerviosa, irritabilidad, ansiedad, llanto, insomnio, síntomas de retención de líquidos, dolores de cabeza (cefaleas) palpitaciones, mareos... Recordemos que el SPM afecta al 70% de las mujeres en algún momento de su vida.

La diapositiva nº 418, cita los nutrientes necesarios para aliviar la sintomatología del Síndrome Premenstrual: Vitaminas B y Magnesio, para mejorar el estrés, la ansiedad: Magnesio, cromo y vitamina B, para mejorar el metabolismo de la glucosa e insulina (Un aumento de insulina favorece un aumento de los estrógenos libres); Vitamina B6 y magnesio para disminuir los síntomas de tipo emocional, mejorando el estado de ánimo y la irritabilidad; Magnesio para aliviar las cefaleas, tensión muscular y relajar la musculatura. Es un cofactor para la síntesis de prostaglandinas antiinflamatorias. Así mismo, el magnesio reduce la retención de líquidos que produce síntomas previos a la menstruación, de hinchazón de extremidades, abdominal, sensibilidad mamaria...

CAPÍTULO XXXIV

Recomendaciones Nutricionales en Diferentes Periodos de la Existencia Humana Requerimientos Calóricos: lactante, Infancia, adolescencia, madurez, síndrome premenstrual, embarazo, lactancia, menopausia, vejez, deporte-II

(Diapositivas nº 419 a 429)

Embarazo

La práctica moderada de Ejercicio físico es favorable.

Estado nutricional de la madre comprometido:

- Embarazo en mujeres de <16 años.
 - Situación económica de privación.
 - 3 o más embarazos en los 2 últimos años.
 - Dieta terapéutica previa y tratamiento de alguna enfermedad.
 - No llevar dieta equilibrada habitual.
 - Fumadora, alcohol o drogas.
 - Peso bajo al inicio del embarazo.
 - Ganancia de peso <907,2 g/mes.
 - Hto <33% o Hb<11 g.
- Embarazos múltiples.
 - Aportar 1 g proteínas/kg/día (madre adolescente: aumentar la cantidad).
 - Suplementos:30 mg hierro ferroso en 2º-3º trimestre (si anemia:60-120 mg).
 - Dar ácido fólico porque se duplican las necesidades. Si son fumadoras y consumidoras de alcohol o drogas, anticonceptivos orales o antiepilépticos, dar además suplemento de 400 microg antes de la gestación.
 - Aportar >3 raciones de pescado a la semana, para equilibrar la relación Omega3/6.
 - Ingerir 5 comidas diarias.
 - No comer carne cruda o poco hecha.
 - Condimentos suaves y aromáticos.
 - En las últimas 30 semanas no ganar más de 400 g de peso/semana.

(Ver diapositiva nº 419).

A lo largo de su vida, la mujer va pasando por distintas etapas y situaciones fisiológicas que cambian sus requerimientos nutricionales y energéticos. En función del género, los adolescentes comienzan a diferenciarse en el patrón de crecimiento, composición corporal y maduración sexual, requiriendo en consecuencia diferentes necesidades nutricionales. En la mujer, se requiere un aporte de hierro superior al de los varones. **La gestación es un periodo de especial relevancia nutricional, ya que la mujer debe atender sus necesidades nutricionales, las del feto y las necesarias para la formación de las nuevas estructuras maternas implicadas en el mantenimiento del feto.** Por ello, la mujer embarazada necesita mayor cantidad de nutrientes y energía que la no gestante. Desde un punto de vista nutricional, la lactancia es otra

etapa especial para la mujer, ya que para producir leche materna los requerimientos nutricionales deben ser superiores a los de la etapa de gestación, pues será el único alimento que recibirá el bebé durante los primeros meses de vida. En esta etapa, la mujer debe seguir una alimentación adecuada y equilibrada, ya que el estado nutricional de la madre afectará a la composición de la leche que produce.

Con posterioridad, la mujer se encuentra con otra situación fisiológica distinta denominada menopausia, que marca el inicio de la edad avanzada, etapa en las que vuelven a variar las necesidades nutricionales. Por todo ello, los expertos han establecido recomendaciones específicas para los distintos grupos de edad, actividad física y situaciones fisiológicas, como son entre otras, la gestación, lactancia y menopausia, que afectan al estilo de vida de la mujer y tienen como objetivo mantener un buen estado de salud.

Las carencias nutricionales antes de la gestación y durante la misma, podrían afectar tanto al estado de salud de la madre como al del niño, incluso después del parto. El estado de salud y nutricional de la mujer antes de la gestación, condiciona su propia fertilidad, el riesgo de sufrir un aborto o incluso que los hijos sufran alguna malformación. Así, la carencia de ácido fólico antes de la concepción y durante las primeras semanas de gestación, incrementa el riesgo de la aparición de espina bífida en los descendientes. Otras situaciones como un control excesivo de peso corporal, anorexia, obesidad, consumo de tabaco, café y alcohol, pueden afectar a la fertilidad. Además, la carencia de vitaminas A, C, D, E, B₁₂ o minerales como zinc, selenio, yodo, calcio y hierro, también pueden originar infertilidad.

Diversos estudios epidemiológicos demuestran que la carencia o exceso de ciertos nutrientes en la gestante, se asocian de forma evidente al desarrollo y crecimiento del feto, a tener un embarazo de riesgo y a una peor recuperación tras el parto. Durante la gestación, las necesidades nutricionales se incrementan para atender también las demandas energéticas dedicadas al desarrollo y crecimiento del feto y además, para la formación de los soportes maternos implicados en la gestación como son la placenta, el útero, las glándulas mamarias y la sangre. Además, la madre aumentará sus depósitos grasos para utilizarlos al final del embarazo, durante el parto y la lactancia. **Por otro lado, la gestante obesa presenta mayor riesgo de padecer hipertensión, diabetes gestacional, cesárea, peores índices neonatales, defectos en el tubo neural, parto prematuro y mayor dificultad en llevar a cabo la lactancia con éxito.**

Se considera que la mujer embarazada tiene un riesgo alto de malnutrición cuando:

No ingiere una dieta equilibrada. Lleva a cabo un embarazo múltiple. Consume tabaco, alcohol, y demás drogas. Presenta intolerancia a la lactosa. Su peso pregestacional está fuera del índice de masa corporal habitual-normal o aumenta de peso de forma muy rápida durante la gestación. Tiene bajos recursos económicos. Son adolescentes.

Estas mujeres deben ser monitorizadas necesariamente por profesionales sanitarios, para que lleven a cabo una dieta que cubra sus necesidades energéticas y nutricionales específicas, poder asegurar el crecimiento y desarrollo del feto y preparar al organismo para el parto, el postparto y la lactancia (Alimentación en la mujer. Etapa I. Gestación y Lactancia. Henufood 2007).

Irles Rocamora JA et al, 2003, efectuaron una encuesta dietética en gestantes sanas del Área Sanitaria de Valme (Sevilla) para valorar si las ingestas de nutrientes seguidas por estas mujeres se ajustaban a las raciones diarias recomendadas. Encontraron que la dieta era deficitaria en calcio, hierro, ácido fólico y fibra dietética, aunque excesiva en proteína animal y grasa.

En la gestación es imprescindible que la dieta de la mujer reúna todos los nutrientes necesarios para asegurar el crecimiento adecuado y óptimo desarrollo del feto que mantenga el estado de salud de ambos. Por ello, debe ser variada y equilibrada y debe incluir todos los alimentos propuestos en la pirámide nutricional, respetando el número de raciones diarias y su peso, para alcanzar el aporte adecuado de nutrientes. Así, la dieta de la madre debe garantizar ciertas reservas de nutrientes, que se utilizarán más tarde en la etapa de lactancia.

Para establecer los requerimientos energéticos durante la gestación, se deben tener en cuenta las necesidades nutricionales de la mujer antes de ella, para aumentar ciertos nutrientes a consecuencia del embarazo. **Durante la gestación, la mayoría de nutrientes deben incrementarse debido al aumento del gasto metabólico basal.** Puesto que cada nutriente cumple una determinada función en el crecimiento y desarrollo de los tejidos, los requerimientos de nutrientes varían en función de esas necesidades (Dapcich V et al, 2004).

Los requerimientos energéticos diarios de la gestante aumentan de 250 a 300 kcal, sobre todo en el segundo semestre de embarazo, aunque es importante personalizar dichos requerimientos en función de las necesidades específicas de la madre.

El aumento de los requerimientos energéticos basales en la gestación, se justifican por la formación de nuevos tejidos corporales, el crecimiento del útero, placenta y el feto, además del aumento del esfuerzo cardíaco materno. **La primera fase de la gestación se caracteriza por ser una etapa anabólica, donde las necesidades de energía del feto y la placenta están reducidas, y el metabolismo de la madre se dirige a la acumulación de reservas de grasa.** Conforme avanza la gestación, disminuye la cantidad de energía destinada a la unidad fetoplacentaria y la energía almacenada por la madre. **Esta segunda fase se caracteriza por ser más catabólica, donde las reservas de grasa acumuladas comienzan a movilizarse.**

Los hidratos de carbono deben suponer entre el 45 y 60% del valor calórico total de la dieta, aconsejando la ingesta de hidratos de carbono complejos y el incremento del consumo de fibra total a 28 g por día (EFSA Panel on Dietetic Products, 2010). Además de las pautas de ingesta de proteínas de referencia para la población general, **la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) aconseja una ingesta adicional de 1 g de proteína al día durante el primer trimestre de gestación, aumentando en el segundo trimestre a 9 g de proteína al día y en el tercer trimestre a unos 28 g de proteína al día.** Es aconsejable que estas proteínas sean de alto valor biológico (EFSA Panel on Dietetic Products, 2012).

La grasa ingerida por la dieta debe adaptarse a las cantidades recomendadas y suponer entre un 20% y 35% del valor calórico total.

Es importante destacar los ácidos grasos esenciales como el linoleico, alfa-linolénico, ácido araquidónico, eicosapentanoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA). La ingesta adecuada de estos ácidos grasos esenciales es primordial para el correcto desarrollo de la placenta y el feto y para que el embarazo llegue a término con éxito (EFSA Panel on Dietetic Products, 2010).

En general, los micronutrientes (vitaminas y minerales) tienen una importancia especial en la gestación, en parte por la función que desempeñan en la formación de los tejidos del feto y por lo que suponen para el futuro estado de salud del niño.

Se requiere un aporte extra de hierro de 0,9 mg al día, mediante la ingesta carnes, pescado y marisco, huevos, y en menor proporción de legumbres y cereales integrales. Es importante ingerir alimentos ricos en vitamina C, ya que mejoran la absorción del hierro que proviene de los alimentos vegetales. Este mineral se encuentra implicado en el aumento de los tejidos de la madre y el feto y también en la formación de los depósitos hepáticos fetales de este mineral.

En el tercer trimestre de embarazo es necesario un aporte adicional de calcio, ya que en esta etapa el feto necesita de 200 a 250 mg diarios de este mineral. Para conseguir esto, es aconsejable aumentar principalmente el consumo de leche y derivados lácteos.

Se debe evitar el déficit de yodo, ya que puede provocar daños en el feto afectando al sistema nervioso. La sal que se utilice para las preparaciones culinarias debe ser yodada. También son fuentes de yodo el pescado de origen marino, la carne, las verduras...

Los requerimientos de la mayoría de vitaminas hidrosolubles se encuentran aumentados, teniendo especial relevancia el ácido fólico, cuya ingesta se debe incrementar en 400 µg al día. Ingerir a este respecto, fruta, verduras con hojas de color verde oscuro, pan, cereales, avellanas, cacahuets... (Aranceta J, 2002).

Para evitar malformaciones en el feto, se debe aportar esta vitamina de 8 a 10 semanas antes de la concepción.

Los requerimientos de vitamina B6 también deben incrementarse durante la gestación, ya que está implicada en el correcto funcionamiento de las enzimas que se relacionan con el metabolismo proteico.

Se debe evitar el tabaco, alcohol, cafeína y la automedicación. Mantener una correcta hidratación y beber agua de manera regular. Realizar alguna actividad física moderada como andar, nadar y vigilar la exposición al sol, haciéndolo de manera prudente para la síntesis de vitamina D, utilizando la protección adecuada. También se puede practicar algún ejercicio específico pre-parto para fortalecer el suelo pélvico.

Problemas habituales en el embarazo relacionados con la nutrición

Durante los primeros meses de gestación, la mujer sufre una serie de adaptaciones hormonales que pueden generar náuseas y vómitos, que suelen desaparecer a partir de la segunda mitad de la gestación. También es frecuente la aparición de acidez o estreñimiento. Algunas recomendaciones dietéticas pueden mejorar estas molestias (Varela G, 2007):

- a) **Nauseas y vómitos:** Evitar las comidas copiosas, intentando que sean más ligeras y distribuidas en varias tomas a lo largo del día. Consumir preferentemente hidratos de carbono que faciliten la digestión como el pan tostado, cereales... Es aconsejable tomar algún alimento de este tipo antes de levantarse de la cama. Si no se toleran bien los alimentos sólidos, se puede optar por ingerir zumos o bebidas con azúcar, pero que no contengan gas. No es aconsejable tomar zumos muy ácidos ni beber agua en ayunas. Evitar la ingesta de líquidos en las comidas. No tomar bebidas excitantes como café o té. Disminuir el consumo de alimentos ricos en grasas y muy especiados. Se deben evitar los olores de ciertas preparaciones culinarias que no resulten agradables. Limitar los alimentos que no sean bien tolerados.
- b) **Pirosis o acidez.** Repartir los alimentos a lo largo del día, intentando reducir el volumen de los mismos. Evitar las comidas grasas e intentar comer despacio. Es aconsejable no irse a dormir justo antes de comer, evitando la ingesta de alimentos en las 2 a 3 horas previas. Tampoco es aconsejable realizar actividad física justo después de las comidas. Es aconsejable utilizar ropa cómoda que no oprima.
- c) **Estreñimiento:** Es importante incrementar la ingesta de líquidos. Las bebidas calientes (sopas, caldos, etc.) o a temperatura ambiente, mejoran la motilidad intestinal. Consumir preferentemente alimentos ricos en fibra (legumbres, cereales integrales, frutas, verduras...), siempre que se toleren bien. En el organismo, el aceite tiene una función lubricante, por lo que no se puede eliminar de la dieta de manera drástica. Practicar alguna actividad física moderada. Se aconseja no tomar laxantes.

Según una reciente investigación la dieta materna antes del embarazo podría afectar permanentemente a muchos aspectos de la salud durante toda la vida de sus hijos (Domínguez-Salas P et al, 2014). **Así, podría afectar permanentemente al funcionamiento de los genes de su hijo.** Los investigadores encontraron que los bebés concebidos durante la temporada de lluvias tuvieron tasas consistentemente más altas de grupos metilo presentes en los seis genes que estudiaron y que éstos estaban relacionados con diversos niveles de nutrientes en la sangre de la madre. En concreto, detectaron que fuertes asociaciones con dos compuestos en particular, homocisteína y cisteína, y el índice de masa corporal (IMC) de las madres tuvieron una influencia adicional. Utilizaron un "experimento de la naturaleza" único en la zona rural de Gambia, donde la dependencia de la población de los propios alimentos cultivados y un clima estacional marcan una gran diferencia en los patrones alimentarios de la población entre las estaciones lluviosas y seca. A través de un proceso de selección por el que se implicó a más de 2.000 mujeres, los investigadores reclutaron a mujeres embarazadas que concibieron en el pico de la temporada de lluvias (84 mujeres) y el pico de la estación seca (83 mujeres). **Midiendo las concentraciones de nutrientes en la sangre y más tarde analizando muestras de sangre y del folículo piloso de sus bebés de entre dos y ocho meses de edad, encontraron que la dieta de la madre antes de la concepción tuvo un efecto significativo sobre las propiedades del ADN de su hijo.** Aunque los genes de un niño se heredan directamente de sus padres, modificaciones epigenéticas en el ADN controlan cómo se expresan esos genes, implicando una de estas modificaciones al etiquetar regiones de genes con compuestos químicos llamados grupos metilo, resultando en un silenciamiento de los genes. La adición de estos compuestos requiere nutrientes clave, como ácido fólico, vitaminas B2, B6 y B12, colina y metionina. Los experimentos en animales ya habían demostrado que las influencias ambientales antes de la concepción podían conducir a cambios epigenéticos que afectaban a la descendencia, pero no se sabía si estos efectos también ocurrían en seres humanos (Waterland Robert A, Jirtle Randy L, 2003). **El objetivo final de los autores de este trabajo ha sido definir una dieta óptima para las madres que impida defectos en el proceso de metilación.** Prentice AM, uno de los autores de la investigación afirma que "La investigación nos está dando indicios de que la maquinaria de metilación puede ser interrumpida por las deficiencias de nutrientes y ello puede conducir a la enfermedad. El objetivo final es definir cuál puede ser la dieta óptima para las madres que impida que se generen defectos en el proceso de metilación. De hecho, ya se emplean suplementos de ácido fólico preconcepcional para prevenir los defectos en los embriones, pero ahora esta investigación apunta hacia la nece-

sidad de un **cóctel de nutrientes**, que pudieran provenir de la dieta o de suplementos alimenticios". Concluyen estos investigadores afirmando que **"estos resultados representan la primera demostración en humanos de que el bienestar nutricional de una madre en el momento de la concepción puede modificar cómo se desentrañaran los genes de su hijo, con un impacto de por vida"** (London School of Hygiene & Tropical Medicine, 2014).

Lactancia

- Requerimientos excepcionalmente altos (25% más que antes del embarazo).
- La ingesta del tipo de grasa se relaciona con la composición en ácidos grasos de la leche producida.
- Consumo de grasa recomendado con igual distribución que para prevenir la aterosclerosis: 1.200 mg calcio/día, 1 l de leche (Igual que en el embarazo).
- En vegetarianas: suplementos de Zn, Ca, vitaminas D y del grupo B.
- Aumentar la ingesta de alimentos proteicos.
- Aumentar líquidos.

(Ver diapositiva nº 420).

El retraso del crecimiento en los lactantes puede reflejarse en la falta de aumento de peso y en la falta de aumento de la talla. Tanto el retraso del crecimiento como un aumento excesivo del peso o la talla ("salto de percentiles") pueden contribuir a la incidencia posterior de enfermedades crónicas. También se ha descrito una asociación entre el retraso del crecimiento en la primera infancia (peso bajo al cumplir 1 año) y un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, con independencia del tamaño al nacer (Barker DJP et al, 1989; Eriksson JG et al, 2001). Se ha observado que la tensión arterial alcanza los valores más altos en los individuos con retraso del crecimiento fetal y con mayor aumento de peso en la lactancia (Walker SP et al, 2001). La baja estatura, reflejo de las privaciones socioeconómicas en la niñez (Gunnell DJ et al, 1998), también se asocia a un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y, hasta cierto punto, diabetes (Rich-Edwards JW et al, 1999; Aboderin I et al, 2002). El riesgo de accidente cerebrovascular y la mortalidad por distintos cánceres, como los de mama, útero y colon, aumenta cuando los niños más bajos de peso al nacer experimentan un crecimiento de peso acelerado tras el primer año (Eriksson JG et al, 2000; Must A et al, 1999).

Lactancia materna

Son cada vez más numerosas las pruebas de que, en los lactantes nacidos a término y en los prematuros, la lactancia materna se asocia a niveles de tensión arterial significativamente inferiores en la niñez (Wilson AC et al, 1998; Singhal A et al, 2001). También se ha comprobado que el consumo de fórmulas lácticas en lugar de leche materna durante la lactancia aumenta la tensión arterial diastólica y media en etapas posteriores de la vida (Singhal A et al, 2001). No obstante, los estudios con cohortes de más edad (Fall CHD et al, 1998) y el estudio holandés de la hambruna (Ravelli AC et al, 2000) no han identificado tales asociaciones. **Hay indicios cada vez más sólidos de que la duración de la lactancia materna exclusiva puede estar directamente relacionada con un menor riesgo de sufrir obesidad** (Kramer MS et al, 1981; Von Kries R et al, 1999; Von Kries R et al, 2000; Gillman MW et al, 2001), **si bien ello puede no manifestarse hasta etapas posteriores de la infancia** (Dietz WH et al, 2001). Parte de las discrepancias pueden explicarse por factores socioeconómicos y relacionados con la educación de la madre, que confunden los resultados.

La leche materna cubre todas las necesidades nutricionales del bebé y está adaptada a la situación fisiológica propia del recién nacido. Durante la etapa de la lactancia, las necesidades nutricionales maternas se ven incrementadas para suplir el esfuerzo metabólico derivado de la producción de leche materna. **El esfuerzo metabólico se dirige a la síntesis de grasas, proteínas y vitaminas que incluye la leche y que cubrirá los requerimientos nutricionales del niño** (Gómez G et al, 2004). La alimentación de la madre lactante es de gran importancia, dada la influencia que la ingesta de nutrientes tendrá sobre la calidad y cantidad de leche que se produce y sobre su propia salud. Una madre desnutrida producirá leche a costa de sus propias reservas, lo que le podría ocasionar un deterioro físico y de su estado de salud.

Por otra parte, parece ser que las mujeres con sobrepeso y obesidad previa a la gestación presentan niveles inferiores de prolactina en el postparto, con unos ratios más bajos en la iniciación y mantenimiento de la lactancia.

Así, es importante controlar el peso de la mujer antes y durante embarazo y tras el parto, y deben seguir las recomendaciones específicas para que la lactancia se lleve a cabo con éxito.

Los datos de la mayoría, aunque no de la totalidad, de los estudios observacionales de los niños nacidos a término han revelado generalmente un efecto adverso del consumo de leches maternizadas respecto a los otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (así como de hipertensión arterial), pero se dispone de poca información proveniente de ensayos clínicos con testigos (Roberts SB, 2001). No obstante, los datos actuales respaldan la idea de que la leche maternizada influye negativamente en los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares; esto concuerda con las observaciones de una mayor mortalidad entre las personas de edad que fueron alimentadas con leche maternizada cuando eran lactantes (Fall C, 1992; Wingard DL et al, 1994; Roberts SB, 2001). El riesgo de sufrir varias enfermedades crónicas en la niñez y la adolescencia como la diabetes de tipo 1, la enfermedad celíaca, algunos cánceres infantiles y trastornos intestinales inflamatorios, también se ha asociado a la alimentación del lactante con sucedáneos de la leche materna y con una lactancia materna breve (Davis MK, 2001).

Ha despertado gran interés el posible efecto de los alimentos con alto contenido de colesterol en las primeras etapas de la vida (Reiser RB et al, 1979). Estos autores lanzaron la hipótesis de que una alimentación rica en colesterol al comienzo de la vida podría servir para regular el metabolismo del colesterol y las lipoproteínas en etapas posteriores de la vida. Son escasos los datos obtenidos en estudios con animales en apoyo de esa hipótesis, pero la idea de una posible impronta metabólica inspiró varios estudios retrospectivos y prospectivos en los que se procedió a comparar el metabolismo del colesterol y las lipoproteínas en lactantes alimentados con leche materna y en otros alimentados con leche maternizada. **Estudios realizados con ratas lactantes llevaron a pensar que la presencia de colesterol consumido al comienzo de la vida induciría un modelo metabólico para las lipoproteínas y el colesterol plasmático que podría ser beneficioso en etapas posteriores de la vida.** Sin embargo, los resultados del estudio efectuado por Mott, Lewis y McGill (Mott GE et al, 1991) con distintas dietas en babuinos lactantes contradijeron esos efectos beneficiosos. Se señaló que el aumento de lesiones ateroscleróticas asociado al incremento del colesterol total plasmático estaba relacionado con un mayor contenido de colesterol en los alimentos consumidos en las primeras etapas de la vida. Esta hipótesis no se ha visto corroborada por ningún dato sobre la morbilidad y la mortalidad humanas a largo plazo.

Los estudios a corto plazo realizados en el ser humano han adolecido de la confusión inducida por la diversidad de regímenes de destete con alimentos sólidos, así como por la distinta composición de ácidos grasos de las primeras dietas. Ahora se sabe que estos últimos influyen en el tipo de lipoproteínas circulantes que transportan el colesterol (Van Biervliet JP et al, 1981). **El colesterol total medio en plasma a la edad de 4 meses en los lactantes alimentados con leche materna alcanzó o superó los 180 mg/dl, mientras que los valores del colesterol en los lactantes alimentados con leche maternizada tendieron a permanecer por debajo de los 150 mg/dl.** En un estudio realizado por Carlson, DeVoe y Barness (Carlson SE et al, 1982), los lactantes que recibían predominantemente una mezcla de aceite enriquecida con ácido linoleico presentaban una concentración media de colesterol de aproximadamente 110 mg/dl. Otro grupo de lactantes incluidos en ese estudio que recibían predominantemente ácido oleico tenían una concentración media de colesterol de 133 mg/dl. **Es más, los lactantes alimentados con leche materna y con preparaciones enriquecidas con ácido oleico tenían mayores concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de apoproteínas A-I y A-II que el grupo que recibía predominantemente aceite enriquecido con ácido linoleico.** La relación entre el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) más el colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y el colesterol-HDL alcanzó los valores más bajos en los lactantes sometidos a la fórmula láctica en la que predominaba el ácido oleico. Empleando una leche maternizada similar en la que predominaba el ácido oleico, Darmady, Fosbrooke y Lloyd (Darmady JM, 1972) informaron de un valor medio de 149 mg/dl a la edad de 4 meses, en comparación con 196 mg/dl en un grupo paralelo alimentado al pecho. La mayoría de esos lactantes recibieron luego una dieta mixta no controlada y leche de vaca, sin que se observaran claras diferencias en los niveles de colesterol plasmático a los 12 meses, independientemente del tipo de alimentación temprana recibida. **Un estudio controlado más reciente (Mize C et al, 1995) indica que los ácidos grasos específicos consumidos influyen de forma destacada en el colesterol total y el colesterol-LDL. No se ha demostrado que el co-**

lesterol alimentario alto asociado a la lactancia materna exclusiva durante los 4 primeros meses de vida tenga efectos adversos. Las mediciones de las concentraciones séricas de lipoproteínas y la actividad de los receptores de las LDL en lactantes indican que es el contenido de ácidos grasos y no el colesterol de la dieta lo que regula la homeostasis del colesterol. La síntesis de colesterol endógeno en el lactante parece estar regulada de forma parecida a la observada en el adulto (Mize C et al, 1990; Mensink RP et al, 1992).

Cambios fisiológicos durante la lactancia (Alimentación en la mujer. Etapa I. Gestación y Lactancia. Henufood 2007):

Tras el parto, la mayoría de los cambios fisiológicos que producen durante el embarazo vuelven a la situación previa al mismo: Se produce una pérdida del peso tras la expulsión del feto, la pérdida del líquido amniótico y la placenta (Martínez García C et al, 2007). Aumentan los niveles de prolactina y disminuye la progesterona y estrógenos durante la lactancia. Se inicia la secreción láctica a partir de las 48 h y por ello aumentan los requerimientos nutricionales. La neurohipófisis libera oxitocina, hormona responsable de la eyección de la leche cuando el bebé succiona. Se pierden líquidos extracelulares, que se habían retenido durante la gestación. El volumen de la sangre recupera el estado previo a la gestación. Se movilizan los depósitos de grasa que se utilizan para la producción de leche. La lactancia facilita que el útero recupere su tamaño y forma original, ayudando además a recuperar el peso corporal. **En esta etapa no se recomienda llevar a cabo dietas hipocalóricas, ya que puede producirse un déficit de nutrientes y afectar a la calidad de la leche materna, con ciertas repercusiones sobre la salud de la madre y del bebé** (Florido J et al, 2010). **Algunos estudios científicos sugieren que la lactancia materna reduce el riesgo de padecer cáncer de ovarios y de mama antes de la menopausia.**

Requerimientos y recomendaciones nutricionales en la lactancia (Santiago S et al, 2007). En la lactancia, al igual que ocurre en la gestación, para alcanzar el aporte adecuado de nutrientes es fundamental que la dieta de la mujer sea variada y equilibrada, incluyendo todos los alimentos de la pirámide nutricional y respetando el número de raciones y el peso. Si la dieta no es equilibrada ni variada, habrá un déficit de nutrientes, y ello va a repercutir en la calidad de la leche materna y por tanto en el correcto desarrollo del niño. Además, la desnutrición también afecta a algunas reservas de nutrientes, pudiendo afectar al estado de salud de la madre. Los requerimientos nutricionales durante la lactancia son más elevados que en la gestación. El aumento de estas necesidades de energía se debe al volumen y valor energético de la leche producida, ya que la secreción de 800 ml de leche al día tiene un valor energético aproximado de 550 kcal. Los déficits nutricionales durante la lactancia, pueden afectar a la producción de leche materna y en menor medida a su calidad, ya que la composición de la leche depende de las reservas de la madre. Por ello, **es importante que la madre mantenga un estado de nutrición óptimo para evitar un estado de desnutrición. En el período de lactancia, los requerimientos energéticos diarios se incrementan en 500 kcal aproximadamente, aunque es importante establecer los requerimientos en función de las necesidades específicas de cada madre. Para cubrir estas necesidades, la mujer necesita incrementar la cantidad de alimentos sólidos y líquidos en la dieta. De esta manera se asegura que la producción de leche ofrezca la calidad y cantidad que el niño necesita para satisfacer sus necesidades. Hay que tener en cuenta que para el mantenimiento de la lactancia, la necesidad de energía es proporcional a la dosis de leche generada. Aproximadamente, se necesitan ingerir unas 85 kcal/100 g de leche que produce la madre.** Para garantizar una correcta producción de la leche, se debe asegurar un aporte diario extra de 700 mg de calcio, que equivale a 4 a 6 raciones de lácteos.

Durante la lactancia, las pérdidas de los depósitos grasos que se producen en la mujer, facilitan que se recupere el peso inicial previo a la gestación. **Los hidratos de carbono al igual que ocurre en la gestación, deben suponer entre el 45 y el 60% del valor calórico total de la dieta. Es aconsejable incrementar el consumo de fibra total a 29 g por día.** Además de las pautas de ingesta de proteínas de referencia para la población general, la EFSA aconseja una ingesta adicional de 19 g de proteína al día durante primeros los seis meses de lactancia y a partir de los seis meses, aumentar en unos 13 g de proteína por día. Es aconsejable que estas proteínas sean de alto valor biológico (EFSA, 2012). **La grasa ingerida por la dieta debe adaptarse a las cantidades recomendadas para mujeres lactantes y suponer entre un 20% y 35% del valor calórico total.** Las ingestas recomendadas son semejantes a las indicadas para mujeres gestantes, así como los valores de referencia para los ácidos grasos esenciales.

En el período de lactancia, los micronutrientes son también de especial relevancia en la dieta de la madre. Deben de incrementarse la ingesta de vitaminas liposolubles (A y E) con

respecto a la mujer gestante. La mayoría de las vitaminas hidrosolubles presentan un aumento de sus necesidades, especialmente la B2, B6, C y la A. este respecto, es recomendable el consumo de alimentos ricos en vitaminas hidrosolubles (frutas, verduras...), para que la leche incluya estas sustancias en su composición nutricional. Los requerimientos de ácido fólico también se encuentran incrementados, asegurándose así que el lactante reciba los aportes adecuados de folato a través de la leche materna. Se debe incrementar la ingesta de líquidos para la producción de leche. Se debe evitar el tabaco, alcohol, cafeína y la automedicación.

Hay alimentos que modifiquen el sabor o el color de la leche materna. Entre ellos se encuentran las cebollas, pimientos, espárragos, alcachofas, nabos, apio, puerro, ajo, coles, legumbres... Es importante controlar la reacción del bebé ante estas modificaciones de sabor, aunque no es necesario eliminar dichos alimentos si el bebé los acepta bien. **Es aconsejable buscar ambientes relajados para amamantar al bebé. Realizar algún tipo de actividad física suave para la recuperación del peso y silueta de la madre.** También se pueden practicar algunos ejercicios específicos post-parto para rehabilitar la musculatura del suelo pélvico. Es aconsejable que la actividad física se realice después de amamantar al niño.

La diapositiva nº 421, nos recuerda las recomendaciones nutricionales (Unidades al día aconsejables) a nivel Nacional (Universidad Complutense de Madrid, 2006) e Internacional (Food and Nutrition Board 1997-2004), para mujeres no lactantes y lactantes, y según edades, de diferentes nutrientes: Vitaminas y Minerales.

Menopausia

- Riesgo de osteoporosis.
- La malnutrición predispone a fracturas.
- 1.000 mg calcio/día en premenopáusicas y menopáusicas con Terapia hormonal sustitutiva (THS) (1.500 si no llevan THS y en >65 años).
- Suplementos de calcio: masticables, líquidos o efervescentes.
- 2-4 tomas, entre comidas.
- Interfieren en la absorción de hierro.
- Impiden su adecuada absorción los oxalatos (espinacas, chocolate, coles) y fitatos (cereales integrales).
- Fitoestrogenos: mejoran los sofocos.
- Disminuyen el riesgo cardiovascular (mejoran cifras de colesterol).

(Ver diapositiva nº 422).

La diapositiva nº 423, nos recuerda la Ingesta recomendada de Nutrientes para las mujeres en edad climática, realizada por Distintos Organismos Internacionales (USA, 1989; UE, 1993; España, 1994). Como se puede apreciar en la diapositiva, se exponen las cantidades recomendadas a cerca de las proteínas, minerales:

Calcio, fósforo, hierro, potasio, yodo, zinc, magnesio, selenio, cobre. Vitaminas: Tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, ácido fólico, vitamina B 12, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina D, vitamina E, Vitamina K (Varela G, 2008).

La diapositiva nº 424 nos recuerda la sintomatología del Proceso Menopáusico (Riobó Serván P et al, 2007) y diferentes sustancias naturales que pueden aliviar los síntomas: **Para la Osteoporosis:** El Calcio, Magnesio, Vitamina D y Vitamina K, Isoflavona de Soja y Omega 3. **Para los Sofocos:** Cimífuga Racemosa e Isoflavonas de Soja; **Enfermedad Cardiovascular:** Isoflavonas de Soja y Omega 3. **Síntomas Psicológicos y Emocionales:** Cimífuga Racemosa, Omega 6 y Omega 3. **Irritación de las Vías urinarias, Sequedad e Irritación vaginal:** Cimífuga Racemosa, Omega 6 y Omega 3.

Geriatría

El envejecimiento puede definirse como el conjunto de cambios estructurales y funcionales que se producen a lo largo de la vida, desde el desarrollo embrionógico hasta la senescencia. Se podría decir que existe un proceso evolutivo que culmina con la madurez y un proceso involutivo que se identifica con el envejecimiento. Cuando el cuerpo llega a la madurez fisiológica, el índice catabólico y los cambios degenerativos, vinculados también a daños que ocurren a nivel celular y molecular, son mayores que el índice anabólico de la regeneración ce-

lular. La pérdida resultante de células origina una disminución de la eficacia y el deterioro de la función de los órganos y sistemas. **Así pues, entre los aspectos fisiológicos que se ven modificados como consecuencia del envejecimiento, podemos destacar: Una modificación de la composición corporal: aumento y redistribución de la grasa, disminución del contenido en agua, disminución del contenido de mineral óseo... Pérdidas sensoriales: presbicia, hipo-geusia, hiposmia. Alteraciones de la función renal, sistema cardiovascular, musculoesquelético, sistema nervioso... Cambios metabólicos. Inmunosenescencia.**

La inmunosenescencia puede definirse como el envejecimiento o involución del sistema inmunitario. Las modificaciones inmunológicas que se producen en edades avanzadas resultan complejas. Aumentan los linfocitos T de memoria y disminuyen los linfocitos inmaduros. Disminuye la capacidad de respuesta ante la presencia de un antígeno específico, aumenta la reactividad de los linfocitos B, pudiendo conducir a enfermedades autoinmunitarias... Los linfocitos T maduran durante su paso por el timo, y el timo muestra un proceso relacionado con la edad de atrofia, la regresión del timo ha sido propuesta como el evento desencadenante de este deterioro inmune en personas de edad avanzada. En los ancianos, una mayor función tímica se asocia con un sistema inmunitario más joven, mientras que el fracaso de la función tímica se asocia con la mortalidad por todas las causas (Ferrando Martínez S et al, 2013). **Dado que éste es nuestro escudo de defensa, encargado de mantener la homeostasis del organismo, la disfunción inmunitaria ligada a la inmunosenescencia es, muchas veces, la responsable de la aparición de enfermedades relacionadas a la vejez, como la artrosis, la degeneración macular, las infecciones de repetición, el cáncer o incluso algunas enfermedades autoinmunes (Gómez Huelgas R et al, 2002).**

Existen múltiples factores asociados al envejecimiento que pueden causar una alteración del sistema inmunitario. Entre ellos influyen aspectos de nutrición, estrés, estrés oxidativo, el desarrollo de un estado de inflamación crónica e incluso en ocasiones también puede influir el aislamiento social. **De estos factores, cabe destacar el estrés,** particularmente el estrés crónico, que además de provocar una alteración a nivel del sistema inmunológico, puede inducir un estado pro-inflamatorio crónico, pudiendo afectar también al sistema hormonal. Por otro lado y del mismo modo que el propio proceso de inmunosenescencia nos hace más susceptibles a infecciones, éstas también pueden acelerar el proceso de envejecimiento. Además de favorecer el desgaste y agotamiento inmunitario por la constante exposición al antígeno infeccioso, son otra de las causas más frecuentes de inflamación crónica. Las enfermedades infecciosas contribuyen de una forma directa en mantener un estado de activación del sistema inmunitario, que acaba produciendo elementos inflamatorios de forma prolongada que luego alteran el epitelio vascular, haciendo así que los tejidos se inflamen y degeneren. Con el tiempo, este estado lleva a una inmunodeficiencia (Ongrádi J et al, 2010).

Cambios fisiopatológicos por la edad

- Aumento tejido adiposo.
- Pérdida agua corporal total.
- Descenso densidad mineral ósea.
- Descenso gasto y reserva cardíaca → enfermedades cardiovasculares.
- Alteración del filtrado renal/aclaramiento y concentración disminuidos → alteraciones de la Vitamina D y ADH.
- Inmunosenescencia.
- Alteración de la motilidad gástrica → estreñimiento.
- Descenso función secretora salival, gástrica, pancreática → mala digestión y malabsorción.
- Alteración sensibilidad olfativa y gustativa → anorexia, conductas alimentarias erróneas.
- Descenso reserva funcional glándulas endocrinas → disminuye la regulación de la sed. Aumento de Diabetes Mellitus.
- Alteración de la función inmune celular y humoral.
- Alteración de la dentición.
- Descenso de las necesidades energéticas.
- Polimedicación.
- Dietas restrictivas y monótonas.
- Problemas emocionales.
- Alteraciones cognitivas.

- Dependencia para autocuidado.
- Problemas socioeconómicos: aislamiento, soledad, desplazamientos.

(Ver diapositiva nº 425).

El envejecimiento y los ancianos

Hay tres aspectos fundamentales relacionados con las enfermedades crónicas en la última parte del ciclo de vida: *a)* la mayoría de las enfermedades crónicas se manifiestan en esta última etapa de la vida; *b)* la modificación de los factores de riesgo y la adopción de comportamientos favorables a la salud, como el ejercicio y las dietas saludables, reportan beneficios absolutos para los individuos y las poblaciones de edad avanzada; y *c)* es preciso maximizar la salud evitando o retrasando las discapacidades prevenibles.

Junto con las transiciones sociales y de la morbilidad, se ha producido un cambio demográfico importante.

Aunque actualmente se define a las personas mayores como las que tienen 60 o más años (Active Ageing: a Policy framework, 2002), el significado de esta definición de personas mayores ha cambiado mucho desde mediados del siglo pasado, época en que por lo general quien alcanzaba los 60 años superaba la esperanza media de vida, especialmente en los países industrializados. No obstante, vale la pena recordar que la mayoría de las personas ancianas de hecho vivirán en el mundo en desarrollo.

Cambios del comportamiento en los ancianos

En los años setenta se pensaba que los riesgos no aumentaban significativamente después de ciertas edades avanzadas y que, por consiguiente, no se obtendría beneficio alguno cambiando de hábitos, la dieta por ejemplo, después de los 80 años de edad (Lasheras C et al, 2000), y es que no había datos epidemiológicos que indicaran que la modificación de los hábitos influyera en la mortalidad o incluso el estado de salud en las personas mayores. Existía también la idea de que las personas “adquirían” algunos hábitos nocivos por el mero hecho de llegar a la vejez. Vino luego una fase de intervención más activa, en la que se alentó a las personas mayores a introducir en su dieta cambios que eran probablemente demasiado estrictos para el beneficio previsto. **Ultimamente se viene alentando a las personas mayores a seguir un régimen alimentario saludable, lo más amplio y variado posible, pero manteniendo su peso, y, en particular, a seguir haciendo ejercicio** (Darnton-Hill I et al, 2001; World Health Organization/Tufts University School of Nutrition Science and Policy, 2002). **Liu et al, 2000, observaron que el riesgo de enfermedades ateroscleróticas entre mujeres de edad era aproximadamente un 30% menor en las mujeres que comían 5 a 10 porciones de frutas y verduras al día, en comparación con las que consumían 2 a 5 porciones al día. Parece que, al estar expuestas a un riesgo cardiovascular mayor, los pacientes ancianos tienen más probabilidades de beneficiarse de una modificación de los factores de riesgo** (Smith GD et al, 1993).

Si bien este grupo de edad ha recibido relativamente poca atención en cuanto a la prevención primaria, se considera por lo general que la aceleración del deterioro causada por factores externos es generalmente reversible a cualquier edad (Ageing: exploding the myths. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 1999). Las intervenciones encaminadas a apoyar al individuo y promover entornos más sanos posibilitarán a menudo una mayor independencia a edades avanzadas.

La mayoría de las enfermedades crónicas aparecen en este periodo de la vida como resultado de la interacción de varios procesos mórbidos, así como de un deterioro más general de las funciones fisiológicas (Manton KG et al, 1997; Darnton-Hill I et al, 2001). **Las enfermedades cardiovasculares alcanzan su máxima prevalencia en este periodo, al igual que la diabetes de tipo 2 y algunos tipos de cáncer.** La carga principal de enfermedades crónicas se observa en esta etapa de la vida y representa un problema que exige ser abordado.

La alimentación en el anciano

Los ancianos son considerados un grupo de alto riesgo de desnutrición, debido a una serie de cambios tanto fisiológicos como sociales, económicos y psicológicos, relacionados con el envejecimiento. El aislamiento social, la limitación de recursos económicos, el ingreso en instituciones (residencias, asilos, hospitales), la carencia de educación sobre nutrición, la falta de apoyo familiar, la soledad, la pérdida de seres queridos o de personas encargadas de su cui-

dado y la mayor morbilidad debida a limitaciones físicas, detrimento corporal, son algunas razones que pueden disminuir la disponibilidad o adquisición de diversos alimentos en la vejez. **Entre los factores psicológicos que pueden afectar al estado nutricional, se incluyen la depresión, el duelo y la demencia.** Aunque las necesidades energéticas son más bajas, se debe asegurar el aporte suficiente para cubrir los requerimientos necesarios.

Hay que tener en cuenta que aportes menores de 1500 kcal/día suponen riesgo de baja ingesta de vitaminas y minerales, al no cubrir las necesidades diarias recomendadas, por lo que hay que aportarlos.

Dada la prevalencia de la hipertensión, sobre todo si insuficiencia cardiaca, hay que llevar dieta hiposódica. Si hay alteración de la deglución hay que espesar la alimentación.

La actividad física debe de ser regular, manteniendo buen hábito deposicional, y un ambiente adecuado en las comidas.

(Ver diapositiva nº 426).

Recomendaciones de Macronutrientes en el anciano

EDAD (AÑOS)	RECOMENDACIONES KCAL/DÍA	
	MUJERES	HOMBRES
60-69	1.900	2.400
>70	1.700	2.100

La recomendación nutricional en proteínas es mantener la del adulto joven. Deben de cubrir entre en 10-20% de las calorías totales necesitadas, recomendándose la cifra de 0,8-1 g/kg/día. Esta recomendación puede variar si existe alguna afección concreta asociada con las proteínas.

El anciano necesita un aporte de grasa adecuado por varias razones: como fuente de energía, como vehículo de vitaminas liposolubles y para mejorar la palatabilidad de la dieta. Se debe aportar como máximo entre un 30-35% de la energía total de la dieta, con una distribución <10% de ácidos grasos saturados, ≤ 10% de poliinsaturados y el resto como monoinsaturados. El aporte de colesterol no debería sobrepasar los 300 mg/día.

La ingesta de carbohidratos debería ser aproximadamente el 50-55% del total calórico de la dieta, con mayor aporte de carbohidratos complejos y restricción de los simples. Es importante recordar que los ancianos pueden presentar intolerancia a la lactosa, con molestias digestivas e incluso diarreas.

Se recomienda el consumo diario de 25-30 g de fibra.

Se aconseja el consumo habitual de fibra, en forma de fruta, verdura, legumbre, puesto que previene el estreñimiento, favorece un mejor control de la glucemia, reduce el colesterol y reduce el riesgo de aparición de alguna neoplasia.

(Ver diapositiva nº 427).

Necesidades Vitamínicas, de Minerales y de agua en el anciano

En el anciano existen numerosas causas que favorecen la aparición frecuente de déficit vitamínico y mineral:

1. Aporte calórico insuficiente.
2. Dietas excesivamente restrictivas en grasas.
3. Rechazo de frutas y verduras.
4. Disminución del apetito.
5. Mala preparación y conservación de los alimentos.
6. Excesivo uso de laxantes.
7. Polimedicación.
8. Enfermedad aguda y/o crónica.

Se destacan dos vitaminas que hay que tener especial cuidado en el anciano:

Vitamina D: Son necesarios suplementos (800-1.000 U) ya que el anciano suele ser deficiente, ya que el envejecimiento disminuye la capacidad de la piel para sintetizar la vitamina D como consecuencia de una menor exposición solar.

Vitamina B12: Debe de tener en cuenta, puesto que su absorción se ve modificada en la vejez, debido a la elevada prevalencia de gastritis atrófica en el anciano. **Así mismo es importante aportar suplementos de ácido fólico que actúa como neurotransmisor además de antianémico. En los ancianos también son muy convenientes las vitaminas A, C y E por su efecto: Antioxidante y antienvjecimiento.**

Minerales: Del mismo modo que las vitaminas, se acepta como válida la ingesta recomendada para adultos jóvenes, salvo el calcio en ambos sexos para evitar la osteoporosis, el hierro en mujeres para evitar la anemia. Si a esto añadimos que muchos ancianos se toman a diario una aspirina (cafiaspirina) o más, pueden tener anemia crónica, al perderse el hierro por hemorragias ocultas en heces, provocadas por la acción de la aspirina en la mucosa gastroduodenal. Y el zinc en ambos sexos, ya que su ingesta suele estar por debajo de la recomendada. Su déficit se asocia a una disminución de la inmunidad y, de la cicatrización de las heridas, así como a una pérdida del gusto que disminuye todavía más la ingesta de alimentos. Importante también aportar **Vitamina C, B6 y Magnesio.**

La cantidad de agua recomendada es de 2500 a 3000 ml/día. Debe impedirse una ingesta excesiva de sal, con el fin de evitar retención hídrica. El aporte hídrico correcto se puede hacer mediante agua, caldos, infusiones, zumos naturales...

(Ver diapositiva nº 428).

¿Es posible reforzar el sistema inmunitario en el envejecimiento?: Para sostener el sistema inmunitario durante los procesos de envejecimiento hay que tener en cuenta distintos aspectos (Sacristán Rubio A, 2015):

- 1. Aspectos nutricionales. Existe una relación entre la malnutrición proteico-calórica (DPC) y la depresión del sistema inmunitario.** Incluso en el caso de malnutriciones leves o déficit de ciertos micronutrientes parece que se afectan los mecanismos de defensa del paciente. Así pues, resulta necesario aportar una suplementación nutricional, que permita al paciente mantener unos niveles normalizados de, entre otros, vitamina B-12, ácido fólico, vitamina C, vitamina D, zinc...así como es importante insistir sobre la ingesta de agua (Gil Hernández A, 2010).
- 2. Programa de actividad física adaptado. En la actualidad nadie puede poner en duda los beneficios de la actividad física a cualquier edad:** mejora el estado de ánimo, favorece y estimula las vías de detoxificación emuntorial, proporciona un aspecto más vital y una piel de mejor calidad, optimiza la oxigenación celular, mejora la salud cardiovascular, el sistema inmunológico... Siempre hay que recordar, no obstante, que es necesario establecer un programa de actividad adaptado al paciente, recomendándole un tipo de ejercicio, intensidad y duración concretos.
- 3. Microinmunoterapia.** La Microinmunoterapia es una opción terapéutica secuencial, con una acción sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos relacionados con el estrés crónico y el envejecimiento, teniendo por objetivo proporcionar una mejor respuesta del sistema inmune y un equilibrio entre los procesos de senescencia y proliferación celular.

Nutrición deportiva

La actividad deportiva exige un aumento energético, luego hay que seleccionar adecuadamente los alimentos que deben ser ingeridos, sin obviar la toma de algunos suplementos o complementos que potencien al organismo sin que por ello puedan ser un doping. Alcanzar un mayor rendimiento con el menor agotamiento es uno de los principales objetivos, y ello es importante tanto en el desarrollo de la prueba deportiva en si, como en los entrenamientos.

La práctica deportiva es muy variada pero básicamente hay que distinguir entre que exista una predominancia aeróbica o no, intensidad, duración..., ya que no es igual por ejemplo una carrera de fondo donde acabadas las reservas glucogénicas el organismo echa mano de las grasas que otra donde predomine la velocidad de corta duración donde se necesita un pool explosivo energético. También hay que valorar el sexo del deportista, su edad...

El desayuno debe ser potente y nutritivo y el almuerzo moderado, con predominancia de hidratos de carbono y grasas monoinsaturadas. La cena debe ser ligera y rica en proteínas, ya que mientras dormimos se segrega más hormona del crecimiento, que colabora en la recuperación y crecimiento de las células musculares. Son necesarios para ello consumir

aminoácidos (unidades básicas de las proteínas). La base de la alimentación del deportista se resume en la siguiente tabla (Guía de alimentación y salud. Salud en el deporte, UNED, 2016).

NUTRIENTES	ALIMENTOS
Agua (2,5-3 L/día)	Bebidas en general, frutas y verduras
Vitaminas	Frutas y verduras
Minerales	Frutas, verduras y cereales integrales
Proteínas	Carnes magras, pescados, huevos, leche y derivados lácteos (queso, yogurt, etc.)
Grasas poliinsaturadas (Omega 3)	Pescados, aceites, semillas
Hidratos de carbono de absorción rápida	Miel, frutas, mermeladas, azúcar
Hidratos de carbono de absorción lenta (integrales por su mayor contenido en fibra)	Patatas, arroz, pasta, avena y legumbres

(Ver diapositiva nº 429).

Es recomendable seguir una dieta variada y equilibrada, así como un estilo de vida saludable. Una ingesta calórica excesiva, desórdenes de horarios, abuso de alimentos procesados, consumo de fritos, rebozados restan la incorporación al organismo de los nutrientes óptimos.

(Aunque ya en los capítulos correspondientes se ha comentado acerca de los macro y micronutrientes, efectuamos ahora un recordatorio cara a su enfoque en la nutrición del deportista) (Palacios Gil Antuñano N et al, 2009):

Los hidratos de carbono, constituyen el principal combustible para el músculo durante la práctica de actividad física, por ello es muy importante consumir una dieta rica en hidratos de carbono, que en el deportista deben suponer alrededor de un 60-65% del total de la energía del día. Estas cantidades pueden mantener las reservas (en forma de glucógeno), tan necesarias para la contracción muscular. Hay dos tipos diferentes de hidratos de carbono: **Simples o de absorción rápida:** Monosacáridos y disacáridos que se encuentran en las frutas, las mermeladas, los dulces y la leche (lactosa). **Complejos o de absorción lenta:** Se encuentran en los cereales y sus derivados (harina, pasta, arroz, pan, maíz, avena...), en las legumbres (judías, lentejas y garbanzos) y en las patatas.

Tomar una dieta rica en hidratos de carbono es uno de los principios fundamentales que deben regir la dieta del deportista.

Respecto a las grasas, una dieta adecuada para el deportista debe contemplar unas proporciones de grasas en ella no superiores al 30%, siendo deseable una contribución en torno al 20-25%, aunque hay excepciones, como ante condiciones extremas de frío, en las cuales los requerimientos pueden ser mayores). Los aceites vegetales (excepto el de palma y el de coco), el pescado azul y los frutos secos son los alimentos con mejor perfil lipídico.

En el ejercicio la importancia de las grasas como sustrato que proporciona energía se ve limitada a lo que llamamos metabolismo energético aeróbico. **La contribución de las grasas como combustible para el músculo aumenta a medida que aumenta la duración y disminuye la intensidad del esfuerzo físico.**

Una proteína de buena calidad es aquella que contiene una cantidad adecuada de todos los aminoácidos esenciales. Las proteínas procedentes de alimentos de origen animal (pescados, carnes, leche y huevos) se consideran de mejor calidad que las de los alimentos de origen vegetal, ya que poseen todos los aminoácidos necesarios y en las proporciones adecuadas para satisfacer las necesidades orgánicas, mientras que esto no se cumple con las proteínas vegetales (a excepción de la soja). **Por ello, para alcanzar la calidad de las proteínas animales, debe hacerse una combinación de proteínas de distintos productos vegetales como lentejas con arroz integral que poseen todos los aminoácidos esenciales.** Es recomendable que las proteínas supongan alrededor del 12-15% de la energía total de la dieta. Estos requerimientos son cubiertos por la ingesta razonable de carne, huevos, pescado y productos lácteos. En algunas disciplinas, el deportista, ansioso de mejorar su desarrollo muscular, puede superar ampliamente la ingesta de proteínas recomendada mediante la toma de suplementos. Un exceso de proteínas en la alimentación puede ocasionar una acumulación de desechos tóxicos y otros efectos perjudiciales para la buena forma del deportista.

Micronutrientes: Son las vitaminas y los minerales: Su función es controlar y regular el metabolismo. Juegan un papel importante en la alimentación del deportista. No son nutrientes energéticos, pero son esenciales para el ser humano ya que no pueden ser producidos por el propio organismo sino que se reciben del exterior mediante la ingestión de alimentos. Son importantes para mantener un buen estado de salud ósea, función inmune, producción de energía, síntesis de hemoglobina, protección frente al daño oxidativo, para la construcción, reparación y mantenimiento de la masa corporal fundamentalmente durante el entrenamiento y el periodo de recuperación.

Para mantener unos niveles adecuados de micronutrientes es recomendable consumir una dieta variada y equilibrada, abundante en alimentos de origen vegetal, que son los más ricos en vitaminas y minerales, sin sustituirlos por los suplementos. En el ejercicio intenso aumentan sus necesidades. Una deficiencia en micronutrientes no sólo disminuye el rendimiento deportivo, sino que puede perjudicar la salud. En cambio, no hay evidencias de que, en ausencia de estados carenciales, la administración de suplementos tenga efectos positivos sobre el entrenamiento. (Para recordar funciones y detalle bioquímico de vitaminas y minerales remitimos al lector a sus capítulos correspondientes).

Las vitaminas son elementos complejos de composición muy diversa. Son muy importantes para el deportista, ya que su carencia condiciona negativamente en el rendimiento. Participan activamente en el control de los procesos para la obtención de energía a partir de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas y en la síntesis de multitud de sustancias y estructuras vitales (enzimas, hormonas, proteínas... Las más importantes son las vitaminas del grupo B y la vitamina C. La Vitamina C, en concreto, es necesaria para la síntesis de colágeno y tiene propiedades antiinflamatorias para músculos y articulaciones, además de mantener un buen sistema inmune.

Los minerales son elementos esenciales, por lo que, al igual que las vitaminas, deben formar parte de la dieta diaria del deportista en cantidad adecuada. Participan en procesos muy variados, tanto del metabolismo general a efectos de obtención de energía y síntesis de multitud de sustancias y estructuras vitales como para cumplir funciones más específicas: formación de hueso transporte de oxígeno, contracción muscular. Un adecuado consumo previene de lesiones óseas, musculares y en su recuperación y reparación.

Ayudan a la eliminación de residuos de ácido láctico que se generan durante la práctica deportiva. En determinados casos pueden complementar a la dieta con suplementos, pero no es aconsejable tomar un mineral aislado sino en complejos, a efectos de evitar antagonismos entre ellos. **Un complemento ideal, según Chapell J, 2001, sería el polvo de coral marino fósil triturado que contiene principalmente calcio y magnesio, y 73 trazas más de minerales en proporción similar al agua del mar y de nuestra sangre: fósforo, potasio, sodio, cloro, azufre, cromo, zinc, cobre, manganeso, flúor, yodo, cobalto, hierro, boro y molibdeno, entre otros.**

Pueden clasificarse en: **macrominerales: calcio, fósforo y magnesio; microminerales u oligoelementos: hierro, iodo, flúor, cromo, cobre, selenio, zinc, cobalto, manganeso y molibdeno; y electrolitos: sodio, potasio y cloro.**

La práctica deportiva extenuante genera una pérdida de magnesio, y la falta del mismo conduce a una reducción de las capacidades de resistencia y de adaptación al esfuerzo. Por todo ello es fundamental valorar la disponibilidad de magnesio en la dieta del deportista.

Este mineral abunda en los frutos secos, legumbres, granos de cereales integrales y vegetales verdes (lechuga, escarola, acelga, espinacas...). Las carnes, los productos lácteos y los mariscos son fuentes algo más pobres. Este mineral está presente también en la composición de algunas aguas minerales naturales.

El sobreentrenamiento puede dar lugar a un estado de estrés mantenido, que origina una situación de oxidación continua. Esta circunstancia generada por una cantidad excesiva de radicales libres, puede producir fatiga crónica. Así mismo, se generan compuestos tóxicos derivados una mayoría de un metabolismo anaerobio, condicionando la aparición de contracturas, calambres, agujetas, restando todo ello eficacia y condicionando la aparición de lesiones más graves como son la ruptura de fibras musculares, además de posible semiología general como desvanecimientos por agotamiento... En consecuencia, el organismo debe defenderse, con antioxidantes que actúan retardando la oxidación de otras moléculas, neutralizando los radicales libres, y evitando así la lesión de los tejidos. Entre ellos, las vitaminas son los antioxidantes por excelencia: Vitamina C, E, pero los minerales tienen también un papel importante, especial-

mente el selenio y el zinc, y los polifenoles, entre los que destaca el grupo de los flavonoides, compuestos fenólicos... (Ver diapositivas 148 a 150).

¿Qué alimentación debe ingerir el deportista días antes de la competición, en el día y después de ella? (Palacios Gil Antuñano N, 2009):

- **Durante la semana previa a la competición, los objetivos son** optimizar los almacenes de hidratos de carbono en los músculos y en el hígado (en forma de glucógeno) con el fin de competir con una reserva energética máxima y mantenerse bien hidratados. **Los días previos al evento es importante que la dieta se base en una ingesta elevada de hidratos de carbono (entre 65-75%) el resto sea de un 15-20% de grasas y un 10-12% de proteínas.**
- **La ingesta del día de la competición, antes de ella, será: rica en hidratos de carbono y pobre en grasas, proteínas y fibra y comidas muy condimentadas. Debe de realizarse la comida de 3 a 4 horas antes de la competición de manera que dé tiempo para realizar una correcta digestión antes de comenzar el ejercicio.** En la hora previa es muy recomendable que todo alimento sea en forma líquida, porque es más fácil y rápido de asimilar. Tiene que ser rica en glúcidos para terminar de completar las reservas glucogénicas. Los deportistas que ayunan antes de la competición, cenar poco, no desayunan, y no consumen hidratos de carbono durante la misma, tienen más posibilidades de desarrollar hipoglucemia durante la realización del esfuerzo físico.
- **Durante la realización de deportes de larga duración (más de 60 minutos) la ingesta se basa en hidratos de carbono.** El objetivo es tomarlos a un ritmo de 40-60 g/hora aproximadamente, ya que ayudan a retrasar la aparición de fatiga y mantienen el rendimiento, sobre todo, en las últimas fases del esfuerzo físico. Las bebidas deportivas son muy adecuadas porque sirven para reemplazar las pérdidas de electrolitos y de líquidos que se producen por el sudor (previenen la deshidratación), y además aportan hidratos de carbono.

Hay deportes como el ciclismo, tenis o la vela, donde es posible tomar alimentos sólidos en forma de barritas energéticas, cereales, frutas secas, plátanos...

- **Alimentación después del ejercicio:** Nada más terminar el ejercicio se recomienda tomar bebidas especialmente diseñadas para deportistas y alimentos ricos en hidratos de carbono. El objetivo inmediato es reponer las reservas de glucógeno (hepático y muscular) y las pérdidas de líquido. Lo importante es saber elegir bien, escogiendo alimentos con un índice glucémico moderado-alto para que el reabastecimiento sea rápido. Se recomienda tomar aproximadamente 1 g de hidratos de carbono/kg de peso corporal durante las dos horas posteriores al ejercicio.

Entre las comidas adecuadas se incluyen pasta, fideos, arroz, patata cocida o asada, evitando en lo posible los alimentos grasos (frituras, rebozados, estofados), puesto que entorpecen la reposición de hidratos de carbono y pueden producir molestias gastrointestinales.

Es de gran importancia que el deportista se mantenga bien hidratado. La pérdida de tan sólo un 10% del agua corporal supone un grave riesgo para la salud.

Recordemos sus funciones fisiológicas: refrigeración; aporte de nutrientes a las células musculares; eliminación de sustancias de desecho; lubricación de articulaciones; regulación de los electrolitos en la sangre; equilibrio de líquidos y regulación de la temperatura corporal. La cantidad total de agua del organismo se mantiene dentro de unos límites muy estrechos debido a un gran equilibrio entre el volumen de líquido ingerido y el excretado por el organismo. Las fuentes de agua son las bebidas, los alimentos y el agua producida por el metabolismo general del cuerpo. Toda esta cantidad de agua debe de cubrir las pérdidas diarias de la misma a través de la orina y heces, sudor y vapor de agua eliminado a través de los pulmones. La mayor cantidad de agua se almacena en el músculo (72% de su peso es agua), conteniendo en cambio el tejido graso una proporción bastante menor. Aproximadamente el 80% de la energía producida para la contracción muscular se libera en forma de calor. El organismo debe de eliminar esa gran cantidad de calor para que no se produzca un aumento de la temperatura corporal, que tendría consecuencias muy negativas para la salud, por lo que debe recurrir al mecanismo de la sudoración, que al mismo tiempo que refrigera el cuerpo, provoca una importante pérdida de líquidos. **La termorregulación y el equilibrio de líquidos, a efectos de evitar la deshidratación son factores fundamentales en el rendimiento deportivo.**

Normas de reposición de líquidos en el deportista (Palacios Gil Antuñano N, 2009): Es importante mantenerse bien hidratado durante todo el día. De manera teórica, **se admite la necesidad de ingerir 1 litro de líquido por cada 1.000 kcal consumidas, siendo muy importante que ese consumo se lleve a cabo mediante una distribución adecuada. Así, debe ser una norma básica consumir agua o una bebida para el deportista a lo largo de todo el día y, en lo que se refiere al entrenamiento tanto antes, como durante y después del mismo.** Para llegar a los niveles adecuados de consumo de líquidos es necesario adquirir unos hábitos determinados:

- **Antes del ejercicio**, se recomienda una ingesta de unos 400-600 ml de agua o bebida deportiva 1-2 h antes del ejercicio para comenzar la actividad con una hidratación adecuada. Esto permite un menor aumento de la temperatura central corporal del deportista y disminuir la percepción del esfuerzo. Si se consume una bebida de tipo deportivo con hidratos de carbono, ayuda a llenar completamente los depósitos de glucógeno del músculo.
- **Durante el ejercicio**, el deportista debe de comenzar a beber pronto, y a intervalos regulares con el fin de consumir los líquidos a un ritmo que permita reponer el agua y los electrolitos perdidos por la sudoración y a mantener los niveles de glucosa en sangre. Alcanzar un equilibrio hídrico no siempre es posible, porque la cantidad de sudor excretado puede superar la máxima capacidad de vaciamiento gástrico.
- **Después del ejercicio**, la reposición de líquidos es fundamental para la adecuada recuperación del deportista y debe iniciarse tan pronto como sea posible. Una manera práctica de determinar la cantidad de líquidos que hay que reponer es que el deportista se pese antes y después de entrenar: la diferencia entre ambos pesos señala el líquido perdido, y por tanto, el que hay que consumir para rehidratarse de forma correcta. Tras ejercicios de larga duración se aconseja una bebida que tenga sodio, lo que permite aumentar la retención de líquidos y suministrar el electrolito eliminado por el sudor. Las bebidas frescas son más apetecibles en el transcurso de las carreras de larga duración, sobre todo si se realizan en ambiente caluroso. No se recomienda la ingesta de bebidas con graduación alcohólica durante la práctica deportiva.

Considerando todo lo dicho, concluimos que cuanto mejor se halle preparado un organismo tanto mejor será para evitar la morbilidad en el deporte, favoreciendo el metabolismo muscular y su oxigenación, contrarrestando la inflamación. La fitoterapia y la utilización correcta de micronutrientes en forma de complementos, puede completar la alimentación del deportista, careciendo de efectos secundarios y ajustándose además a la legalidad vigente. Diferentes autores recomiendan su utilización.

Citamos seguidamente como ejemplos algunos complementos recomendados para el deporte por diferentes autores. Por otra parte, ya han sido abordados en esta obra, por lo que remitimos al lector a sus capítulos correspondientes, para una mayor profundización:

- **Ácidos grasos Omega 3.** Los ácidos grasos Omega 3 son ácidos grasos esenciales (AGES). Estas grasas tienen interés en el mundo del deporte porque afectan a dos procesos que influyen en el rendimiento y en la aparición de lesiones: los procesos inflamatorios y los procesos oxidativos.
Aunque los Omega 3 podrían ser ingeridos a través de la dieta, debido a su ausencia incrementada en los alimentos, así como al estrés, malos hábitos alimenticios, fumar, alcohol y enfermedades, no se ingieren las cantidades adecuadas, por lo que un buen complemento de Omega 3 es interesante, ya sea de pescado o de aceite de krill. **Según varios estudios clínicos, este aceite es bueno para los deportistas ya que ayuda a reducir el nivel en sangre de proteína C-reactiva (PCR), un marcador clínico de inflamación, y ayuda a reducir la oxidación por su contenido en astaxantina, protegiendo cardiovascularmente (prevención de arritmias y muerte súbita)** (Deutsch L, 2007).
- **La Coenzima Q10 (CoQ10)**, es un antioxidante fundamental que se encuentra en todas las células del organismo. La podemos encontrar en su forma oxidada, ubiquinona, o en su forma reducida, el ubiquinol, más bioactiva. Su déficit afecta negativamente al músculo, protege también el corazón del deportista. En la práctica del deporte se produce un mayor gasto de coenzima Q10 por parte del organismo, y para reponer los niveles óptimos con la alimentación, tendríamos que comer enormes cantidades de los alimentos que la contienen (pescado azul, vísceras animales, derivados de soja y acei-

tes vegetales), por lo que puede ser aconsejable el uso de un complemento de ubiquinol, como se demuestra en varios estudios científicos. **El consumo de 300 mg de ubiquinol durante 6 semanas en atletas olímpicos alemanes produjo un aumento de su potencia máxima (Alf D et al, 2013).** En otro estudio, la suplementación de 300 mg de ubiquinol al día durante 20 días en atletas profesionales redujo la probabilidad de lesiones musculares (Kon M et al, 2008). El Ubiquinol es una sustancia no dopante, por lo que los deportistas profesionales pueden tomarla sin riesgo alguno. No tiene efectos secundarios ni se acumula en los tejidos, incluso en los tratamientos prolongados durante años.

- **Condroitina y Glucosamina:** Estos dos nutrientes son complementarios y se recomienda tomarlos a la vez.

La condroitina y glucosamina en su forma sulfatada tienen un efecto protector y regenerador de las lesiones, y reducen el dolor y molestias articulares. El sulfato de condroitina es un mucopolisacárido que forma el cartílago, tendones y huesos. Se ha visto que estimula la producción de los componentes del cartílago (proteoglicanos, colágeno y glicosaminoglicanos). **Ayuda al cartílago a retener más agua, mejorando la amortiguación, e inhibe las enzimas que destruyen el tejido cartilaginoso. La glucosamina, que produce el cuerpo de forma natural, actúa reparando el cartílago, estimula la función normal y tiene un efecto antiinflamatorio (Clegg DO et al, 2006).**

- **Cúrcuma.** La curcumina es un compuesto polifenólico presente en el rizoma de la cúrcuma, responsable de su color anaranjado y de las propiedades medicinales de esta especie del sudeste asiático. La curcumina tiene un gran potencial para su uso en deportistas por su gran actividad antiinflamatoria, al actuar sobre la modulación del metabolismo de los eicosanoides, demostrado en estudios clínicos. Tiene actividad antioxidante, es capaz de estabilizar las membranas y prevenir la peroxidación lipídica. También ayuda a aliviar problemas digestivos que pueden repercutir a la hora de realizar deporte. Se trata de un buen apoyo en la recuperación de lesiones y del alivio del dolor sin efectos secundarios. Para mejorar su mala absorción y biodisponibilidad, se recomienda tomar un complemento que incluya algún tipo de grasa. En el mercado se pueden encontrar productos con fitosoma, fosfolípidos que rodean la curcumina y mejoran su absorción en el tracto intestinal (Di Pierro F et al, 2013). **En diversos estudios, se han comparado las propiedades analgésicas de la curcumina frente a nimesulida y acetaminofeno (paracetamol), dos principios activos analgésicos. Se demostró que 2 g de extracto de cúrcuma (equivalente a 400 mg curcumina) tiene potencial analgésico y se tolera bien (Drobnic F et al, 2014). En otro estudio, se demostró que la curcumina (200 g/2 veces al día) puede atenuar el impacto causado por estrés oxidativo e inflamación relacionado con agujetas y dolor muscular después de realizar ejercicio intenso y continuado (Di Pierro F et al, 2013).**
- **MSM (Metil Sulfonil Metano).** Esta fuente de azufre orgánico está presente en algunos alimentos (ajo, cebolla, pipas, soja, lentejas, huevos, etc.) pero se destruye al cocinar o por efecto de los fertilizantes y pesticidas. La leche materna es una de las mejores fuentes de MSM, por lo que se puede ver su importancia para el crecimiento. **Se utiliza como antiinflamatorio, analgésico, antioxidante, anabolizante de proteínas y regenerador del colágeno. Puede ser una buena ayuda para los deportistas profesionales en las primeras fases de un entrenamiento de sobrecarga, para mejorar la recuperación de esfuerzos muy intensos.**
- **Papaya/Piña:** Papaína y Bromelina son dos enzimas proteolíticas que se encuentran en estas frutas. **Poseen efectos antiinflamatorios, reductores de edemas postraumáticos, antioxidantes que pueden ayudar al deportista. Al aportar mucha vitamina C, ayuda a aumentar la producción de colágeno, mejorando además la fuerza y resistencia de la piel. Útiles también en dispepsias, reducen la inflamación intestinal, mejorando el sistema inmune.**

CAPÍTULO XXXV

Recomendaciones Nutricionales en algunas Afecciones:
Estreñimiento. Obesidad. Reflujo Gastroesofágico.
Síndrome del Intestino Irritable. Enfermedad Celiaca. Enferme-
dades hepáticas. Enfermedades de la Vía Biliar. Hipertensión Ar-
terial. Dislipemias. Hiperuricemia.
Osteoporosis. Diabetes Mellitus. Anorexia Nerviosa.
Bulimia Nerviosa. Depresión.
Algunos complementos Nutricionales

(Diapositivas nº 430 a 459)

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN ALGUNAS AFECCIONES **(Ver diapositiva nº 430)**

La alimentación adecuada es muy importante a efectos de la prevención de enfermedades y también para colaborar en su tratamiento. La educación nutricional es muy importante para lograr transformar la conducta alimentaria indebida, de ahí la intención de proporcionar conocimientos sobre la alimentación adecuada en diferentes enfermedades crónicas. Es recomendable que las personas ingieran alimentos que contengan fibra dietética como cereales integrales, legumbres, vegetales y frutas, con lo que pueden contribuir a reducir el riesgo de desarrollar el síndrome metabólico y enfermedades crónicas como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus tipo 2. Hemos elegido como botón de muestra diferentes afecciones, la mayoría crónicas a efectos de la recomendación de consejos y normas dietéticas. Las hemos expresado en diapositivas que hemos transcrito literalmente. Las hemos expuesto de forma sucinta a efectos de una rápida asimilación y creemos no requieren más comentarios. No obstante hemos añadido una fuente bibliográfica, para el lector que quiera profundizar más en estas frecuentes afecciones. No hemos pretendido, como es lógico en una obra como esta de Nutrición, abordar toda la Patología Médica, no es nuestro cometido, pero si hemos querido completar esta Obra de Nutrición, dando al lector estas sucintas recomendaciones. La bibliografía referida a este Capítulo viene en su final y no en el de la Obra como ocurre con toda la restante citación bibliográfica.

Estreñimiento

- Encontrar y eliminar las causas conocidas. No reprimir nunca el impulso de defecación.
- Seguir una dieta rica en fibra, especialmente frutas y verduras.
- Beber de 6 a 8 vasos de líquidos al día.
- Sentarse en el inodoro a la misma hora todas las mañanas, preferiblemente después de desayunar o de haber hecho deporte.
- Hacer ejercicio al menos 20 min., tres veces por semana.
- Interrumpir el uso de laxantes y enemas.

Factores que causan estreñimiento:

- Factores alimentarios: excesivo consumo de productos refinados, pobres en fibra, por lo que se genera poco volumen de heces que provoca una escasa distensión del intestino grueso siendo incapaz de iniciar el reflejo de defecación.

- Sedentarismo: la falta de ejercicio dificulta los movimientos del intestino Represión del reflejo natural de la defecación, esto desarrolla una insensibilidad de la pared intestinal a los estímulos de distensión.
- Empleo reiterativo de laxantes, ya que contribuyen al desarrollo de mayor pereza intestinal, respondiendo el intestino solo a fuertes estímulos y no a los naturales de menor intensidad.
- Diversas enfermedades pueden asociarse con el estreñimiento, como la diabetes mellitus, hipotiroidismo, dietas de adelgazamiento...
- Ingestión de fármacos como antidepresivos, antiácidos, analgésicos.

(Ver diapositiva nº 431).

Cambios alimentarios en Estreñimiento

Enfoque individual, recomendándose un mayor consumo de fibra. La fibra dietética se define como los polisacáridos de los vegetales resistentes a la hidrólisis por las enzimas digestivas.

Hay dos tipos de fibra, la soluble que es fermentable y viscosa (mucílagos, gomas, pectinas...) y la fibra insoluble que es escasamente fermentable y no viscosa (celulosa, lignina...).

La fibra soluble es capaz de enlentecer el tránsito intestinal y se degrada rápidamente por la microflora del colon produciendo, entre otras, ácidos grasos de cadena corta.

Los alimentos ricos en fibra soluble son las frutas, las legumbres y los cereales, como la avena y la cebada.

Los alimentos ricos en fibra insoluble son los cereales integrales, el centeno y los productos derivados del arroz. Al ser escasamente degradada y debido a su capacidad de retención de agua, es capaz de aumentar la motilidad intestinal y el peso de las heces.

El consumo recomendado de fibra en adultos es de 25-30 g/día, con gran abundancia de agua, alrededor de 3 litros al día.

(Ver diapositiva nº 432).

Obesidad

- CAMBIAR HABITOS.
- Respetar el peso de los alimentos.
- No tener en casa alimentos no recomendados.
- Usar platos de postre.
- Comer en el mismo sitio, y sentarse en un lugar sólo para comer.
- No hacer otra actividad mientras se come.
- No comer solo. Hablar antes de empezar a comer y entre plato y plato.
- No saltarse comidas.
- Hacer una lista para ir a la compra y no ir si se tiene hambre.
- Planificar los menús.
- Preparar los alimentos de la forma más sencilla.
- Evitar el alcohol, fritos, rebozados, empanados y guisos con mucha salsa.
- Poner en la mesa sólo la cantidad que se va a comer (no poner la bandeja).
- Beber abundante agua fuera de las comidas.
- Alimentos ricos en fibra.

(Ver diapositiva nº 433).

Dieta recomendable en Obesidad-I

Debe ser una dieta hipocalórica, equilibrada y personalizada según las necesidades de la persona, para ello se realiza un cálculo de las necesidades individuales.

Son tres los requerimientos básicos de la dieta:

1. Debe ser hipocalórica, aportar menos calorías que necesita la persona. Para que la dieta sea eficaz se debe bajar al menos 500 kcal de su gasto energético basal. **La velocidad de pérdida de peso más aconsejable debe ser alrededor de 0,5-1 kg/semana.** Esta dieta debe ser aceptada por el paciente, ya que las modificaciones alimentarias van a ser muy evidentes por lo que su diseño debe ser aceptada y tolerada.

2. Debe ser nutricionalmente equilibrada, manteniendo las proporciones de los distintos principios inmediatos con respecto al Valor Calórico Total establecido para una dieta normal:
 - proteínas: 15% - grasas: 30%.
 - hidratos de carbono: 50-55%, incluyendo 25-30 g de fibra/día.
3. Por debajo de 1.200 kcal complementar con Vitaminas y minerales en cantidades adecuadas.

El agua es fundamental, asegurar un mínimo de líquidos de dos litros al día, en forma de bebidas no alcohólicas. En las dietas hipocalóricas el catabolismo proteico está aumentado, de manera que la eliminación urinaria de nitrógeno está incrementada con aumento del ácido úrico, lo que hace necesario mantener una buena diuresis.

Ejercicio físico

La práctica de ejercicio físico genera beneficios sobre personas obesas y es una de las mejores formas de perder peso. Aumenta el gasto energético total. Modifica la composición corporal. Mejora el perfil de riesgo de enfermedades como hiperlipemias, hipertensión, diabetes..., y promueve “Efectos psicológicos positivos”.

(Ver diapositiva nº 434).

Dieta recomendable en Obesidad-II

Consideraciones Especiales para hacer una Dieta Hipocalórica:

- Usar la tabla de equivalencias.
- Leche desnatada 0,5 l/día (o 100 cc = 1 yogur desnatado).
- Pan integral.
- 2-3 piezas de fruta/día.
- Cantidad que se desee de caldos y consomés desgrasados.
- Carne roja 4 veces/semana.
- Pescado blanco (pescado azul 100 g = 150 del blanco).
- 4 huevos/semana.
- Verduras 1 vez/día.
- Aceite de oliva (Aceites vegetales: soja, girasol, maíz).
- Aspartamo o sacarina en vez de azúcar.

(Ver diapositiva nº 435).

La diapositiva nº 436, se refiere al “El Control de Peso y la Prevención de Enfermedades crónicas”. Estrategias de la Medicina del Estilo de Vida: Las personas estresadas tienden a comer de forma desordenada. La práctica del ejercicio regular produce bienestar por los cambios producidos en el cerebro gracias a la secreción de neurotransmisores que produce la actividad física. Los entrenamientos de resistencia son especialmente beneficiosos para la actividad metabólica y el Índice Metabólico Basal. Preservar la masa magra muscular es clave durante la pérdida y el control del peso. Una hora de ver televisión, incrementa el riesgo cardiovascular y más de 3 horas al día sentado aumenta la obesidad. Una alimentación equilibrada, actividad física regular, control del estrés y apoyo social, son las mejores opciones para el control de peso. Dormir menos de siete horas aumenta el riesgo de obesidad y reduce la esperanza de vida. En la Región Europea de la OMS, se calcula que mueren 600.000 personas al año por inactividad física. Un 63% de los europeos no cumple los niveles mínimos recomendables de actividad física. En Europa más del 50% de las personas tiene sobrepeso u obesidad (European Society of Lifestyle Medicine).

E.R.G.E. (Reflujo gastroesofágico)

Movimiento anormal contenido gástrico hacia esófago → esofagitis.

- aumento presión en el esfínter esofágico inferior (EEI).
- aumento de la secreción ácida.
- Clínica: pirosis, regurgitación, dolor torácico, empeoramiento decúbito, tras comidas y con algunos alimentos.

Modificaciones Higienico-Dietéticas

- Evitar el decúbito tras las comidas.
- Levantar el cabecero de cama.
- Evitar prendas que aumenten la presión intrabdominal.
- Evitar tabaco.
- Evitar alimentos que disminuyan el EEI: Grasas, chocolate, alcohol.
- Acción irritativa directa: Zumo tomate, naranja, café.
- Evitar comidas muy abundantes.

(Ver diapositiva nº 437).

Síndrome del Intestino Irritable (S.I.I.)

Trastorno funcional con historia intermitente de diarrea, estreñimiento o ambas.

- Alteración de la motilidad intestinal.
- Aumento de la sensibilidad visceral.
- Pueden haber alteraciones psicológicas.

Clínica: Dolor de tipo espasmódico en marco abdominal predominante, recurrente, estreñimiento, diarrea, defecación urgente, pirosis, flatulencia, sensación evacuación incompleta, distensión abdominal.

Modificaciones Higienico-Dietéticas

- Tranquilizar al paciente.
- Evitar alimentos que den flatulencia y meteorismo: Lácteos, formadores de gas, con fructosa o sorbitol...
- Evitar grasas, cafeína, alcohol.
- Realizar comidas más frecuentes y menos copiosas.
- Aumentar el consumo de fibra: Introducir en la dieta el **Salvado de trigo** de forma gradual.
- Ingesta de 3 l. de agua.
- Ejercicio regular y terapia antiestrés.
- Anticolinérgicos o incluso puede requerirse la utilización de complementos nutricionales de tipo probiótico y triptófano-serotoninérgicos a temporadas.

(Ver diapositiva nº 438).

Enfermedad Celiaca

Enteropatía sensible al gluten: inflamación de la mucosa del intestino delgado por intolerancia inmunológica al gluten en personas genéticamente predispuestas.

Gluten: 4 componentes proteicos:

Gliadina → trigo; prolaminas

Hordeína → cebada

Secalina → centeno

Avenina → avena (controvertido).

Clínica: Síndrome de malabsorción, diarrea, esteatorrea, descenso de peso, de crecimiento, de vitaminas liposolubles, Fe, Ca, ácido fólico, anemia.

Formas atípicas clínicas (dermatitis herpetiforme...).

Modificaciones Higienico-Dietéticas

1. **Objetivos:**
 - Remisión síntomas clínicos.
 - Normalización de la función absortiva.
 - Regeneración de las vellosidades intestinales.
 - Prevención de complicaciones tardías.
2. **Dieta exenta gluten de por vida (trigo, centeno, cebada, avena, espelta, kamut, triticale).**
3. Inicialmente: restringir grasas y lactosa.

4. **Suplementos de micronutrientes: Fe, Ca, ácido fólico y vitaminas liposolubles.**
5. Temporalmente administrar suplementos nutricionales: Vg: Isosource Standard.
6. **En resistencias al tratamiento:**
 - Considerar que la dieta no es la adecuada.
 - Existencia de sobrecrecimiento bacteriano→ Suministrar metronidazol vía oral.
 - Existencia de Insuficiencia Pancreática→ añadir enzimas pancreáticas.
 - Existencia de Esprúe refractario→ Corticoides, inmunosupresores...
 - Aparición de un Linfoma intestinal. (Raro).

(Ver diapositiva nº 439).

Enfermedades Hepáticas

ALCOHOL: TOXICO.

Si retención hidrosalina (ascitis/edemas):

- Pocos líquidos.
- Comida sin sal.
- Carnes frescas y pescado (no conservas).

Si encefalopatía crónica:

- Ir regularmente de vientre.
- Eliminar radicalmente pescado y carne.

(Ver diapositiva nº 440).

Enfermedades Via Biliar

- **ELIMINAR GRASAS:** embutidos, carnes grasas, leche entera, mantequilla, margarina, nata, crema, flan chocolate, pasteles, huevos, aceitunas, aceite, sebo, frutos secos, fritos en general.
- Si coleditiasis: no comer gran cantidad de grasa “de una vez”.
- Si colestasis crónica: limitar grasas según el grado de “falta de bilis”.
- Administrar suplementos de vitaminas.

(Ver diapositiva nº 441).

Hipertension Arterial

- Disminuir el consumo de sal, tanto la que se añade a las comidas como la contenida en ciertos alimentos (embutidos, carnes curadas, conservas, comida rápida y tentempiés). Se puede sustituir la sal por hierbas aromáticas, especias, vinagre, limón, naranja o ajo.
- Reducir el consumo de grasas animales, escogiéndolo preferiblemente carnes magras (pollo y pavo sin piel, conejo) y aumentando el consumo de frutas, verduras, legumbres y pescado azul, blanco.
- Restringir el consumo de azúcares simples.
- Evitar el consumo de productos como: patatas chips, frutos secos, repostería comercial, bebidas refrescantes azucaradas, salsas... que, además de ser ricos en calorías, contienen mucha sal.
- Utilizar técnicas de cocina saludables (vapor, microondas, plancha...) evitando los fritos y rebozados. Disminuir el consumo de platos precocinados (Gran cantidad de sal y grasa) y conservas.
- Evitar el consumo excesivo de alcohol y bebidas excitantes (té, café).
- Evitar el tabaco. Es un factor de riesgo añadido ante enfermedades cardiovasculares.
- Realizar ejercicio físico moderado a diario. Preferiblemente pasear o correr con moderación, nadar o andar en bici, una media 30 o 40 minutos diarios.
- Intentar llevar una vida tranquila, controlando el estrés.

(Ver diapositiva nº 442).

Dislipemias

Intentar conseguir objetivos:

- Colesterol total < 200 mg/dl.
- LDL < 100.

- HDL>35.
- TG <150.
- Llevar un consumo de grasas <30% de calorías de la dieta: <10% grasa saturada y < 300 mg/día de colesterol.
- Evitar aterosclerosis y eventos relacionados.
- Detener progresión de aterosclerosis.
- Mejorar la calidad de vida modificando hábitos (control de factores de riesgo cardiovascular).

Modificaciones positivas en la dieta:

- El peso adecuado permite mejor control de Colesterol y Triglicéridos.
- Aportar Hidratos de Carbono de absorción lenta o complejos.
- 25-30 g fibra/día.
- Utilizar lácteos desnatados.
- Utilizar aceite de oliva, preferible extra.
- Máximo 3 yemas huevo/semana.
- No hay limitación para frutas, verduras, cereales, legumbres u hortalizas.
- Leer etiquetas. Cuidado con “elaborado con grasa vegetal”.
- Cuidado con pacientes mayores.

(Ver diapositiva nº 443).

Alimentos desaconsejados en Dislipemias:

- Evitar carnes con mucha grasa, charcutería, pato, oca, vísceras (corazón, sesos, hígado, riñones...), conservas de pescado en las que no se especifique la salsa o grasa, cangrejo, langosta, langostino...
- Moderar el consumo de huevos, yema del huevo, preparados con huevo.
- Evitar leche entera y productos lácteos con toda su grasa, quesos en general, nata, crema de leche.
- Evitar aceite de palma y coco, productos con margarinas, mantequilla, manteca de cerdo.
- Eliminar la grasa visible (en carnes y caldos).
- Evitar azúcar, helados cremosos, chocolate con leche y bajo contenido en cacao, bombones, caramelos hechos con mantequilla con nata o chocolate.
- Evitar precocinados y snacks en general.
- Moderar, evitar bebidas alcohólicas, bebidas a base de coco, refrescos azucarados.

(Ver diapositiva nº 444).

Hiperuricemia

- Evitar alimentos ricos en purinas:
Vísceras (mollejas, riñones, hígado, sesos, callos, charcutería).
- Caza: paloma, pato, pollo, pavo, lechón, cordero.
- Carne: carnes grasas, desecadas, caldo de carne.
- Pescado: anchoas, sardinas, arenques, trucha, carpa, lucio, bacalao, caldo de pescado, moluscos y crustáceos.
- Queso muy fermentado.
- Bebidas alcohólicas, especialmente cerveza.

(Ver diapositivas nº 445).

Factores de Riesgo de padecer Osteoporosis

- Pico máximo de masa ósea: De 25 a 30 años.
- Sexo femenino, edad avanzada, menarquia tardía y menopausia precoz, historia familiar, tabaco, ingesta excesiva de alcohol, ingesta pobre en calcio, rica en proteínas, delgadez, sedentarismo.
- **Los alimentos que sirven como fuente de calcio son los lácteos (leche, yogur y queso) y los alimentos reforzados como ciertos cereales, zumo, harinas de trigo integrales, tofu, pescado consumido con espina...**

Las relaciones ca/p deben estar siempre equilibradas, ya que de no ser así los iones fosfato reaccionan con el calcio, disminuyendo sus niveles sanguíneos. Para intentar mantener una

adecuada masa y densidad ósea, no solo es necesario el aporte de calcio en cantidad adecuada, sino también la no elevación excesiva de la ingesta de fósforo.

Se recomienda que el consumo de calcio sea de 1.200 a 2.000 mg/día o incluso cantidades superiores en personas con más de 75 años. Se recomienda 600 UI de Vitamina D en niños y 1.000 UI en adultos.

Vitamina K2 natural: Menaquinona7 (MK-7).

Proteínas: Una ingesta excesiva de proteínas, provoca una pérdida urinaria significativa de calcio (hipercalcemia).

Sodio: La ingesta elevada de sodio aumenta la excreción urinaria de calcio, lo que puede ocasionar situaciones importantes de osteoporosis.

Cafeína: Se ha demostrado que la cafeína incrementa la pérdida de calcio a través de los riñones y el intestino, sobre todo en personas de avanzada edad o postmenopáusicas que ingieren poco calcio, donde estos efectos de la cafeína pueden ser más importantes.

Fibra y Oxalatos: No dar excesivas cantidades, ya que impiden la absorción del Calcio.

Inmovilidad: favorece la osteoporosis, igual que el fumar. Consumo excesivo de alcohol. Algunos fármacos como glucocorticoides.

(Ver diapositiva nº 446).

La diapositiva nº 447, nos recuerda el papel primordial que tienen el hueso para prevenir la Osteoporosis: el Calcio, la Vitamina D, el Magnesio, Boro, Vitamina K2, Isoflavonas de soja, Omega 3 y Complejo B (Ver literatura de la diapositiva).

Diabetes Melitus

Objetivos:

- Mantener glucemia normal.
- Normalizar lípidos y TA.
- Correcta nutrición y normalizar el peso.
- Prevenir complicaciones.
- Mejorar hábitos alimenticios.

Recomendaciones Higiénico-Dietéticas

- Realizar diariamente un ejercicio físico adecuado a la edad.
- Proteínas: 0,8 g/kg/día (10-20% de calorías totales).
Si Insuficiencia Renal: 0,6 g/kg/día.
Si diálisis o hemodiálisis: 1,2-1,5 g/kg/día.
- Grasas e hidratos de carbono: 80-90% calorías.
- Ingerir Hidratos de Carbono de absorción lenta.
- 25-35 g/día de fibra soluble e insoluble. Ingerir alimentos integrales.
- <3 g de sal. Restringir fritos.
- Consumir plátanos y uva con moderación. No ingerir refrescos por su alto contenido en azúcar.
- No utilizar alimentos específicos para diabéticos (alimentación lo más parecida a su familia). Leer etiquetas de los alimentos para su contenido en azúcares.
- Suplementación oral: Preparados tipo Resource Diabet.
- Nutrición enteral: Preparados tipo Novasource Diabet, Novasource Diabet Plus, Fresubin Diabet, Glucerna, Nutrisor Diabet.

(Ver diapositiva nº 448).

Anorexia Nerviosa

- Pérdida de peso.
- Alteración de las funciones del organismo.
- Cambios en la mente.
- Explicación de las molestias digestivas.

RECOMENDACIONES GENERALES:

- Utilizar alimentos de todos los grupos (tabla de alimentos).
- Incorporar alimentos que había eliminado.

- Ir aumentando el tamaño de las raciones.
- Horario fijo; varias comidas.
- Respetar si es posible los hábitos familiares.
- Detener pérdida de peso.
- Ganancia ponderal: 0,5-1 kg/semana.
- Fijar el peso final.
- Pueden utilizarse suplementos: Isosource Standard, Edanec.
- Pueden utilizarse preparados energéticos: Isosource Energy.
Resource Energy, Pentadrink.
- Si hay estreñimiento utilizar suplementos comerciales o procinéticos.

(Ver diapositiva nº 449).

Bulimia Nerviosa

- Realizar encuestas dietéticas para conocer la desestructuración alimentaria.
- Comorbilidad psiquiátrica.
- Información: peso adecuado, nutrientes, alimentos, dieta equilibrada.
- Crear hábitos: varias comidas/día, raciones individualizadas.
- NO REALIZAR DIETAS RESTRICTIVAS.
- Conocer los criterios del paciente al elegir/rechazar alimentos.
- Dar preferencia a alimentos de mayor saciedad (fibra).
- Introducir alimentos que les creen temor.
- Realizar registros de ingesta por el paciente.
- Tratar adecuadamente las crisis bulímicas.

(Ver diapositiva nº 450).

Depresión

CONSIDERAR:

- “Psychosomatic Manifestations of Gastrostomy in Head and Neck Surgery”, o existencia de otras Enfermedades Crónicas Médicas que originan cuadros depresivos como repercusión psicósomática.
- Influencias de nutrientes en el origen y el mantenimiento de la depresión y su aplicación en el tratamiento.
- Descensos de TRIPTOFANO (precursor de la serotonina).
La utilización de triptófano 50 mg/kg/día, obtiene una mejor respuesta a los antidepresivos.
- Descenso ACIDOS GRASOS OMEGA 3 (componentes de la membrana celular que afectan a la función del receptor de neurotransmisores).
- Descenso FOLATOS, de origen multifactorial (aunque no exista anemia ni macrocitosis).
Al normalizar las cifras de folatos mejora la sintomatología.
- Descenso Vitaminas B1, B6, B12.
- Realizar una valoración nutricional: Hábitos de alimentación y cambios en los episodios depresivos.
- Consejo dietético general: Si se utilizan antidepresivos alopáticos compuestos por Inhibidores de las Monoaminooxidasas (IMAO) hay que evitar alimentos compuestos de tiramina (conservas, ahumados, proteicos almacenados mucho tiempo).

(Ver diapositiva nº 451).

Bibliografía sobre Recomendaciones Nutricionales en Algunas Afecciones

- Anderson RA, Polansky MM. Tea enhances insulin activity. J Agric Food Chem 2002; 50(24): 7182-6.
- Banca dati interativa di Composizione degli alimenti, INRAN. Italia: Istituto Nazionale di Ricerca per gli alimenti e la Nutrizione, Aggiornamento; 2000.
- Bellomo A, Mancinella M, Troisi G, Ettorre E, Marigliano V. Diabetes and metabolic syndrome (MS). Arch Gerontol Geriatr 2007; 44 (suppl): 61-7.
- Bolet Astoviza M, Socarrás Suárez MM. Alimentación adecuada para mejorar la salud y evitar enfermedades crónicas. Revista Cubana de Medicina General Integral 2010; v.26, nº 2.
- Civeira Murillo F, Cordero Fort A, Delgado Lista J, Ferreira Montero I J, Grima Serrano A, Estíbaliz Jarauta Simon E, Laclaustra Giménez M, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Pérez-Martínez P, Ros Rahola E, Sastre Gallego A. Alimentos funcionales y nutraceuticos. Sociedad Española de Cardiología. Sección de Cardiología.

- Gibson RS. Principles of nutritional assessment. 2nd. Ed New York: Oxford University Press 2005.
- Jenkins D, Kendall C, Augustin I, Martini M, Axelsen M, Faulkner D, et al. Effect of wheat bran on glycaemic control and risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1522-8.
- Jiro Nakamura/Marie Arnoldi (Hrsg.): Makrobiotische Ernährungslehre nach Oshawa. Mahajiva Verlag: Holthausen 2003.
- Hodgson JM, Puddey IB, Croft KD, Burke V, Mori TA, Caccetta RAA. Acute effects of ingestion of black and green tea on lipoprotein oxidation. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1103-7.
- Kendall CW, Emam A, Augustin LS, Jenkins DJ. Resistant starches and health. *J AOAC Int* 2004; 87(3): 769-74.
- Kelley G, Allan G, Azhar S. High dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. *Endocrinol* 2004; 145: 548-55.
- Leitzmann C. Vegetarian diets: what are the advantages? *Forum Nutr* 2005; 57: 147-56.
- Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. HARRISON PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA, 2 VOLS. MCGRAW HILL Editorial 2016. ISBN: 9786071513359.
- Pedro Pons Agustín. Tratado de Patología y Clínica Médicas (T.5). Salvat Editores SA, 1976. ISBN 8788434511057.
- Pianesi M. Regímenes dietéticos en la Macrobiótica. Un Punto Macrobiótico. Macerata: L Chi 1999.
- Porrata C, Hernández Triana M, Castro D, Naranjo M, Vilá R, Díaz ME et al. Security and nutritional value of macrobiotic diet. The Cuban experience. *Proceedings of Intrafood-2005*. Valencia: Elsevier 2005.
- Porrata Maury C, Abuin Landin A, Morales Zayas A, Vilá Dacosta-Calheiros R, Hernández Triana M, Menéndez Hernández J, et al. Efecto terapéutico de la dieta macrobiótica Ma-Pi 2 en 25 adultos con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2007; 26(2).
- Rozman Bostnar Ciril, Cardellach López Francesc. Tratado de Medicina Interna. ELSEVIER. ESPAÑA 2012. 17ª Edición. ISBN 9788490225103.
- Schwartz MW. Diabetes, obesity and the brain. *Science* 2005; 307: 375-9.
- The 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(6): 361-6.

ALGUNOS COMPLEMENTOS NUTRICIONALES

(Ver diapositiva nº 452)

Presentamos seguidamente una citación extractada de complementos fitoterápicos con interés farmacológico, de tal manera que sus propiedades clínicas pueden ser aplicadas al Ser Humano. Hemos elegido estos como botón de muestra, sabedores no obstante que el número de complementos con interés biomédico es grande. Por ello en la bibliografía que adjuntamos al final de esta exposición (no al final de la obra como sí figura el resto bibliográfico), invitamos al lector a que profundice en ellos.

Fitoterapia-I

Ajo (negro): Hipotensor. Vasodilatador. Antiateromatoso. Hipoglucemiante. Diurético Uricosurico. Vermífugo. Expectorante. Antiséptico. Antioxidante. Antitumoral. Antiarrítmico. Antiagregante plaquetario. *Rico en aminoácidos esenciales, selenio.*

Alcachofa: Drenante biliar. Hepatoprotector. Hipolipemiante. Diurética azoturica. Util en hiperuricemias, estreñimiento. Antitumoral.

Alfalfa: Alto contenido en Vitaminas K, B, U (metilmetionina) colina, aminoácidos azufrados, oligoelementos. Remineralizante. Hipolipemiante. Antiulcerosa.

Amapola de California: Ansiolítica, sedante, inducción al sueño. Antiespasmódica.

Aloe Vera: Quemaduras, cicatrización de heridas, aftas, herpes.

Aceite de Semilla de Calabaza: Antiinflamatorio prostático.

Aspirina: Antiinflamatorio, analgésico, antitérmico. Disminuye el riesgo de determinados cánceres, especialmente del área digestiva, mejorando además la supervivencia caso de tenerlos.

Avena: En uso externo es emoliente en dermatosis y prurito. Sedante, hipolipemiante.

(Ver diapositiva nº 454).

Fitoterapia-II

Caléndula: Tratamiento tópico de las inflamaciones de la piel y mucosas. Amenorreas y dismenorreas. Úlceras gastroduodenales, gastritis crónicas. Colecistitis. Migrañas.

Canela: Hipocolesteremiante, hipoglucemiante, eupéptico, emenagogo, bronquitis, **dismenorreas, dispepsias.**

Cardo Mariano (Silibina, Silimarina): Aumenta la producción de glutatión. Hepatoprotector. Hipoglucemiante, antioxidante, hepatodesintoxicante, antiinflamatoria y antifibrotica, antihemorroidal.

Cebada: Alcalinizante, rica en antioxidantes y clorofila.

Chlorella: 45% de proteínas biodisponible más 19 aminoácidos. 20% carbohidratos. 20% grasas. 5% fibra. Incorpora las principales vitaminas y minerales, clorofila, omega 3, luteína...Esta alga refuerza el Sistema Inmunológico. Detoxificante general de metales pesados, insecticidas, pesticidas...Mejora rendimiento deportivo. Astenia General. Crecimiento.

Cola de Caballo: Remineralizante, urolitiasis, cistitis, prostatitis, diurético, tendinitis, hemostático.

Cúrcuma: Antiinflamatoria: artritis, uveítis, Antioxidante, hepatoprotector, anticancerígena, Alzheimer.

Diente de León: Drenante biliar, diurético, laxante, estimulante del apetito, cistitis, psoriasis, hiperuricemia.

Desmodio: Util en afecciones hepáticas. Previene y mejora crisis asmáticas. Dispepsias. Antiulceroso.

Drosera: Antiespasmódico, antitusígeno, mucolítico. Afecciones respiratorias, contracturas musculares.

(Ver diapositiva nº 454).

Fitoterapia-III

Elemento H2O2 (al 0,2% de oxígeno activo): Cáncer, Esclerosis Placas, Parkinson, Diabetes.

Equinacea: Inmunoestimulante, antiinflamatorio, antiviral, antibacteriana, quemaduras, cicatrizante en heridas.

Eleuterococo: Adaptógeno, estrés, astenia, defatigante, inmunomodulador, aumenta rendimiento deporte.

Espino Albar: Sedante, antiaritmico, vasodilatador coronario, hipotensor, diurético, relajante muscular.

Frángula: Estreñimiento ocasional. Disquinesias biliares. Desinfección de heridas, cicatrizante (Uso tópico).

Fucus: Aporta iodo. Control de peso. Aceite de Germen de Trigo: Antioxidante, fuente de vitamina E.

Ginkgo Biloba: Neuroprotector. Antiagregante. Venotónico. Trastornos circulatorios cerebrales y periféricos. Microangiopatías. Mejora la memoria y funciones cognitivas. Recuperación de neuropatías.

(Ver diapositiva nº 455).

Fitoterapia-IV

Ginseng: Antioxidante, anticancerígena, inmunomodulador, hipolipemiante, hipoglucémica, tónico, adaptógeno, afrodisíaco, hepatoprotector, anti-amnésica.

Grosellero negro: Antiinflamatorio, diurético, antihistamínico, uricosurico.

Hanmamelis: Venotónico, varices, hemorroides, antidiarreico, metrorragias.

Harpagofito: Antiinflamatoria, artritis/artrosis, analgésico, hipotensor, antiaritmico, hipoglucemiante, migrañas, reacciones alérgicas, fibromialgia, acción diurética, hipocolesterolemia, occitico.

Hipérico: Util en depresiones leves-moderadas (Sustancia fotosensible). Antiviral y antiséptico, antineuralgico.

Hinojo: Carminativo, antilatlulento, acción estrogénico, emenagogo, galactogogo, antiespasmódico, infecciones oculares (baños oculares) gota, infecciones urinarias: cistitis, pielonefritis...

(Ver diapositiva nº 456).

Fitoterapia-V

Jalea Real: Convalecencias, energizante, estimulante de la inmunidad en infecciones, antiaging. Util en Pediatría como revitalizante y tonificante del organismo, estimulante del apetito.

Jengibre: Aperitivo, carminativo, antiemético, antiulceroso, antiespasmódico, antiinflamatorio, antirreumático, afrodisíaco, prevención y tratamiento de los mareos locomocionales, vértigos, dispepsias, contracturas musculares (tópico).

Levadura de cerveza: Rica en Vitamina B, sales minerales y aminoácidos.

MSM (Metil Sulfonil Metano): Azufre orgánico (ajo, cebolla, pipas, soja, lentejas, huevos,...). Antiinflamatorio, analgésico, antioxidante, anabolizante de proteínas y regenerador del colágeno. Util en Medicina del Deporte. (En complementos).

Olivo: Hipotensor, vasodilatador coronario, antiarritmico, diurético, broncodilatador, espasmolítico, hiperuricemia.

Onagra/Borraja (aceite): Util en dolores menstruales, antiinflamatorio. Util en Dermo-estética.

Ortosifón: Diurético, drenante biliar.

Papaya/Piña: Antiinflamatorio, edemas postraumáticos, antioxidante, dispepsias, acción enzimática proteolítica. Aporta mucha vitamina C que ayuda a combatir las arrugas y mantener la textura de la piel flexible. Ayuda a aumentar la producción de colágeno, mejorando la fuerza y resistencia de la piel. Sus enzimas limpian los poros dejando la piel brillante y natural.

(Ver diapositiva nº 457).

Fitoterapia-VI

Pasiflora: Insomnio, ansiedad, antidepresivo suave, miorelajante.

Plantago: Efecto saciante, tratamiento del estreñimiento crónico.

Polypodium Leucotomos (Calaguala): Antiinflamatorio. Inmunomodulador. Artrosis. Psoriasis. Vitíligo. Estomatitis aftosa recidivante. Eczema Atópico. Broncoespasmo de origen alérgico.

Rodiola: Adaptógeno, antiasténico, estabilizador emocional, amenorrea.

Romero: Antiséptico (Aplicación local) estimulante cerebral, hepatoprotector, espasmolítico fibra lisa, colerético-colagogo, antiinflamatorio, antioxidante.

Tomillo: Tos seca, infecciones intestinales, hepatoprotector, antiséptico (uso local), espasmolítico, antihelmíntico, antioxidante, inmuoestimulante, diurético. Enfermedades autoinmunes, oncológicas.

Valeriana: Insomnio. Angustia. Desintoxicación antitabáquica. Miorelajante. Anticonvulsivante. Espasmolítico fibra lisa. Ansiolítico.

(Ver Diapositiva nº 458).

La Diapositiva nº 459 cita las propiedades fisiológicas de la Alcachofa: Efecto Antioxidante con inhibición de las moléculas de Colesterol LDL y mejora de la captación celular del colesterol LDL circulante. Inhibición de la biosíntesis de colesterol (luteolina). Efecto colerético, con reducción de la concentración del colesterol intrahepático debido a un incremento de la eliminación biliar. Todo ello lleva a una prevención de la Aterosclerosis.

Bibliografía sobre Fitoterapia

- Arteche García Alejandro. Fitoterapia: Vademécum de Prescripción. Plantas Medicinales. Colaboran: Asociación Española de Médicos Naturistas. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Vizcaya. Barcelona. Masson 1998.
- Bézanger-Beauquene L, Pinkas, Torck, Trotin. Plantes Médicinales des Régions Tempérées. París. Maloine ed 1980.
- Bruneton Jean. Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants. Lavoisier Publishing 2001.
- Bruneton Jean. Farmacognosia 2ª Edición. Jean Bruneton. Ediciones Acribia S.A. 2001.
- Fernández Margarita y Nieto Ana. Plantas Medicinales. Ed Universidad de Navarra. EUNSA 1982.
- Font Quer Pío. Plantas Medicinales. El Dioscórides Renovado. Península 1999.
- Mannfried Pahlow. El gran libro de las Plantas Medicinales. Editorial Everest 1996.
- Moyse H. Matière Médicale. RR Paris. Masson 1981.

- Oleg Polunin. Guía de Campo de las Flores de Europa. Ediciones Omega S.A. Barcelona 1977.
- Pharmacopée Française XI Edition. 2002.
- Riobó P et al. Obesidad en la mujer. *Nutrición Hospitalaria* 2003; Vol XVIII (5): 233-237.
- Schauenberg Paul and Ferdinand. Guía de las Plantas Medicinales. Paris. Ediciones Omega S.A. Barcelona 1972.
- Suárez González et al. Estudio de hábitos alimentarios en población femenina comparando grupos con patología y sin patología alimentaria. *Nutrición Hospitalaria* 2003; vol. XVIII (5): 259-263.
- Vaz FJ et al. Conductas purgativas y estado nutricional en anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. *Nutrición Hospitalaria* 2003, vol. XVIII (5): 253-258.
- Vigneau Christiane Plantas Medicinales. Thérapeutique-Toxicité. Masson. Paris 1985.

Después de haber leído/estudiado este libro, que versa no solo sobre nutrición sino todo lo que conllevan los conceptos de alimentación sana y los saludables hábitos alimentarios, habrá concluido el lector que puede mejorar muchos aspectos cotidianos de su vida, muchas normas habituales.

El Dr. Bernardo Ebrí, está totalmente convencido de todos y cada uno de las indicaciones y sugerencias que vierte en su obra, que él cumple rigurosamente, lo que le permite poder opinar y aconsejar desde la perspectiva tanto médica, del estudioso como en lo personal.

De los distintos apartados de esta obra es singularmente el que se refiere a ciertos microorganismos que pueden aportar mejoras en nuestra salud.

El mundo microbiano que nos rodea impregna casi todos aspectos vitales del ser humano, desde la inducción a la inmunidad (defensas mediadas por anticuerpos, células, o por citoquinas, etc) a la interacción “in situ” entre diversas especies microbianas. En esto se basa el beneficio de los denominados probióticos, alimentos que llevan incorporado microorganismos que comparten los mismos hábitats que otras especies peligrosas por sus capacidades tóxicas o invasoras, impidiendo su multiplicación al evitar su colonización.

Entre los microorganismos más frecuentes de estos alimentos probióticos figuran, diferentes especies de *Lactobacillus* spp) y en algunos casos levaduras (*Sacharomyces cerevisiae* y *Sacharomyces boulardii*) que compiten activamente por los mismos nichos ecológicos.

Otros ejemplos de lo que podríamos denominar “microorganismos beneficiosos” lo tenemos en la microbiota autóctona: En la piel, que mantiene un equilibrio estable de pH, ácidos grasos, etc del que solo al romperse se pone de manifiesto su beneficio. En la vagina de la mujer adulta colonizan lactobacilos (Bacilo de Döderlein) que, entre otras actividades, desciende el pH vaginal, impidiendo la colonización y proliferación de microbiota alcalígena como *Gardnerella vaginalis*.

Son muchos los ejemplos del equilibrio microbiano en nuestras estructuras, el conocimiento de ellos nos permite adoptar estrategias eficaces en beneficio de nuestra salud.

Los microorganismos, esos gran desconocidos, en este libro adquieren un gran protagonismo tanto como inmunomoduladores, como antagonistas de una microbiota y patógena.

Ojalá la lectura de este libro aporte conocimientos que sirvan para llevar a cabo una alimentación sana, motivo final para lo que fue escrito. Y...además, sería fantástico que algunos lectores, personas ajenas a la microbiología, les seduzcan la idea de conocer a los microbios y estudiarlos.

Rafael Gómez Lus y Carmen Rubio Calvo
Microbiólogos Médicos

Está aumentando la aparición en la prensa de artículos sobre nutrición, alimentación y salud, sobre cocina, gastronomía y asuntos similares, escritos por aficionados sin formación científica para el gobierno de la salud. Se impone que los que escriben de estos asuntos tengan el rigor necesario, de lo que conviene en cuanto a alimentos y nutrición, como si lo tiene el autor de este libro. La televisión incide con mayor peligro todavía en anuncios como los dos litros de agua que debe beber el ciudadano, por el momento; que pronto pueden ser más y de cualquier agua de fuentes minerales que no son siempre las mejores; al negocio se han sumado ahora las multinacionales de refrescos o alimentación, (Coca Cola, Nestlé, entre otras).

La Medicina de hoy habla en exceso y también los enfermos (éstos hablan más que escuchan), los cuales se derriten por recibir pruebas diagnósticas, y no tanto de la terapéutica, siempre lo principal. Lo peor de todo es el dogmatismo tan practicado hoy, tan criticado por Gregorio Marañón, quien escribió la sabia frase “saber no es sólo saber, sino saber y dudar”; al público le gusta oír y leer vocablos como obesidad mórbida, omega 3 o 6, colesterol bueno o malo, y les preocupa menos la categoría intelectual y moral de sus médicos. Hoy cuenta mucho el miedo a engordar y se somete fácilmente a las modas que alguna está durando más de lo que parecía, como la de las tapas, que han evolucionado mucho desde aquellas de hace sesenta años de sólo oliva y anchoa; incluso cocineros de prestigio se preocupan ahora de su invención y elaboración. Cada vez se habla más de gastronomía y el público acepta con facilidad todo lo que se diga de cocina, nutrición y salud. Se escribe también de comida saludable, pero nadie se pregunta cuando lee la media docena diaria de esquelas mortuorias de personas centenarias, si alcanzaron esa edad, acaso gracias a no haber leído el exceso de noticias de gastronomía.

Se dice comida sana, cocina sana (también moda sana) ya desde los primeros biquinis cuando el sol acariciaba las bellas formas de la anatomía femenina, más sabia que la masculina, pues viven más las mujeres que los hombres. Con la nueva gastronomía se habla de que hay que moderar las raciones, lo que se dice con la boca pequeña, que con ella se moderan mejor. Incluso se ha puesto de moda para embarazadas no engordar con el posible peligro para el niño; además algunos han propuesto, para disminuir el apetito, la ladina vuelta al vicio de fumar con el peligro para la salud de madre y niño. En los últimos tiempos algún escritor, novio actual de mujer bella pero delgada, se ha sumado a la corte de trovadores de la delgadez.

En resumen, se habla cada vez más de gastronomía y de dietas y el miedo a engordar es el tema número uno en muchas insulsas conversaciones de hoy. Tibiamente se vuelve a alabar a las mujeres “curvy”. Estás no siguen la moda, la inspiran. El mundo es un continuo ir y venir de modas, falda corta, falda larga, falda corta... (lo mismo en otras cuestiones hay continua vuelta a lo anterior). Puede ser maniobra de los que proponen mayor consumo gastronómico, pues a la postre el dinero mueve el mundo.

Desde hace años el Ateneo de Zaragoza ha programado una serie de conferencias que ha ido impartiendo con éxito el doctor Ebrí, médico internista experto en nutrición, insistiendo acerca de los diversos puntos que ahora se reúnen ordenadamente en este libro. La realidad es que así esperamos contrarrestar la información superficial, “dotada de falta de rigor” y sostenida por peregrinas ideas de la moda y de la estética. El libro contiene muchos conceptos que el lector deberá asimilar con calma y desde luego sin hacer caso de criterios de otros autores que quieren “venderle” una alimentación inadecuada, basada en falsos conceptos genéticos, psíquicos, culturales, y hasta gramaticales o literarios, sostenidos por los que se consideran buenos escritores y que necesitan aproximarse a un ideal femenino. Pero entre un buen escritor

y un buen pintor, algunos nos inclinamos por Rubens, que no presentaba un modelo sino tres y “las tres con gracia”. En cualquier caso, el lector, con la sabia lectura de este libro del doctor Ebrí podrá elegir por sí propio entre el filipino y el flamenco. Libro que enseña, además, que la alimentación no es cuestión de cantidad, sino de calidad.

Prof. F. Solsona

Presidente del Ateneo de Zaragoza

- Abdul G Dulloo, Claudette Duret, Dorothée Rohrer, Lucien Girardier, Nouri Mensi, Marc Fathi, Philippe Chantre and Jacques Vandermander. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1040-5.
- Abdulah R et al. Selenium enrichment of broccoli sprout extract increases chemo sensitivity and apoptosis of LNCaP prostate cancer cells. *BMC Cancer* 2009; 9: 144.
- Abdulla MA, Noor S, Sabaratnam V, Abdullah N, Wong KH, Ali HM. Effect of Culinary-Medicinal Lion's Mane Mushroom, *Hericium erinaceus* (Bull.: Fr.) Pers (Aphyllophoromycetideae) on Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Rats *International Journal for Medicinal Mushrooms* 2008; 10(4): 325-330. doi:10.1615/IntJMedMushr.v10.i4.40.
- Abel Mariné A, Carmen Vidal M. Aspectos nutricionales de la dieta mediterránea. *Anuario de Psicología* 1999; 30(2): 43-53.
- Abels J, Vegter JM, Woldring M G, Jans JH, Nieweg H O. (Diciembre-enero de 1959). "The physiologic mechanism of vitamin B₁₂ absorption". *Acta Medica Scandinavica. (Journal of Internal Medicine)* 1959; 165(2): 105. doi:10.1111/j.0954-6820.1959.tb14477.x.
- Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* 2011; 4(2): 158-170. (PubMed).
- Aboderin I et al. Life course perspectives on coronary heart disease, stroke and diabetes: the evidence and implications for policy and research. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 2002 (documento WHO/NMH/NPH/02.1).
- Abraham Nomura M D, Lance K Heilbrun Ph D and Grant N Stemmermann M.D. Prospective Study of Coffee Consumption and the Risk of Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1986; 76(4): 587-590. doi:10.1093/jnci/76.4.587.
- Achar V, Zenteno JC. Actualidades en el tratamiento de la retinosis pigmentaria. *Treavt a Mmeixe nOoft adlem Lao lr; eSteinpotiseism pbirgem-Oenctaurbirae* 2008; 82(5): 309-313.
- Acido Alfa Lipoico. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) 2002.
- Acido paraaminobenzoico por MedlinePlus (febrero de 2008). *Enciclopedia Médica en español*.
- Acidosis láctica. "Metformina". *Enciclopedia Médica en español* 2007.
- Acosta-García E, Galdona E, Barón MA, Páez MC, Velásquez E, Solano L. Zinc and copper in serum and zinc/copper ratio in a group of children from South Valencia, Venezuela. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44(1): 25-31.
- Acquas E et al. Differential effects of caffeine on dopamine and acetylcholine transmission in brain areas of drug-naïve and caffeine-pretreated rats. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 182-193.
- Acrilamida. El consumo de esta sustancia ha sido relacionado con la aparición de cánceres de la cavidad oral, faringe, esófago, laringe, intestino grueso, riñón, pecho y ovario (noticias, yahoo.com, 22 Octubre 2015). <https://es.noticias.yahoo.com/un-estudio-asegura-que-el-17--de-las-patatas-fritas-tiene-un-cancer%C3%ADgeno-por-encima-de-los-l%C3%ADmites-090019429.html>.
- Active ageing: a policy framework. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 2002; (documento WHO/NMH/NPH/02.8).
- Adán A et al. Effects of caffeine and glucose, alone and combined, on cognitive performance. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 310-17.
- Adeney K, Williams M, Schiff M, Qiu C, Sorensen T. Coffee consumption and the risk of gestational diabetes mellitus. *Acta Obstetr Gynecol* 2007; 86: 161-6.
- Advisory Group Meeting. Modification of radiosensitivity of biological systems. *IAEA Bulletin* 1975; 18: 32-3.
- AE van Dijk, Olthof MR, Meeuse JC, Seebus E, Heine RJ, van Dam RM. Los efectos agudos de café descafeinado y el ácido clorogénico principales componentes del café y trigonelina de tolerancia a la glucosa. *Diabetes Care* 2009 Jun; 32(6): 1023-5.
- Afaq F, Mukhtar H. Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging. *Exp Dermatol* 2006; 15: 678-684.
- Aftergood, Lilla, Alfin-Slater, Roslyn. Nutrition for today. Dubuque, IA: William C Brown Company 1973; 11-14.
- Agarwal S, Rao VA. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *Can Med Assoc J* 2000; 163: 739-744.
- Antioxidant or cholesterol status of middle-aged adults, *Nutrition Journal* 2004; 3: 15.
- Ageing: exploding the myths. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 1999; (documento WHO/HSL/AHE/99.1).
- Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2004; 24: 2783-840.

- Aggarwal BB, Kumar A, Bharti A C. Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003; 23, 363-98.
- Aggarwal BB, Yuan W, Li S, Gupta SC. Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric. *Mol Nutr Food Res* 2013 Sep; 57(9): 1529-42. doi:10.1002/mnfr.201200838. Epub 2013 Jul 12.
- Aggett PJ, Galdona E, Barón MA, Páez MC, Velásquez E, Solano L. Zinc and copper in serum and zinc/copper ratio in a group of children from South Valencia, Venezuela. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44(1): 25-31.
- Aggett PJ. Physiology and metabolism of essential trace elements: an outline. *Clin Endocrinol Metabol* 1985; 14(3): 513-43.
- Agostini C, Trojan S, Bellu R, Riva E, Bruzzese MG, Giovannini M. Developmental quotient at 24 months and fatty acid composition of diet in early infancy: a follow up study. *Arch Dis Child* 1997; 76: 421-424.
- Aguiar Vallim et al. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab* 2013; 17: 657-669.
- Aguirre Errasti C. Reflexiones acerca del diagnóstico de la carencia de vitamina B12. *Ed Clin (Barc)* 2001; 116: 457-458.
- Agustín Zerón. Genoma, microbioma y epigenoma humano. Una visión contemporánea de la triada ecológica. Consultado en 2014.
- Ah Y E, Dae K S, Min LW, Keun KS, Youl CJ, Wongi M, Hee R M. Phitotherapy Research 2008; 22: 1389-1395.
- Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels. (Finland). *Cancer Causes Control* 2000; 11(9): 847-852. (PubMed).
- Aizhen Zong, Hongzhi Cao, Fengshan Wang. Anticancer polysaccharides from natural resources: A review of recent research. *Carbohydrate Polymers* 2012; 90(4): 1395-1410. Online publication date: 1-Nov-2012. [CrossRef].
- Akamatsu S, Watanabe A, Tamesada M et al. Hepatoprotective effect of extracts from *Lentinus edodes* mycelia on dimethylnitrosamine-induced liver injury. *Biol Pharm Bull* 2004; 27(12): 1957-1960.
- Akiho H, Blennerhassett P, Deng Y, Collins SM. Role of IL-4, IL-13, and STAT6 in inflammation-induced hypercontractility of murine smooth muscle cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G226-32.
- Akinsete JA, Ion G, Witte TR, Hardman WE. Consumption of high ω -3 fatty acid diet suppressed prostate tumorigenesis in C3(1) Tag mice. *Carcinogenesis* 2012 Jan; 33(1): 140-8. doi:10.1093/carcin/bgr238. Epub 2011 Oct 31.
- Akito Kato-Kataoka et al. "Soybean-Derived Phosphatidylserine Improves Memory Function of the Elderly Japanese Subjects with Memory Complaints". *J Clin Biochem Nutr* November 2010; 7(3): 246-255. doi:10.3164/jcbn.10-62.
- Akmal M, JQ Qadri, Al-Waili NS, Thangal S, Haq A, Saloom KY. "Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C". *J Med Food* 2006; 9(3): 440-2. doi:10.1089/jmf.2006.9.440. PMID 17004914.
- Akyuz M, Kirbag S. Antimicrobial activity of *Pleurotus Eryngii* var *ferulae* grown on various agro-wastes. *EurAsia J BioSci* 2009; 3(8): 58-63.
- Al Tamimi S, Petersen PE. Oral health situation of schoolchildren, mothers and schoolteachers in Saudi Arabia. *International Dental Journal* 1998; 48: 180-186.
- Alajbegović A, Alajbegović J, Đelilović-Vranić. Dietary supplements in multiple sclerosis. *Acta Clinica Croatica* 2011 (Suppl. 2), 4th international epilepsy symposium in Pula how to start seizure treatment.
- Alander M, Satokari R, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T et al. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65: 351-4.
- Alapont Puchalt B, Prósper Sierra M, E Ricart Alvarez E, Navarro Hervás M. Hepatic esteatosis associated with heterozygotic familial hypobetalipoproteinemia. *Gastroenterología y Hepatología* 2004; 27: 04.
- Alarcón de la Lastra C, Barranc MD, Motilva V, Herrerías JM. Mediterranean Diet and Health: Biological Importance of Olive Oil. *Current Pharmaceutical Design* 2001; 7: 933-50.
- Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, Ma J. Blood Levels of Long Chain n-3 Fatty Acids and the Risk of Sudden Cardiac Death. *New England Journal of Medicine* 2002; 346: 1113-1118.
- Albert M J, Mathan V I, Baker. "Vitamin B12 synthesis by human small intestinal bacteria". *Nature* 1980; 283(5749): 781-782. doi:10.1038/283781a0. PMID 7354869.
- Albino AP et al. Cell cycle arrest and apoptosis of melanoma cells by docosahexaenoic acid: association with decreased pRb phosphorylation. *Cancer Research* 2000; 60: 4139-45.
- Alconchel Gago F, Santamaría A, Túnez I. Efecto antioxidante del ácido oleico e hidroxitirosol en un modelo experimental similar a la enfermedad de Huntington. *Actual Med* 2014; 99: (792): 60-64.
- Alderete E, Eskenazi B, Sholtz R. Effect of cigarette smoking and coffee drinking on time to conception. *Epidemiology* 1995; 6: 403-8.
- Alekel DL et al. Isoflavone rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 844-52.
- Alf D, Schmidt ME, Siebrecht S C. Ubiquinol supplementation enhances peak power production in trained athletes: a double-blind, placebo controlled study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2013; 10: 24.
- Alimentación en la mujer. Etapa I. Gestación y Lactancia. *Henufood* 2007. <http://www.henufood.com/nutricion-salud/consigue-una-vida-saludable/alimentacion-en-la-mujer-etapa-i-menopausia/index.html>.
- Alison B Evert, MS, RD, CDE; Jackie L Boucher, MS, RD, LD, CDE; Marjorie Cypress, PHD, C-ANP, CDE; Stephanie A Dunbar, MPH, RD; Marion J Franz, MS, RD, CDE; Elizabeth J Mayer-Davis, PHD, RD; Joshua J Neumiller, PHARM D, CDE, CGP, FASCP; Robin Nwankwo, MPH, RD, CDE; Cassandra L Verdi, MPH, RD; Patti Urbanski, MED, RD, LD, CDE and William S Yancy Jr, MD, MHSC. Nutrition Therapy Recommendations for the

- Management of Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2013 Nov; 36(11): 3821-3842. <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2042>.
- Alison B Evert, MS, RD, CDE and Jackie L Boucher, MS, RD, CDE. New Diabetes Nutrition Therapy Recommendations: What You Need to Know. *Diabetes Spectrum* 2014 May; 27(2): 121-130. <http://dx.doi.org/10.2337/diaspect.27.2.121>.
- Alkhenizan A, Hafez K. The role of vitamin E in the prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Saudi Med* 2007; 27(6): 409-414. (PubMed).
- Allain TJ, Dhesi J. Hypovitaminosis D in older adults *Gerontology* 2003; 49(5): 273-278. (PubMed).
- Allegri P, Mastromarino A, Neri P. Management of Chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long term follow-up. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1201-6.
- Allen Robert H, Seetharam Bellur, Podell Elaine, Alpers David H. "Effect of proteolytic enzymes on the binding of cobalamin to r protein and intrinsic factor: in vitro evidence that a failure to partially degrade protein is responsible for cobalamin malabsorption in pancreatic insufficiency". *The Journal of Clinical Investigation*. The American Society for Clinical Investigation 1978; 61(1): 47-54.
- Allen UD, McLeod K, Wang EE. Cow's milk versus soy-based formula in mild and moderate diarrhea randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 1994; 83(2): 183-7.
- Allyson M. Bower et al. "Bioactive Compounds from culinary herbs inhibit a molecular target for type 2 diabetes management, dipeptidyl peptidase IV", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.
- Alonso A. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study, *British Journal of Nutrition* 2004; 92, 311-319.
- Alonso A, Martínez González MA. Olive oil consumption and reduced incidence of Hypertension: the Sun study. *Lipids* 2004; 39: 1233-1238.
- Altorf-Van der Kuil W, Engberink MF, Brink EJ, Van Baak MA, Bakker SJ, Navis G, Van t Veer P, Geleijnse JM. Dietary protein and blood pressure: a systematic review. *PLoS One* 2010 Aug 11; 5(8): e12102. doi:10.1371/journal.pone.0012102.
- Alwaili NS. Clinical and mycological benefits of topical application of honey, olive oil and beeswax in diaper dermatitis. *Clinical Microbiology and Infection* 2005; 11: 2: 160-163.
- Amar J, Burcelin R, Ruidavets J, Cani P, Fauvel J, Alessi M et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1219-23.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776-89.
- American Cancer Society. Recombinant Bovine Growth Hormone. Last accessed (2014-01-02).
- American Chemical Society. Orange, Tangerine Peels Could Be Better Than Drugs For Lowering Cholesterol (Las pieles de las naranjas y mandarinas pueden ser mejores que las drogas para disminuir el colesterol); *Science Daily* May 2004. <www.sciencedaily.com/releases/2004/05/040512041238.htm>.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28 (suppl 1): S37-S42.
- American Dietetic Association; Dietitians of Canada. "Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets" (pdf). ADA Reports. (American Dietetic Association) 2003; vol. 103 (No. 6).
- Ames BN, Oro LS. Las causas y la prevención del cáncer: Perspectiva ganando *Environ Health Perspect* 1997 Jun; 105(4): 865-73.
- Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; Mar, 26(3): 770-776.
- Ampuero J and Romero-Gomez M. Prevention of hepatocellular carcinoma by correction of metabolic abnormalities: Role of statins and metformin. *World J Hepatol* 2015 May 18; 7(8): 1105-1111. doi:10.4254/wjh.v7.i8.1105.
- Ana Estela Gamiño Arroyo; Minerva Paola Barrios Ceballos; Lydia Patricia Cárdenas de la Peña; Fernando Anaya Velázquez; Felipe Padilla Vaca. "Flora Normal, Probióticos y Salud Humana" (PDF). *Acta Universitaria*. Universidad de Guanajuato (Guanajuato, México) 2005; 15(33): 34-40.
- Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: An old-age disease with an age-old solution. *Cancer Lett* 2008; 267: 133-64.
- Anderson, Diwadkar V., Bridges S., Selective effects of different antioxidants on oxidation of lipoprotein in rats. *PSEBM* 1998; 218: 376-381.
- Anderson, Broadhurst CL, Polansky MM, Schmidt WF, Khan A, Flanagan VP, Schoene NW, Graves DJ. "Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity". *J Agric Food Chem* 2004; 52(1): 65-70. doi:10.1021/jf034916b. PMID 14709014.
- Anderson J, Blake JE, Turner J, Smith BM. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with Type 2 diabetes. *A Journ Clin Nutr* 1998; 68: 1347-53.
- Anderson J, Diwadkar V, Bridges S. Selective effects of different antioxidants on lipoproteins from rats. *PSEBM* 1998; 218: 376-81.
- Anderson JK, Teuber SS, Gobeille A, Cremin P, Waterhouse AL, Steimberg FM. Walnut polyphenolics inhibit in vitro human plasma and LDL oxidation. *J Nutr* 2001; 131; 2837-42.
- Anderson JW. Diet first, then medication for hypercholesterolemia. *JAMA* 2003; 290(4): 531-3.
- Anderson JW, Johnstone B M, Cook Newell M E. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-82.
- Anderson KJ, Teuber SS, Gobeille A, Cremin P, Waterhouse AL, Steimberg FM. Walnut polyphenolics inhibit in vitro human plasma and LDL oxidation. *J Nutr* 2001; 131; 2837-42.
- Andreu Prados Bo, Sonia Gómez Martínez, Esther Nova y Ascensión Marcos. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. *Nutr Hosp* 2015; 31(Supl. 1): 1018. doi:10.3305/nh.2015.31.sup1.8702.
- Andrew L Stoll. Omega 3 Fatty Acids in Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 407-412.

- Andújar I, Recio MC, Giner RM, Ríos JL. Cocoa polyphenols and their potential benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 906252. doi:10.1155/2012/906252.
- Anexo del Real Decreto 930/1992, de 17 de julio, por el que se aprueba la norma de etiquetado sobre propiedades nutritivas de los productos alimenticios.
- Angelika Lüttig und Juliane Kasten: Hagebutte & Co - Blüten, Früchte und Ausbreitung europäischer Pflanzen. Fauna, Nottuln 2003, ISBN 3-935980-90-6.
- Angelo H Paredes MD, Dawn M, Torres MD, Stephen A, Harrison MD. Tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico: Papel de las modificaciones dietéticas y el ejercicio. *Clinical Liver Disease* 2013; 2(S4): S535–S555. doi:10.1002/cld.272.
- Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Anisimov SV, Vesnushkin GM, Vinogradova IA. "Melatonin as antioxidant geroprotector and anticarcinogen". *Biochim. Biophys Acta* 2006; 1757(5-6): 573-89. doi:10.1016/j.bbabi.2006.03.012. PMID 1667878.
- Anita Slomski, MA. Mediterranean Diet With Olive Oil May Reduce Breast Cancer Risk. *JAMA*. 2015; 314(20): 2122. doi:10.1001/jama.2015.15119.
- Anling Rao, Gail N Owen. L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2012; 17; 167-168.
- Ansedo M. El 17% de las patatas fritas tiene un cancerígeno por encima de los límites, acrilamida. *El País* 2015. http://elpais.com/elpais/2015/10/16/ciencia/1444995191_943066.html.
- Aparicio García-Molina VA, Carbonell Baeza A y Delgado Fernández M. Beneficios de la actividad física en personas mayores. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte* 2010; 10(40): 556-576.
- Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK: Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Int Med* 1993; 153: 429-438.
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1117-1124.
- Aquerreta Y. Pescados. En Astiasarán I y Martínez A. Alimentos. Composición y propiedades. Ed. McGraw-Hill-Interamericana 2003. España.
- Aranceta J, Puleva Food, Senc. Guía práctica sobre hábitos alimentarios y salud 2002.
- Aranda JV, Beharry K, Valencia GB, Natarajan G, Davis J. Caffeine impact on neonatal morbidities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 20-23.
- Arango D, Morohashi K, Yilmaz A, Kuramochi K, Parihar A, Brahimaj B, Groptewold E and Dossef A. Molecular basis for the action of a dietary flavonoid revealed by the comprehensive identification of apigenin human targets. *Current Issue* 2013, 110(24) E2153-E2162, doi:10.1073/pnas.1303726110.
- Arendash GW, Cao C. "Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease". *Journal of Alzheimer's Disease* 2010; doi:10.3233/JAD-2010-091249.
- Arendash GW, Cao C. La cafeína y el café como agentes terapéuticos contra la enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer Dis J* 2010; 20 Suppl 1: S117-26.
- Arendash GW, Mori T, Cao C et al. La cafeína revierte el deterioro cognitivo y disminuye los niveles de beta-amiloide del cerebro en ratones envejecidos enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer Dis J* 2009; 17(3): 661-80.
- Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K et al. La cafeína protege a los ratones contra la enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo reduce la producción de beta-amiloide cerebral *Neurociencia* 2006; 142(4): 941-52.
- Ariel-A and Serhan-CN. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol* 2007; 28: 176-183.
- Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S, Yang R, Petasis NA and Serhan CN. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J. Exp Med* 2005; 201: 713-722.
- Armstrong MJ, Miyasaki JM. American Academy of Neurology. "Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology.". *Neurology* 2012; 79(6): 597-603. doi:10.1212/wnl.0b013e318263c443. PMC 3413759. PMID 22815556.
- Arora R, Gupta D, Chawla R, Sagar R, Sharma A, Kumar R et al. Radioprotection by plant products: present status and future prospects. *Phytother Res* 2005; 19: 1-22.
- Arranz S, Chiva G, Valderas P et al. Wine, Beer, Alcohol and Polyphenols on Cardiovascular Disease and Cancer. *Nutrients* 2012, 4: 759-81.
- Arria AM, O'Brien MC. The "high" risk of energy drinks. *JAMA* 2011; 305: 600-601.
- Arribas Arribas B. Tesis Doctoral. Universidad de Granada 2009.
- Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1467S-1476S.
- Arts IC and Hollman PC. "Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies." *American Journal Clinical Nutrition*, 2005 81(1 Suppl): p. 317S-325S.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346): 174-180.
- Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(1): 157-161. (PubMed).
- Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkanen H, Salminen S, Maunula L et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999; 104: e64.
- Asai Instituto de Investigación de Germanio, Tokio, Japón, 1984. Tweet.
- Asanka R. Bandara, Sylvie Rapior, Darbhe J. Bhat, Pattana Kakumyan, Sunita Chamyuang, Jianchu Xu, Kevin D. Hyde. *Polyporus umbellatus*, an Edible-Medicinal Cultivated Mushroom with Multiple Developed

- Health-Care Products as Food, Medicine and Cosmetics: A Review. *Cryptogamie, Mycologie* 2015; 36(1): 3-42. Online publication date: 1-Mar-2015. [CrossRef].
- Askanazy S. Klinisches über Diuretin. In *Deutsches Archiv für klinische Medizin*; Vogel Editions: Leipzig, Germany 1986; pp. 209-230.
- Astudillo Montero M, citada Gladys Ibáñez. Las papas fritas. http://tumesanutritiva.blogspot.com.es/2015/10/las-papas-fritas_14.html.
- Atif B A, Carol S F. Phytosterols as Anticancer Dietary Components: Evidence and Mechanism of Action. *J Nutr* 2000; 130: 2127-2130.
- Atroschi F, Sandholm M. Red blood cell glutathione as a marker of milk production in fin sheep. *Research in veterinary Science* 1984; 33: 256-259.
- Atsushi Takeda, Kazuhiro Sakamoto, Haruna Tamano, Kotaro Fukura, Naoto Inui, Sang Won Suh, Seok-Joon Won and Hidehiko Yokogoshi. "Facilitated Neurogenesis in the Developing Hippocampus After Intake of Theanine, an Amino Acid in Tea Leaves, and Object Recognition Memory". *CELLULAR AND MOLECULAR NEUROBIOLOGY* 2011; 31(7): 1079-1088. doi:10.1007/s10571-011-9707-0.
- Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, Budagov T, Katz M, Yang X, Siegel G, Bergman A, Huffman DM, Schechter CB, Wright WE, Shay JW, Barzilai N, Govindaraju DR, Suh Y. Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Dec 4.
- Aubó C, Sentí M, Marrugat J, Tomás M, Vila JS, Sala J, Masiá R, for the REGICOR Investigators. "Risk of myocardial infarction associated with Gin/Arg 192 polymorphism in the human para oxonase gene and diabetes mellitus". *Eur Heart J* 2000; 21: 33-38.
- Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, Jacobsen C, Carrol R E, Montalto MB, Halter R, Qiu W, J Jacobs JR, Connor WE, Connor SL Taylor JA, Neuringer M, Fitzgerald KM and Hall RT. Visual cognitive, and Language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acid to 1 year of age. *Pediatrics* 2003; 112: 177-183.
- Azen SP, Qian D, Mack WJ et al. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation* 1996; 94(10): 2369-2372. (PubMed).
- Azim Ghasemnezhad. Investigations on the effects of harvest methods and storage conditions on yield, quality and germination of evening primrose (*Oenothera Biennis* L) seeds. Dissertation, Universität Gießen 2007 (Volltext).
- Baba S, Natsume M, Yasuda A, Nakamura Y, Tamura T, Osakabe N, Kanegae M, Kondo K. Plasma LDL and HDL cholesterol and oxidized LDL concentrations are altered in normo and hypercholesterolemic humans after intake of different levels of cocoa powder. *J Nutr* 2007; 137: 1436-1441.
- Bac Y S, Park JC, He R et al. Differential signaling of formyl peptide receptor-like1 by Trp-Lys-Tyr-Met-Val-Met-CONH2 or lipoxin A4 in human neutrophils. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 721-30.
- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S et al; Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011; 14: 2274-84.
- Bach-Faig PA, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L; on behalf of the Mediterranean Diet Foundation Expert Group. "Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. ". *Public Health Nutrition* 2011; 14(12A): 2274-2284.
- Bäckhed Fredrik, Ding Hao, Wang Ting et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 November; 2; 101(44): 15718-15723.
- Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-23.
- Bäckhed F et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS* 2004; 101(44): 15718-15723.
- Badger TM, Ronis MJ, Simmen RC, Simmen FA. Soy protein protection against cancer. *L Am Coll Nutr* 2005; 24(2): 146S-149S.
- Badui E, Rangel A, Valdespiro A, Gref A, Plaza A, Chávez E, Ramos M, Lepe L, Cruz H, Enciso R. "Infarto agudo de miocardio en adultos jóvenes. Presentación de 142 casos". *Arch Inst Cardiol Mex* 1993; 63: 529-537.
- Badui S. La ciencia de los alimentos en la práctica. Primera Edición. Pearson Educación, México 2012.
- Baggott MJ, Childs E, Hart AB, de Bruin E, Palmer AA, Wilkinson JE, de Wit H. Psychopharmacology of theobromine in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2013; 228: 109-118.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
- Bairoch A. "The ENZYME database in 2000". *Nucleic Acids Res* 2000; 28: 304-305. PMID 10592255.
- Balansky R, G Ganchev, Ilitcheva M, Steele VE, De la flora S. Prevención de cigarrillos tumores de pulmón inducida por el humo en ratones mediante la budesonida, isotiocianato de fenetilol, y N-acetil cisteína. *Int J Cáncer* 2010; 126(5): 1047-1054.
- Balassiano IT, De Paulo SA, Silva NH, Cabral MC, Carvalho MC. Demonstration of the lapachol as a potential drug for reducing cancer metastasis. *Oncology Reports* 2005; 13: 329-333.
- Ballariaga A, Carrascos A. Nutrición en la adolescencia. En: *Nutrición en la infancia y adolescencia*. Segunda edición. Ballabriga A, Carrascosa A, editors. Ergon 2001: 425-492.
- Ballesteros Pomar, M D, Rubio Herrera MA, Gutiérrez Fuentes JA. Gómez Geriqué JA en representación del grupo DRECE. *Arteriosclerosis* 2001; 13(3): 97-102.
- Balz Frei. "Studies force new view on biology of flavonoids". *EurekAlert*, 5 de Marzo del 2007.
- Banasaz M, Norin E, Holma R, Midtvedt T. Increased Enterocyte Production in Gnotobiotic Rats Mono-Associated with *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 3031-3034.

- Banegas A, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Graciani A. "Epidemiología de la hipertensión arterial y mortalidad relacionada en España". En: De La Figuera M, Arnau JM, Brotons C. Hipertensión arterial en atención primaria: evidencia y práctica clínica. Euromedical. Barcelona, 2002.
- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Cruz JJ, De Andrés B, Rey Calero J. "Mortalidad relacionada con la presión arterial y la hipertensión en España". *Med Clin (Barna)* 1999; 112: 489-94.
- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. "El problema de la hipertensión arterial en España". *Rev. Clin Esp* 2002; 202: 12-15.
- Banegas JR, Villar F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñiz J, Juane R. "Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años". *Rev San Hig Pub* 1993; 67: 419-445.
- Bannenberg G, Arita M and Serhan CN. Endogenous receptor agonists: resolving inflammation. *The Scientific World Journal* 2007; 7: 1440-1462.
- Bao W et al. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to Syndrome X from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Archives of Internal Medicine* 1994; 154: 1842-1847.
- Bara AI, Barley EA. Caffeine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001.
- Barbagallo M, Dominguez LJ, Tagliamonte MR, Resnick LM, Paolisso G. Effects of vitamin E and glutathione on glucose metabolism: role of magnesium. *Hypertension* 1999; 34: 1002-1006.
- Barbara D'Avanzo, PhD, Carlo La Vecchia MD, Eva Negri ScD, Adriano Decarli, ScD, Jacques Benichou ScD. Attributable risks for bladder cancer in northern Italy. *Annals of Epidemiology* 1995; 5(6): 427-431.
- Barbisan LF, Scolastici C, Miyamoto M, Salvadori DM, Ribeiro LR, da Eira AF, de Camargo JL. Effects of crude extracts of *Agaricus blazei* on DNA damage and on rat liver carcinogenesis induced by diethylnitrosamine. *Genet Mol Res* 2003 Sep30; 2(3): 295-308.
- Barengolts EI, Berman M et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 209-13.
- Barkem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustavson J, Nilsson S. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor β to partial estrogen agonist and antagonist. *Mol Pharmacology* 1998, 54: 105 12.
- Barker DJP et al. Weight gain in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577-580.
- Barlow Walden LR, Reiter RJ, Abe M, Pablos M, Menéndez-Pelaez A, Chen LD, Poeggeler B. "Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity". *Neurochemical Int* 1995; 26(5): 497-502. doi:10.1016/0197-0186(94)00154-M. PMID 7492947.
- Baron S et al. "Medical Microbiology" 1996; 4th Edition. University of Texas Medical Branch at Galveston. ISBN 0-9631172-1-1.
- Barry Sears. La Inflamación Silenciosa. Cómo combatirla con la dieta de la zona. Urano. Barcelona. 2007.
- Bartley M et al. Social distribution of cardiovascular disease risk factors: change among men 1984-1993. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2000; 54: 806-814.
- Bartsch H, Nair J, Owen RW. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis* 1999; 20: 2209-18.
- Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, Schaefer E, Lipton R, Cheng S, Shuldiner AR. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA* 2003; 290: 2030-40.
- Bas E Dutilh, Noriko Cassman, Katelyn McNair, Savannah E Sánchez, Genivaldo GZ Silva, Lanza Boling, Jeremy J Barr, Daan R Speth, Victor Seguritan, Ramy K Aziz, Ben Fieltrós, Elizabeth A Dinsdale, John L Mokili, Robert A Edwards. "Un bacteriófago muy abundante descubierto en las secuencias desconocidas de metagenomes fecales humanos". *Nature Communications* 2014; 5: 4498. doi:10.1038/ncomms5498. PMID 25058116.
- Bastida S y Sánchez Muniz F, citados por Ebrí Torné B, en la Otra Cara de la Medicina ¿Hacia donde vamos? Mira Editores. Zaragoza 2002.
- Basu S, Paul DK, Ganguly S, Chatterjee M, Chandra PK. Efficacy of High-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in Controlling Acute Watery Diarrhea in Indian Children: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 208-13.
- Basualdo J et al. Microbiología Biomédica 2006; 2º Edición, Editorial Atlante, 2006. ISBN 9789509539471.
- Bates B, Lennox A, Prentice A, Bates C, and Swan G. National Diet and Nutrition Survey: headline results from years 1, 2 and 3 (combined) of the Rolling Programme (2008/2009-2010/11). Department of Health and Food Standards Agency 2012.
- Battle J, Ha TZ, Li CF, Dellabeffa V, Rice P, Kalbfleisch J, Browder W, Williams D. Ligand binding to the (I,3)-beta-D-glucan receptor stimulates NF-kappa B activation, but not apoptosis in U937 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249: 499-504.
- Baublis A, Lu C, Clydesdale F, Decker E. Potential of wheat-based breakfast cereals a source of dietary antioxidants. *J Am Coll Nutr* 2003; 133(10): 3285S-3292S. PMID 10875602.
- Bauer E Sumpio, Alfredo C Cordova, David W Berke-Schlessel, Feng Qin, Quan Hai Chen. Green Tea, the "Asian Paradox," and Cardiovascular Disease". *Journal of the American College of Surgeons* 2006; 202(5): 813-825. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.01.018.
- Bauersachs J, disfunción endotelial A. Schäfer en la insuficiencia cardíaca: Mecanismos y enfoques terapéuticos *Curr Vasc Pharmacol* 2004 Apr; 2(2): 115-24.
- Baur A, Harrer Peukert M, Jahn G, Kalden JR and Fleckenstein B. Alpha Lipoic Acid is an effective inhibitor of Human Immuno deficiency Virus (HIV-1) replication. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 722-124.
- Baur JA, Kevin J, Pearson Nathan, Price L, Hamish A Jamieson, Lerin C, Avash Kalra, Vinayakumar V, Prabhu Joanne S, Allard Lopez-Lluch G, Kaitlyn Lewis, P Pistell Suresh Poosala PJ, Becker KG, Olivier Boss, Mingyi Wang DG, Sharan Ramaswamy Kenneth W Fishbein, Richard G. Spencer, Lakatta EG, Le Couteur D, Reuben J, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, De Cabo R&, Sinclair DA. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006, 16 November; 444, 337-342. doi:10.1038/nature05354.
- Baxter RA. Antiaging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *J Cosmet Dermatol* 2008 Mar; 7(1): 2-7. doi:10.1111/j.1473-2165.2008.00354.x.

- Bazan NG. Supply of n-3 polyunsaturated fatty acids and their significance in the central nervous system. In: Wurtman RJ, Wurtman JJ, editors. *Nutrition and the brain*, volume 8. New York: Raven Press 1990.p. 1-22.
- BBC News. Folic acid "hinders malaria drug" 21 October 2006.
- Beal MF. Mitochondria dysfunction and oxidative damage in Alzheimer's and Parkinson's diseases and coenzyme Q10 as a potential treatment. *J Bioenergy Biomembr* 2004; 36(4): 381-6.
- Beaucha M, Keast R, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q et al. Fitoquímica: Actividad cuasi ibuprofeno en aceites extra virgen de oliva. *Nature* 2005; 437: 45-46.
- Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, Lin J, Pika J, Han O, Lee CH, Smith AB, Breslin PA. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature* 2005; 437: 45-46.
- Bejarano I, Espino J, González-Flores D, Casado JG, Redondo PC, Rosado JA, Barriga C, Pariente JA, Rodríguez AB (2009). "Role of Calcium Signals on Hydrogen Peroxide-Induced Apoptosis in Human Myeloid HL-60 Cells". *International Journal of Biomedical science* 2009; 5(3): 246-256.
- Belardinelli R, Mucaj A, Locala Price F, Solenghi M, Principi F, Tiano L, Littorru, GP. Coenzyme Q10 improves contractility of dysfunctional myocardium in Chronic Heart failure. *Biofactors* 2005; 25(1-4): 137-45.
- Belcaro G, Cesarone MG, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S, Appendino G. Efficacy and safety of Meriva, a curcumin-phosphatidyl coline complex, during extended administration in osteoarthritis patients. *Altern Med Rev* 2010; 14(4): 337-44.
- Bellipanni G, Di Marzo F, Blasi F, Di Marzo A. "Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience." *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1057 (Dec): 393-402. PMID 16399909.
- Beltrán-García Miguel J, Estarrón-Espinosa Mirna, Ogura Tetsuya. Volatile Compounds Secreted by the Oyster Mushroom (*Pleurotus Ostreatus*) and Their Antibacterial Activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1997; 45(10): 4049. doi:10.1021/jf960876i.
- Belury M. Inhibition of Carcinogenesis by Conjugated Linoleic Acid: Potential Mechanisms of Action. *J Nutr* 2002; 132: 2995-2998.
- Belluzzi A, Boschi S, Brignola C, Munarini A, Cariani G, Miglio F. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2000 Jan; 71(1 Suppl): 339S-42S.
- Bendini A, Cerretani L, Carras-Pancorbo A, Gomez-Caravaca AM, Segura-Carretero A, Fernández- Gutiérrez A, Lercker G. Phenolic molecules in virgin olive oils: a survey of their sensory properties, health effects, antioxidant activity and analytical methods. An overview of the last decade. *Molecules* 2007; 12: 1679-1719.
- Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM, Astrup A. Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 773-83.
- Benedetti MSc, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, and Rocca WA. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease. A case-control study. *Neurology* 2000; 55(9): 1350-1358.
- Benedict AL, Mountney A, Hurtado A, Kelley E. Bryan, Ronald L. Schnaar, Albena T. Dinkova-Kostova and Talalay P. Neuroprotective Effects of Sulforaphane after Contusive Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*. November 2012; 29(16): 2576-2586. doi:10.1089/neu.2012.2474.
- Beneficios de los probióticos. CEDIMCAT. Centro de Información de Medicamentos de Cataluña. <http://www.cedimcat.info/html/es/dir2471/doc26755.html>.
- Beng San Yeoh, Matam Vijay Kumar. Debugging the host browns the fat. *Nature Medicine* 2015; 21, 1390-1391, 2015. doi:10.1038/nm.3999. December 2015.
- Benjamin J, Agam G, Levine J et al. Inositol treatment in psychiatry. *Psychopharmacology Bull* 1995; 31: 167-175. <http://www.doctorsofufsc.com/condition/document>.
- Benjamin J, Levine J, Fux M et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1084-1086. <http://www.doctorsofufsc.com/condition/document/125035%22%20%5C1%20%22ref6>.
- Benjelloun S. Nutrition transition in Morocco. *Public Health Nutrition* 2002; 5: 135-140.
- Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Juty J, Deng Y. The intestinal Microbiota affect central levels of brain derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141(2): 599-609.e3, doi:10.1053.
- Berenson GS et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 1650-1656.
- Berenson GS et al. Cardiovascular risk in early life: the Bogalusa Heart Study. Kalamazoo MI. The Upjohn Company 1991; (Current Concepts Series).
- Berlin CM, Denson HM, Daniel CH, Ward RM. Disposition of dietary caffeine in milk, saliva, and plasma of lactating women. *Pediatrics* 1984; 73: 59-63.
- Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 321-9.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg M et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(6): 761-772. (PubMed).
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-Di Franco C et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(9): 1297-1305.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-Di Franco C et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(9): 1306-1314.
- Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health. *Gut Pathog* 2013; 5(1): 3-13.
- Bézanger Beauquesne L, Pinkas M, Torck M. Les Plantes dans la thérapeutique moderne. 2^a. Paris: Maloine 1986; p. 107.
- Bézanger-Beauquesne L, Pinkas M, Torck M, Trotin F. Plantes médicinales des Régions Tempérées. Paris: Maloine 1980; p. 279.

- Bharat B. Aggarwal (Ed.), Shishir Shishodia (Ed.). CRC Press, ed. Resveratrol in Health and Disease 2005; p. 712.
- Bharat B Aggarwal et al. The Molecular Targets and Therapeutics Uses of Curcumin in Health and Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology 2007; Volumen 595.
- Bhattacharjee Y. "Psychiatric research. Is internal timing key to mental health?". Science 2007; 317 (5844): 1488-90. doi:10.1126/science.317.5844.1488. PMID 17872420.
- Bhupathiraju SN, Pan A, Malik VS et al. Bebidas y riesgo de diabetes tipo 2 con y sin cafeína. Am J Clin Nutr 2013; 97(1): 155-66.
- Bianchi I. MICOTERAPIA E FUNGHI MEDICINALI: I LIBRI CONSIGLIATI DA NOI Edizione Milan 2008 rilegata.
- Bidel S, Hu G, Qiao Q, P Jousilahti, Antikainen R, el consumo Tuomilehto J. Café y el riesgo de mortalidad total y cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2. Diabetologia 2006 Nov; 49(11): 2618-26.
- Bienenstock John and Cryan John, citados por Bravo JA et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. Proceedings of the National Academy of Sciences. Published online August 29, 2011. doi:10.1073/pnas.110299910.
- Binns N. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota 2013; ILSI Europe Monograph Series.
- Bipul R, Acharya BR, Bhattacharyya B, Chakrabarti G. The natural naphthoquinone Plumbagin exhibits antiproliferative activity and disrupts the microtubule network through tubulin binding. Biochemistry 2008; 47(30): 7838-7845.
- Birch Eileen E, Garfield Sharon et al. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. Developmental Medicine and Child Neurology 2000; 42: 174-181.
- Birt DF, Hendrich S, Wang W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoides. Pharmacol Ther 2001; 90: 157-77.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res. 2003; 18(2): 343-351. (PubMed).
- Biscione F, Totteri A, De Vita A, Altamura G. Effect of Omega 3 fatty Acids on the prevention of atrial arrhythmias. Italian Heart Journal. Supplement: Official Journal on The Italian Federation of Cardiology 2005; 6(1): 53-9.
- Bisson JF, Guardia Llorens MA, Hidalgo S, Rozan P, Messaoudi M. Protective effect of Acticoa powder, a cocoa polyphenolic extract, on prostate carcinogenesis in Wistar Unilever rats. Eur J Cancer Prev. 2008 Feb; 17(1): 54-61.
- Bittelman R, 2013. El consumo excesivo de café podría incrementar el riesgo de glaucoma. <http://www.saludavista.com/2013/04/consumo-excesivo-de-cafe-podria-incrementar-riesgo-de-glaucoma/>.
- Bjarne K Jacobsen, Erik Bjelke, Gunnar Kvåle and Ivar Heuch. Coffee Drinking, Mortality, and Cancer Incidence: Results From a Norwegian Prospective Study. JNCI J Natl Cancer Inst 1986; 76(5): 823-831. doi:10.1093/jnci/76.5.823.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 297(8): 842-857. (PubMed).
- Blackburn H. Seven Countries Study. On the Trail of Heart Attacks in Seven Countries. Epidemiology. Community Health. School of Public Health. University of Minnesota 1999.
- Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. Am J Cardiol 2000; 86: 46-52.
- Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW, et al. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. JAMA 1984; 252: 487-490.
- Bloomer RJ, Fry A et al. Astaxanthin supplementation does not attenuate muscle injury following eccentric exercise in resistance-trained men. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2005; 15: 401-412.
- Blustein J et al. Association of caesarean delivery with children adiposity from age 6 weeks to 15 years. Int J Obes 2013; 37: 900-906.
- Blutt SE, Weigel NL. Vitamin D and prostate cancer. Proc Soc Exp Biol Med 1999; 221(2): 89-98. (PubMed).
- Bobak M, Skodova Z and Marmot M. Effect of beer drinking on risk of myocardial infarction: population based case-control study. BMJ 2000; 320: 1378-1379.
- Bobek P, Ozdin L, Kuniak L, Hromadova M. France A, Can Umir J A and Cortez M. Regulation of cholesterol metabolism with diction de Hongos Ostras Chillan, Chile. Institute de Inetary addition of oyster mushroom (Pleurotus Ostrea-Investigaciones Agropecuarias. Boletín INIAN 2000; 23: 32.
- Bo S et al. "Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes", Curr Opin Lipidol feb 2008; 19(1): 50-6.
- Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. Epidemiology 1990; 1: 342-348 Medline.
- Bogani P, Galli C, Villa M, Visioli F. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. Atherosclerosis 2007; 190: 181-186.
- Bogdanova J. Coriolus versicolor innovation in prevention of onco-gynecological diseases, especially HPV. Akush Ginekol (Sofia) 2008; 47 Suppl 3: 51-3.
- Boh B, Berovic M, Zhang J, Zhi-Bin L. Ganoderma lucidum and its pharmaceutically active compounds. Biotechnology Annual Review 2007; 13: 265-301.
- Bolden JS et al. Evidence Against a Bacterial Endotoxin Masking Effect in Biologic Drug Products by Limulus Amebocyte Lysate Detection. PDA J Pharm Sci Technol 2014; 68: 472-477.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J et al. "Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus". Ann Intern Med 2007; 147(6): 386-99. PMID 17638715.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ 2010; 341.

- Bond GS. Effect of various agents on the blood flow through the coronary arteries and veins. *J. Exp Med* 1910; 12: 575-585.
- Bondy SC, Yang YE, Walsh TJ et al. Dietary modulation of age, related changes in cerebral pro-oxidant status. *Neurochem Int* 2002; Feb, 40(2): 123-130.
- Bongers G, Pacer ME, Lira SA. Interplay of host microbiota genetic perturbations, and inflammation promotes local development of intestinal neoplasms in mice. *The Journal of Experimental Medicine* 2014; 211(3) 457-472.
- Booser CE, Hammond GS, Hamilton CE, "Air Oxidation of Hydrocarbons. The Stoichiometry and Fate of Inhibitors in Benzene and Chlorobenzene". *Journal of the American Chemical Society* 1995; 3233-3235.
- Bordier H. Oligotherapy *Gazette Medicale de France* 1980 87: 18 (2255-2260).
- Borek C. Free radicals: the pros and cons of antioxidants. *J Nut* 2004; 134: 3207S-3209S.
- Boris Nemets. Addition of Omega-3 Fatty Acid to Maintenance Medication Treatment for Recurrent Unipolar Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 477-479.
- Boris Nemets MD, Ziva Stahl MSC and Belmaker RH, M.D. Addition of Omega-3 Fatty Acid to Maintenance Medication Treatment for Recurrent Unipolar Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 477-479.
- Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57(4): 258-261. (PubMed).
- Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer* 2008; 16: 447-51.
- Bottiglieri T. "Ademetionine (S-adenosylmethionine) neuropharmacology: implications for drug therapies in psychiatric and neurological disorders". *Expert Opin Investig Drugs* 1997; 6(4): 417-26. doi:10.1517/13543784.6.4.417.
- Bottiglieri Teodoro. "Folate, Vitamin B₁₂ and Neuropsychiatric Disorders" [Folato, vitamina B₁₂ y desórdenes neuropsiquiátricos]. En Fukagawa, Naomi K. *Nutrition Reviews* 1996; 54(12). doi:10.1111/j.1753-4887.1996.tb03851.x.
- Bottiglieri Teodoro, Godfrey P, Flynn T, Carney MW, Toone BK, Reynolds EH. "Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53(12): 1096-8. doi:10.1136/jnnp.53.12.1096. PMID 2292704.
- Bouic Patrick J D. The role of phytosterols and phytosterolins in immune modulation: a review of the past 10 years. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2001 November; 4(6): 471-475.
- Bounous G. Whey protein concentrates (WPC) and glutathione modulation in cancer treatment. *Anticancer Res* 2000 Nov-Dec; 20(6C): 4785-92.
- Bourguignon C et al. *Le sol, la terre et les champs. Per retrouver une agriculture saine*. Ed: Le Sang de la Terre 2008.
- Bourne LT, Lambert EV, Steyn K. Where does the black population of South Africa stand on the nutrition transition? *Public Health Nutrition* 2002; 5: 157-162.
- Bracken MB, Triche EW, Belanger K. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 456-66.
- Brandes M. The importance of physical activity and fitness for human health. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 96-101.
- Bralley JA, Lord RS. Treatment of chronic fatigue syndrome with specific amino acid supplementation. *Journal of applied nutrition* 1994; Vol 46 (3), 19: 74-78.
- Braverman Eric. *The healing nutrients within*. New Canaan, CT: Keats Publishing Inc 1997; 20.
- Braverman, Eric. *The healing nutrients within*. New Canaan, CT: Keats Publishing Inc 1997; 62.
- Braverman, Eric. *The healing nutrients within*. New Canaan, CT: Keats Publishing Inc 1997; 239.
- Bravo JA et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Published online August 29, 2011. doi:10.1073/pnas.110299910.
- Breene WM. Nutritional and medicinal value of specialty mushrooms. *Journal of Food Protection* 1990; 10(53): 883-894.
- Brian MacMahon, MD, Stella Yen, M.D, Dimitrios Trichopoulos, MD, Kenneth Warren, M and George Nardi, MD. Coffee and Cancer of the Pancreas. *Engl J Med* 1981; 304: 630-633 March 12, 1981. doi:10.1056/NEJM198103123041102.
- Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM. Mineral Metabolism. In: Larson PR, Kronenberg HM, Melmed S Polonsky KS, eds. *Larsen: Williams Textbook of Endocrinology*: Elsevier 2003: 1317-1320.
- Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(2): 234-239. (PubMed).
- Brooks JD, Paton VG, Vidanes G. Potent induction of phase 2 enzymes in human prostate cells by sulforaphane. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 949-54.
- Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM, Zock P, Witteman J. Intake of very long chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. *Am Heart J* 2006; 151: 857-62.
- Brown AA, Hu FB: Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 673-686.
- Brown D E, A M, Rashotte A S, Murphy J, Normanly BW, Tague W A, Peer L, Taiz G K, Muday. "Flavonoids act as negative regulators of auxin transport in vivo in *Arabidopsis thaliana*". *Plant Physiol* 2001; 126: 524-535.
- Brown KC, Witte TR, Hardman WE, Luo H, Chen YC, Carpenter AB, Lau JK, Dasgupta P. Capsaicin displays anti-proliferative activity against human small cell lung cancer in cell culture and nude mice models via the E2F pathway. *PLoS One*. 2010 Apr 20; 5(4): e10243. doi:10.1371/journal.pone.0010243.

- Brown M D et al. Promoción de la migración metastásico de próstata hacia hueso humano estoma ósea por Omega 6 y su inhibición por Omega 3 PUFAs. *British Journal of Cancer* 2006; 94: 842-53.
- Bruce Armstrong, Richard Doll. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *International Journal of Cancer* 1975; 15,(4): 617-631.
- Bruce J, Grattan Jr. Plant Sterols as Anticancer Nutrients: Evidence for Their Role in Breast Cancer. *Nutrients* 2013 Feb; 5(2): 359-387. doi:10.3390/nu5020359. PMID: PMC3635199.
- Bruno RS, Leonard SW, Atkinson J et al. Faster plasma vitamin E disappearance in smokers is normalized by vitamin C supplementation. *Free Radic Biol Med* 2006; 40(4): 689-697. (PubMed).
- Buckley Thomas et al. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, February, 23, 2015.
- Bruckner I, Bustan C, Adamescu E et al. Diabetic Neuropathy, choices of treatment. *Rom J Internen Med* 2002; (1-4): 53-60.
- Brunelleschi S, Bardelli C, Amoruso A, Gunella G, Leri F, Romani A, Malorni W, Franconi F. Minor polar compounds extra-virgin olive oil extract (MPC-OOE) inhibits NF-kappa B translocation in human monocyte/macrophages. *Pharmacol Res* 2007; 56: 542-549.
- Bruneton J. Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia. Zaragoza: Acribia 1991; (88): 395.
- Brunyé TT et al. Acute caffeine consumption enhances the executive control of visual attention in habitual consumers. *Brain Cogn* 2010; 74: 186-92.
- Brunyé TT et al. Caffeine enhances real-world language processing: Evidence from a proofreading task. *J Exp Psychol Appl* 2011.
- Brunyé TT et al. Caffeine modulates attention network function. *Brain Cogn* 2010; 72: 181-8.
- Brüssow H. Microbiota and healthy ageing: observational and nutritional intervention studies. *Biotechnology* 2013; 6: 326-334 Genetic Control of Obesity and Gut Microbiota.
- Budiyanto A, Ahmed Un, Wu A, Bito T, Nikaido O, Osawa T. Protective effect of tropically Applied olive oil against photocarcinogenesis following UVB exposure of mice. *Carcinogenesis* 2000; 21: 2085-90.
- Bueno M, Moreno LA, Bueno G. Valoración clínica, antropométrica y de la composición corporal. En: Tojo R, editor. *Tratado de Nutrición Pediátrica*. Doyma: Barcelona 2000; 477-490.
- Bulló M, Babio M, Martínez González M, Estruch R, Covas MI, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Basora J and Salas-Salvadó J. Mediterranean Diet and Risk of Hyperuricemia in Elderly Participants at High Cardiovascular Risk. *J Gerontol Abiol Sci* 2013; doi:10.1093/gerona/glt028.
- Burdge GC. Metabolism of alpha-linolenic acid in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75: 161-168.
- Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1): 3275-3305.
- Burn J, Chapman PD, Bishop DT, Dixon R, Turner F, and Coaker J. Results of the CAPP1 Study: aspirin and resistant starch are beneficial in familial adenomatous polyposis. *Am J Hum Genet* 2003; 73.
- Burnett C, Valentini S, Cabreiro F, Goss M, Somogyvári M, Piper MD, Hoddinott M, Sutphin GL, Leko V, McElwee JJ, Vazquez-Manrique RP, Orfila AM, Ackerman D, Au C, Vinti G, Riesen M, Howard K, Neri C, Bedalov A, Kaerberlein M, Söti C, Partridge L, & Gems D. Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila*. *Nature* 2011; 477,482-485 (22 September 2011) doi:10.1038/Nature 10296.
- Burns J, Yokota T, Ashihara H, Lean MEJ, Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 3337-40.
- Burns PJ, YEO P, Keshavarz T, Roller S, Evans C S. Physiological studies of exopolysaccharide production from basidiomycetes *Pleurotus* sp. Florida: effect of C and N source on polysaccharide production for potential as a Hypocholesterolemic, antitumor and a fat mimetic, *Enzyme Microb Technol* 1994; 34: 566-572.
- Burr ML, Gilbert JF, Elwood PC. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and miocardial Reinfarction diet and Reinfarction trial. *Eur Heart J* 1989; 10(6): 558-567).
- Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Vohra S, Klassen T. "Melatonin for treatment of sleep disorders". Evidence Report/Technology Assessment (Summary) 2004; (108): 1-7. PMID 15635761.
- Bushman Green JL. Tea and cancer in humans: A review of the literature. *Nutrition and Cancer* 1998; 31: 151-59.
- Busse E, Zimmer G, Schopohl B, Kornhuber B. "Influence of alpha-lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo". *Arzneimittelforschung* 1992; 42(6): 829-31. PMID 1418040.
- "Butter vs Margarine". Authority Nutrition May 2013.
- Caan B, Queensberry CP, Coates AO. Differences in fertility associated with caffeinated beverage consumption. *Am J Public Health* 1998; 88: 270-4.
- Calder Philip C. "n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases". *American Journal of Clinical Nutrition* (American Society for Nutrition) 2006; 83 (6, supplement): 1505S-1519S. PMID 16841861.
- Calisle EM, Morowitz MJ. Pediatric surgery and the human microbiome. *J Ped Surgery* 2011; 46,577-84.
- Caló L, Bianconni L, Santini M et al. N-3 Fatty Acids for the prevention of Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1723-8.
- Camargo A, Ruano J, Fernández JM, Laurence D Parnell, Jiménez A, Santos González M, Marín C, Pérez Martínez P, Uceda Ojeda M, J López Miranda J, Pérez Jiménez F. Virgin olive oil phenolic compounds interact with cellular signalling pathways. *Clínica e investigación en arteriosclerosis* 2011; 23(6): 262-268. ISSN 1578-1879.
- Camargo CA Jr. Moderate alcohol consumption and stroke: the epidemiological evidence. *Stroke* 1989; 20: 1.611-1.626.
- Campbell A, Price J, Hiatt WR. Administración de suplementos de ácidos grasos omega 3 para la claudicación intermitente Cochrane. Publicado: 4 julio 2013.

- Campbell BM, Chouzych E, Lee AN, Möller T. Kyneurines in CNS diseases: regulation by inflammatory cytokines. *Front Neurosci* 2014; 8: 12. doi:10.3389/frns.2014.00012.
- Campbell FC, Collett GP. Chemopreventive properties of curcumin. *Future Oncol* 2005; 1, 405-14.
- Campos MA, Vargas MA, Regueiro V, Weiser JN, Alberti S, Bengoechea JA et al. Capsule polysaccharide mediates bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Infection and Immunity* 2004; 72(12): 7107-7114.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-72.
- Cani P, Delzenne N. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2007; 10: 729-734.
- Cani P, Delzenne N. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacology & Therapeutics* 2011; 130: 202-212.
- Cani P, Delzenne N. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacology & Therapeutics* 2011; 130: 202-212.
- Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagons-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br J Nutr* 2004; 92: 521-6.
- Cani P et al. Dietary non digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *British Journal of Nutrition* 2007; 98: 32-37.
- Cani P et al. Involvement of gut microbiota in the development of low grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012; 3(4) 279-288.
- Cani P et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772.
- Cani P et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetología* 2007; 50: 2374-2383.
- Cani PD, Bibiloni, Knauf C, Egeat A, Neyrinck A, Delzenne N et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-81.
- Cani PD, Neyrinck AM, Fava F et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high fat diet induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetología* 2007; 50: 2374-83.
- Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiaot Y, Everard A, Rottier O et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091-103.
- Cannella C and Giusti AM. Conjugated linoleic acid: a natural anticarcinogenic substance from animal food. *Ital J Food SC* 2000; 12: 123-27.
- Cannon Barbara, Houstek J, Nedergaard J. Brown adipose Tissue: More than an effector of thermogenesis? *Ann N Y Acad Sci* 1998; Sep 29; 856: 171-87.
- Cano C, Bermúdez V, Escalona D et al. La fracción del aceite de oliva FG-30, disminuye el área de la quemadura con costra hipertrófica, escasa secreción y analgesia en ratas con quemaduras de tercer grado. *AVFT* 2002; 21: 156-161.
- Cantos F, Espín IC, Tomás Barberán FA. Postharvest induction modeling using UV irradiation pulses for obtaining resveratrol-enriched table grapes: A new functional fruit. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 5052-8.
- Cao G, Alessio H, Cutler R. "Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants". *Free Radic Biol Med* 1993; 14(3): 303-11. PMID 8458588.
- Cao C, Cirrito JR, Lin X et al. La cafeína suprime los niveles de beta-amiloide en el plasma y en el cerebro de ratones transgénicos de la enfermedad de Alzheimer. *J Alzheimer Dis* 2009; 17(3): 681-97.
- Cao G, Prior R. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem* 1998; (6 Pt 1): 1309-15. PMID 9625058.
- Capek S et al. Caffeine's effects on true and false memory. *Psychol Rep* 2009; 104: 787-95.
- Carbajal A, Cuadrado C, Núñez C, Beltrán B, Toledano G, Moreiras O. Estudio Transfair (II). Ingesta de ácidos grasos cis y trans con la dieta total en España. *Clin Invest Arterioscl* 2000; 12: 256-62.
- Carbajal Azcona Angeles. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal/>.
- Carlson SE, DeVoe PW, Barness LA. Effect of infant diets with different polyunsaturated to saturated fat ratios on circulating high density lipoproteins. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1982; 1: 303-309.
- Carluccio MA, Massaro M, Scoditti E, De Caterina R. Vascular protective potential of oliveoil components. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1225-1234.
- Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of the Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 622-29.
- Carmel R. Megaloblastic anemias. *Curr Opin Hematol* 1994; 1: 107-12. [PubMed abstract].
- Carol Cooper. Your clever baby. How to make the most of your child's potential. Ryland Peters & Small, Inc. New York. 2007.
- Carragenina. Fuente: http://bitly.com/bundles/o_5iu3uh5llb/6; Carragenina. <http://www.sdpnoticias.com/estilo-de-vida/2015/11/22/carrageninas-un-aditivo-alimenticio-que-puede-ser-danino>.
- Carranco Jáuregui ME, Calvo Carrillo MC, Pérez-Gil Romo F. Carotenoides y su función antioxidante: Revisión. *Archivos Latinoamericanos De Nutrición* 2011; vol. 61 nº, 2011.
- Carrillo P. Propiedades del aceite de oliva en el mantenimiento de la integridad cutánea. *Seminario Clínico* 2009; Vol 61, 2: 61-69.
- Casas J, Gonzales M. Nutrición del adolescente. En: *Tratado de Nutrición Pediátrica*. Tojo R, editor. Doyma 2001; 437-453.
- Casper RF, Quesne M, Rogers I M et al. "Resveratrol has antagonist activity on the aryl hydrocarbon receptor: implications for prevention of dioxin toxicity". *Mol Pharmacol* 1999; 56: 784-790.

- Cassidy A, Hanley B, Lamuela Reventos RM. Isoflavones, lignans and stilbenes origins, metabolism and potential importance to human Health. *J Sci Food Agric* 2000; 80: 1044-62.
- Castaneda C LJ, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Dec; 25(12): 2335-41.
- Castro Cabezas M, de Vries JH, Van Oostrom AJ, Lestra J, Van Staveren WA. Effects of a stanol- enriched diet on plasma cholesterol and triglycerides in patients treated with statins. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1564-9.
- Catequinas del te. <http://greentalovers.comgreenteahealthcatechin.htm>.
- Cavadini C, Siega-Riz AM, Popkin BM. US adolescent food intake trends from 1965 to 1996. *Arch Dis Child* 2000; 83: 18-24.
- Cavalieri E, Rogan EG J. Steroid. *Biochem Mol Biol* 2011; 125(3-5): 169-80.
- Caygill CPJ and Hill, MJ. Fish, n-3 fatty acids and human colorectal and breast cancer mortality. *European Journal of Cancer Prevention* 1995; 4: 329-32.
- Cazzavillan Stefania. Directora de IMISPAIN (International Micotherapy Institute. <http://www.imispain.com/> Consultada Septiembre 2016.
- Celec P et al. Endocrine and cognitive effects of short time soybean consumption in women. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59(2): 62-6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of self-reported physically active adults. United States, 2007. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2008 Dec 5; 57(48): 1297-300. PMID 19052527.
- Challem J, Block M. Antioxidantes naturales, Ediciones Nowtilus S.L 2008; pág. 69.
- Chan MM, Mattiacci JA, Hwang et al. "Synergy between ethanol and grape polyphenols, quercetin, and resveratrol, in the inhibition of the inducible nitric oxide synthase pathway". *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1539-1548.
- Chan SL, Yeung JHK. Effects of polysaccharide peptide (PSP) from *Coriolus versicolor* on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in the rat and cytotoxicity in HepG2 cells. *Food and Chemical Toxicology* 2006; 44: 689-694.
- Chan WK, Cheung CC, Law HK, Lau YL, Chan GC. *Ganoderma lucidum* polysaccharides can induce human monocytic leukemia cells into dendritic cells with immuno-stimulatory function. *J Hematol Oncol* 2008; 1: 9. Published online 2008 July 21. doi:10.1186/1756-8722-1-9.
- Chan WK, Lam DT, Law HK, Wong WT, Koo MW, Lau AS, Lau YL, Chan GC. *Ganoderma lucidum* mycelium and spore extracts as natural adjuvants for immunotherapy *Altern Complement Med* 2005 Dec; 11(6): 1047-57.
- Chan Wing-Tsit. A source book in Chinese philosophy. Princeton University Press. New Jersey 1969.
- Chan Y, Chang T, Chan CH, Yeh YC, Chen CW, Shieh B, Li C. Immunomodulatory effects *Agaricus blazei* Murill in Balb/cByJ mice. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; Jun; 40(3): 201-8.
- Chandram B and Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytother Res* 2012; 11: 1719-25.
- Chang HC and Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2014; 25: 138-145.
- Chang HX, Chou T Ch, Savaraj N, Liu L F, Yu Ch, Cheng CC. Design of antineoplastic agents based on the "2-phenyl-naphthalene-type" structural pattern. Synthesis and biological activity of 2-chloro-3-(substituted phenoxy)-1,4-naphthoquinones and related 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinones. *Journal of Medicinal Chemistry* 1999; 42: 405-408.
- Chang JW, Lee EK, Kim TH et al. Effects of alpha-lipoic on the plasma levels of asymmetric dimethyl arginine in diabetic end stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study. *Am J Nephrol* 2007; 27(1): 70-74.
- Chang ST, Buswell JA *Ganoderma lucidum* (Curt. Fr.) P. Karst. (Aphyllophoromycetideae) a mushrooming medicinal mushroom. *Int J Med Mushrooms* 1999; 1(2): 139-146.
- Chao A, PhD; Thun MJ, MD; Connell CJ, MPH; McCullough ML, ScD; Jacobs EJ, PhD; Flanders DW, MD; Rodriguez C, MD, MPH; Sinha R, PhD; Calle E, PhD. Meat Consumption and Risk of Colorectal Cancer. *JAMA* 2005; 293: 172-182.
- Chapkin RS, Kim W, Lupton JR et al. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81: 187-91.
- Chapman M, Assmann G, Fruchart J, Sheperd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid – a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Cur Med Res Opin* 2004; 20(8): 1253-68.
- Chappell J. The Miracle Elements: Fossilized Stony Coral Minerals. 2001; 5th Edition.
- Charles Dinarello. Citado por Petra Blum. Interleukin 1 IST im Visier, *Deutsches Ärzteblatt/Jg110/Heft 16/19.4.2013*.
- Chen CC, Lin WC, Kong MS, Shi HN, Walker WA, Lin CY, Huang CT, Lin YC, Jung SM, Lin TY. Oral inoculation of probiotics *Lactobacillus acidophilus* NCFM suppresses tumour growth both in segmental orthotopic colon cancer and extra- intestinal tissue. *Br J Nutr* 2012; 107: 1623-1634.
- Chen DG. Effects of Jing Shui Bao capsule on quality of life of patients with chronic heart failure. *J Admin Traditional Chin Med* 1995; 5: 40-43.
- Chen TH, Chen MJ, Chen KN, Liu JR, Chen MJ. "Microbiological and chemical properties of kefir manufactured by entrapped microorganisms isolated from kefir grains" (PDF). *Journal of Dairy Science* 2009; 92(7): 3002-3013. doi:10.3168/jds.2008-1669. PMID 19528577.
- Chen JF, Chern Y. Impacts of methylxanthines and adenosine receptors on neurodegeneration: Human and experimental studies. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 200, 267-310.

- Chen K, Pachter L. "Bioinformatics for Whole-Genome Shotgun Sequencing of Microbial Communities". *PLOS Computational Biology* 2005; 1(2): e24. doi:10.1371/journal.pcbi.0010024. PMC 1185649. PMID 16110337.
- Chen L, Shao H J, Su Y B. Co immunization of *Agaricus blazei* Murill extract with hepatitis B virus core protein through DNA vaccine enhances cellular and humoral immune responses. *International Immunopharmacology* 2004; 4(3): 403-409.
- Chen ML, Li J, Xiao WR, Sun L, Tang H, Wang L, Wu LY, Chen X, Xie HF. Protective effect of resveratrol against oxidative damage of UVA irradiated HaCaT cells. *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban* 2006 Oct; 31(5): 635-9.
- Chen N, Carrière MB, Laufer RS, Dimitrienko GI. A biogenetically-inspired synthesis of a ring-D model of kinamycin F: insights into the conformation of ring D. *Organic Letters* 2008; 10: 381-384.
- Chen PX, Wang S, Nie S, Marccone M. Properties of *Cordyceps Sinensis*: A review. *Journal of Functional Foods* 2013; 5: 550-569.
- Chen Q, Espey AY, Sun C. Pooput KL, Kirk MC, Krishna DB, Khosh J, Drisko M, Levine. "Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice.". *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(32): 11105-9. doi:10.1073/pnas.0804226105. PMID 18678913.
- Chen TS, Richie JP, CA Lang CA. Life span profiles of glutathione and acetaminophen detoxification. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 882-887 [SD-008].
- Chen YK, Lee CH, Wu IC et al. La ingesta de alimentos y la aparición del carcinoma de células escamosas en diferentes secciones del esófago en hombres taiwaneses. *Nutrición* 2009 Jul-Aug; 25(7-8): 753-61.
- Chengappa KN, Levine J, Gershon S et al. Inositol as an add-on treatment for bipolar depression. *Bipolar Disord* 2000; 2: 47-55. <http://www.doctorsofsc.com/condition/document/125035%22%20%5C1%20%22ref5,http://www.doctorsofsc.com/condition/document/124723>.
- Cherubini A, Zuliani G, Costantini F et al. High vitamin E plasma levels and low low-density lipoprotein oxidation are associated with the absence of atherosclerosis in octogenarians. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(5): 651-654. (PubMed).
- Cheung NK, Modak S, Vickers A, Knuckles B. Orally administered beta-glucans enhance anti-tumor effects of monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 2002 Nov; 51(10): 557-64. Epub 2002 Sep 20.
- Chevallier Andrew. *Encyclopedia of Herbal Medicine*, Dorling Kindersley. Duke, James, *Herbal Handbook*, Rodale. Blumenthal. Mark...*Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*. González, Mauricio. *Los Remedios de la Abuela*. Ediciones Pacalli. DK 2016.
- Chiao JW, Chung FL, Kancherla R, Ahmed T, Mittelman A, Conaway CC. Sulforaphane and its metabolite mediate growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2002; 20: 631-6.
- Chi-Chen Lu, Mei-Yi Lin, Syue-Yi Chen, Cheng-Huang Shen, Lih-Geeng Chen, Hsiao-Yen Hsieh, Michael WY Chan, Cheng-Da Hsu. The investigation of a traditional Chinese medicine, Guizhi Fuling Wan (GFW) as an intravesical therapeutic agent for urothelial carcinoma of the bladder. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2013; 13: 1. Online publication date: 1-Dec-2013. [CrossRef].
- Chidlow JW, Schmidt KG, Wood JP et al. Alpha lipoic acid protects the retina against ischemia-reperfusion. *Neuropharmacology* 2002; 43(6): 1015-1025.
- Chihara G, Maeda YY, Hamuro J, Sasaki T, Fukoka F. Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from *Lentinus edodes*. *Nature* 1969; 222: 687-688.
- Chin JP, Gust AP, Nestel PJ, Dart AM. Marine oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans. *Hypertension* 1993; 21: 22-28.
- Ching Yuang Lin, FuMei Ku, Yuh Chi Kuo, Chieh Fu Chen, Wei Perng Chen, Ann Chen, Ming Shi Shiao. Inhibition of activated human mesangial cell proliferation by the natural product of *Cordyceps sinensis* (H1-A): An implication for treatment of IgA mesangial nephropathy. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1999; 133(1): 55-63.
- Chlu SW, Wang ZM, Leung TM, Moore D. Nutritional value of *Ganoderma* extract and assessment of its genotoxicity and antigenotoxicity using comet assays of mouse lymphocytes. *Food Chem Toxicol* 2000; 38: 173-178.
- Choi MY, Lim SS. The Effects of Hot Water Soluble Polysaccharides from *Lentinus edodes* on Lipid Metabolism in the Rats Fed Butter Yellow. *J Korean Soc Food Sci Nutr Serial* 2000; ID-ISSN1126-3311 Serial numberv. 29(2): 294-299.
- Choi OH, Shamim MT, Padgett WL, Daly JW. Caffeine and theophylline analogues: correlation of behavioral effects with activity as adenosine receptor antagonists and as phosphodiesterase inhibitors. *Life Sci* 1988; 43: 387-398.
- Cho K-H, Hong J-H, Lee K-T. Monoacylglycerol (MAG)-Oleic Acid has stronger antioxidant, antiatherosclerotic, and protein glycation inhibitory activities than MAG-palmitic acid. *J Med Food* 2010; 13: 99-107.
- Cholewa JM, Wyszczelska-Rokiel M, Glowacki R, Jakubowski H, Matthews T, Wood R, Craig SA, Paolone V. Effects of betaine on body composition, performance, and homocysteine thiolactone. *J Int Soc Sports Nutr* 2013.
- Christian MS, Brent RL. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology* 2001; 64: 51-78.
- Christie WW. *Advances in Lipid Methodology*. William W Christie. The Scottish Crop Research Institute. Invergowrie Dundee (DD2 5DA). Scotland. Woodhead Publishing Limited. Cambridge 2013.
- Chu KKW, Ho SS, Chow AH. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 976-984.
- Chuang Wen-Ying, Kung Po-Hsiung, Kuo Chih-Yun, Wu Chin-Chung. Sulforaphane prevents human platelet aggregation through inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Thrombosis and Haemostasis* 2013; 109(6): 1120-1130.
- Chuanhai Cao et al. "High Blood Caffeine Levels in MCI Linked to Lack of Progression to Dementia". *Journal of Alzheimer's disease* 2012; 30: 559-572. doi:10.3233/JAD-2012-111781.

- Chunchao Han, Bo Cui, Yingzi Wang. Vanadium Uptake by Biomass of *Coprinus Comatus* and Their Effect on Hyperglycemic Mice Biological Trace Element Research 2008; 124(1): 35-39.
- Chunchao Han, Tongjun Liu. A comparison of hypoglycemic Activity of three species of Basidiomycetes rich in Vanadium. Biological Trace Element Research 2009; 127(2): 177-182.
- Chung SD, Lai TY, Chien CT, Yu HJ. Activating NRF-2 signalin depresses unilateral obstruction evoked mitochondrial stress-related autophagy, apoptosis and pyroptosis in kidney. PLoS One 2012; 7(10): e47299.
- Chung MI, Teng C M, Cheng KL et al. "An antiplatelet principle of *veratrum formosum*", *Planta Med* 1992; 58: 274-278.
- Citrin D, Cotrim AP, Hyodo F, Baum BJ, Krishna MC, Mitchell JB. Radioprotectors and mitigators of radiation induced normal tissue injury. *Oncologist* 2010; 15: 360-71.
- Ciruela F, Casadó V, Rodrigues RJ, Luján R, Burgueño J, Canals M, Borycz J, Rebola N, Goldberg SR, Mallol J et al. Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A1-A2A receptor heteromers. *J Neurosci* 2006; 26: 2080-2087.
- Clair Chevalier, Ozren Stijanic, Mirko Trajkovski et al. Gut Microbiota Orchestrates Energy homeostasis during cold. *Cell Vol* 163, Issue 6n P 1360-1374, 3 December 2015. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.004.
- Clare Morris M, Evans D A, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Neelum Aggarwal, Schneider J Wilson RS. Dietary Fats and the Risk of Incident Alzheimer Disease FREE. *Arch Neurol*. 2003; 60(2): 194-200. doi:10.1001/archneur.60.2.19.
- Clark N. Caffeine: A user's guide. *Phys Sports Med* 1997; 25: 109-110.
- Clarke JD, Dashwood RH, Ho E. Multi-targeted prevention of cancer by sulforaphane. *Cancer Lett* 2008 October 8; 269(2): 291-304.
- Clarkson T. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Nutr* 2002; 132: 566S-569S.
- Clausen Claus F MD. Homotoxicología. El núcleo de un planteamiento holístico y probiótico de la medicina, Aurelia Verlag, Baden-Baden 1989.
- Clegg D O et al. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795-808.
- Clemens Von Schacky, MD; Peter Angerer, MD; Wolfgang Kothny, MD; Karl Theisen MD and Harald Mudra MD. The Effect of Dietary (omega)-3 Fatty Acids on Coronary Atherosclerosis. *Annals of Internal Medicine* 6 April 1999; 130(7): 554-562.
- Clement K et al. High level of Akkermansia muciniphila in human, associates with a healthier metabolic status and better outcomes from calorie restriction. Annual update on Meta Cardis progress: October 2015.
- Cleren C, Yang L, Lorenzo B, Calingasan NY, Schomer A, Sireci A, Wille EJ, Beal MF. Department of Neurology and Neuroscience. Weil medical College of Cornell University. New York Presbyterian Hospital. New York. New York 100021. USA. *J Neurochem* 2008 Mar; 104(6): 1613-21. Epub 2007 Oct 31.21.
- Clifton PM, Keogh JB, Noakes M. Trans fatty acids in adipose tissue and the food supply are associated with myocardial infarction. *J Nutr* 2004; 134: 874-9.
- CM Albert, H Campos, MJ Stampfer. Physician's Health Study. *N England J Med* 2002; 346: 1113-1118.
- CND Analytical (Editor): Analytical Profiles of Amphetamine and Related Phenethylamines. Spiral edition, 1989. ISBN 99910-83-77-4.
- Codina O, Elosua R, Marrugat J. Actividad física y arteriosclerosis. Efectos de la actividad física sobre la oxidación lipídica, la hemostasia y la función endotelial. *Med Clí (Barc)* 1999; 112: 13-17.
- Cohen L, A Review of Animal Model Studies of Tomato Carotenoids, Lycopene, and Cancer Chemoprevention, *Experimental Biology and Medicine* 2002; 227: 864-868.
- Cohendi Benoit. <https://www.geni.com/people/Benoit>.
- Colacurci N, Zarcone R, Borrelli A, De Francis P, Fortunato N, Cirillo M, Fornaro F. Effects of soy isoflavones on menopausal symptoms. *Minerva Ginecol* 2004; 56(5): 407-12.
- Cole B, Baron J, and Sandler R. A randomized trial of folic acid to prevent colorectal adenomas. *Proc Am Assoc Cancer Res Annu Meet* 2005; 46: 4399.
- Cole BF, Baron JA, Sandler RS et al. "Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial". *JAMA* 2007; 297(21): 2351-9. PMID 17551129.
- Coleman RA. Purine antagonists in the identification of adenosine receptors in guinea-pig trachea and the role of purines in non-adrenergic inhibitory neurotransmission. *Br J Pharmacol* 1980; 69, 359-366.
- Coletta JM, Bell SJ, Roman AS. Omega 3 Fatty acids and pregnancy. Review in *Obstetrics and Gynecology*. Annual Review of Nutrition 2010 fall; 3(4): 163-171.
- Colhoun HM, Hemingway H, Poulter N. Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. *Journal of Human Hypertension* 1998; 12: 91-110.
- Colic I, Slobodanka BB. Ultrasound bone measurement in children and adolescents: Correlation with nutrition, puberty, anthropometry, and physical activity. American Dietetic Association. doi:Journal of the American Dietetic Association/887 position of the American Dietetic Association: child and adolescent food and nutrition programs 2003; 50188.
- Colin A, Reggers J et al. Lipids, depression and suicide. *Encephale* 2003; 29(1): 49-58.
- Collins RA, Bun Ng T. Polysaccharopeptide from *Coriolus versicolor* has potential for use against human immunodeficiency virus type 1 infection. *Life Sciences* 1997; 60, Issue 25, 16: 383-PL387.
- Collins SM. Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 280: G315-8.
- Collins JK, Arjmandi BH, Claypool PL, Perkins-Veazie P, Baker RA, Clevidence BA. Lycopene from two food sources does not affect antioxidant or cholesterol status of middle-aged adults. *Nutrition Journal* 2004; 3: 15. doi:10.1186/1475-2891315.
- Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007; 97(5): 823-31.
- Colonques J. *Oligoelementos y Terrenos Humanos*. Barcelona: Indigo 2001.

- Combs Gerald F. "17 Vitamin B₁₂" [17 Vitamina B₁₂]. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health (3ª edición). Amsterdam, Boston, EE. UU. Elsevier Academic Press (2008) [1992]. ISBN 012183493X. OCLC 150255807.
- Comin Daniel. Autismo, infancia y problemas del aparato digestivo. Autismo Diario 2014.
- Committee on adolescence, American Academia of Pediatric. Identifying and treating eating disorders. *Pediatrics* 2003; 111: 204-211.
- Composition of Foods. Herbs and Spices. Usda Agricultural Handbook 8-2. January 1977. Supplement 1990.
- Conaway CC, Getahun SM, Liebes LL et al. Disposition of glucosinolates and sulforaphane in humans after ingestion of steamed and fresh broccoli. *Nutr Cancer*, 2000; 38: 168-78. Erratum in: *Nutr Cancer* 2001; 41: 196.
- Conaway CC, Wang CX, Pittman B, Yang YM, Schwartz JE, Tian D, McIntee EJ, Hecht SS, Chung FL. Phenethyl isothiocyanate and sulforaphane and their N-acetylcysteine conjugates inhibit malignant progression of lung adenomas induced by tobacco carcinogens in A/J mice. *Cancer Res* 2005 Sep 15; 65(18): 8548-57.
- Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000 Jan; 71(1 Suppl): 171S-5S.
- Constanzo S, Di Castelnuovo A, Donatti MB, Lacoviello L, De Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1339-47.
- ConsumerLab.com finds discrepancies in strength of CoQ10 supplements". *Townsend Letter for Doctors and Patients*. August-September 2004; p. 19.
- Cook NR, Le IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). *Cancer Causes & Control* 2000; 11(7): 617-626.
- Coppen A, Bolander-Gouaille C. "Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B69". *Journal of Psychopharmacology* 2005; 19(1): 59-65. PMID 15671130.
- Corominas, citado por Ebrí Torné B. La Otra Cara de la Medicina: ¿Hacia dónde vamos? Mira Editores. Zaragoza 2002.
- Coronado Herrera M, Vega y León S. Ácidos grasos Omega-3 y Omega-6: Biosíntesis, Nutrición y Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. México 2010.
- Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zamboni A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004; 38: 613-9.
- Correa JA, López-Villodres JA, Asensi R, Espartero JL, Rodríguez-Gutiérrez G, De La Cruz JP. Virgin olive oil polyphenol hydroxytyrosol acetate inhibits in vitro platelet aggregation in human whole blood: comparison with hydroxytyrosol and acetylsalicylic acid. *Br J Nutr* 2009; 101: 1157-1164.
- Corti R et al. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine: Cocoa and Cardiovascular Health. *Circulation* 2009; 119: 1433-1441 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827022.
- Cortisol Circadian Rhythm. *Br Med J* 1967; 2 doi:http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5549.446-a (Published 13 May 1967) Cite this as: *Br Med J* 1967; 2: 446.
- Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimer's Dis* 2010; 20: S221-S238.
- Cotillard A et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013; 500: 585-592.
- Covas MI, de la Torre K, Farre-Albaladejo M, Kaikkonen J, Fito M, López-Sabater C, Pujadas Bastardes MA, de la.
- Torre R. Postprandial LDL phenolic content and LDL oxidation are modulated by olive oil phenolic compounds in humans. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 608-816.
- Cox L, Blaser M. Pathways in microbe-induced obesity. *Cell Metabolism* 2013; 17: 883-894.
- Craig SA. Betaine in human nutrition. *Am J Clin Nutr* 2004; Sep; 80(3): 539-49.
- Craig T Jordan, PhD, Monica L Guzman Ph D and Mark Noble, Ph D. Cancer Stem Cells. *N Engl J Med* 2006; 355: 1253-1261.
- Creely SJ et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiology Endocrinology and Metabolism* 2007; 292: 740-747.
- Crook T H, PhD et al. "Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment". *Neurology* 1991; 41(5): 644-649. doi:10.1212/WNL.41.5.644.
- Croteau R, Kitchan TMN, Lewis NG. "Natural Products (Secondary Metabolites)". En: Buchanan, Gruissem, Jones (editores). *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*. American Society of Plant Physiologists. Rockville, Maryland, Estados Unidos 2000. Capítulo 24.
- Crozier A et al. "Quantitative Analysis of the Flavonoid Content of Commercial Tomatoes, Onions, Lettuce, and Celery" *J. Agric. Food Chem* 1997; 45(3), 590-595.
- Crujeiras AB, Cobia B, Carreira MC, Amil M, Cueva J, Andrade S, Seoane LM, Pardo M, Sueiro A, Baltar J, Morais T, Monteiro MP, López-López R, Casanueva FF. Secreted factors derived from obese visceral adipose tissue regulate the expression of breast malignant transformation genes *International Journal of Obesity*. Secreted factors derived from obese visceral adipose tissue regulate the expression of breast malignant transformation genes *International Journal of Obesity* 2015; doi:10.1038/ijo.2015.208.
- Cui W et al. Prevention of diabetic nephropathy by sulforaphane: possible role of Nrf2 regulation and activation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012; 821-936.
- Cummings JH. *Am J Nutr* 2001; 73: 41 S-20S.
- Cummings JH, Antoine JM, Azpiroz F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Calder PC et al. PASS-CLAIM – Gut Health and Immunity. *Eur J Nutr* 2004; 43: 118-73.
- Cun Zhuang, Takashi Mizuno et al. Fractionation and Antitumor Activity of Polysaccharides from *Grifola frondosa* Mycelium *Bioscience* 1994; 58: 1.
- Curtay JP. "Il faut manier le fer avec précaution". *La Nutrition*.fr.21 Octobre 2011.
- Dalfo A, Bayo J, Gil M, Campillo M, Botej A, Vida MA, Pour R, Núñez B, Florensa E, Fernández MJ et al.s. "Hipertrofia ventricular izquierda en población general hipertensa de Barcelona". *Med Clin (Bar)* 1995; 105: 361-366.

- D'Anci K E, Watts K L, Kanarek R B and Taylor H A. Low-carbohydrate weight-loss diets. Effects on cognition and mood. *Appetite* 2009; 52, 96-103. doi:10.1016/j.appet.2008.08.009.
- Dan L Waitzberg, Priscila Garla. Contribución de los Ácidos Grasos Omega-3 para la Memoria y la Función Cognitiva. *Nutr Hosp* 2014; 30(3): 467-477 ISSN 0212-1611.
- Dao MC, Everad A, Clément K et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2015. doi:10.1136/gutjnl-2014-308778.
- Dapcich V, Salvador Castell G, Ribas Barba L, Pérez Rodrigo C, Aranceta Bartrina J, Serra Majem L. Guía de alimentación saludable. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2004.
- Darlington LG and Stone-TW. Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *British Journal of Nutrition* 2001; 85(3): 251-69.
- Darmady JM, Fosbrooke AS, Lloyd JK. Prospective study of serum cholesterol levels during the first year of life. *British Medical Journal* 1972; 2: 685-688.
- Darmstadt GL, Mao-Qiang M, Chi E, Saha SK, Ziboh VA, Black RE, Santosham M, Elias PM. "Impact of topical oils on the skin barrier: possible implications for neonatal health in developing countries". *Acta Paediatrica* 2002; 91(5): 546-554. doi:10.1080/080352502753711678. PMID 12113324.
- Darnton-Hill I, Coyne ET, Wahlqvist ML. Assessment of nutritional status. In: Ratnaik R, ed. *A practical guide to geriatric practice*. Sydney, McGraw-Hill 2001; 424-439.
- Das B, Yeger H, Baruchel H, Freedman M H, Koren G, Baruchel S. "In vitro cytoprotective activity of squalene on a bone marrow versus neuroblastoma model of cisplatin-induced toxicity: implication in cancer chemotherapy". *Eur J Cancer* 2003; 39: 2.556-65.
- Dash PK, Jing Zhao, Sara A. Orsi, Min Zhang, Anthony N. Moore. Sulforaphane improves cognitive function administered following traumatic brain injury. *Neuroscience Letters* 2009; 460: 103-107.
- Dashwood RH and Ho E. Dietary Histone Deacetylase Inhibitors: From Cells to Mice to Man. *Seminars in Cancer Biology* 2007; 17(5): 363-9.
- Dashwood RH, Ho E. The emerging epigenetic model of colon cancer, and the role of dietary histone deacetylase (HDAC) inhibitors. In: "Current Challenges In The Understanding and Management of Colon Cancer" Proceedings of the 38th International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, (eds. W. Dove et al). Princeton Scientific Publishing Co New Jersey 2009.
- Davey-Smith G et al. Physical activity and cause specific mortality in the Whitehall Study. *Public Health* 2000; 114: 308-315.
- Davey-Smith G. Socioeconomic differentials. In: Kuh D, Ben-Shlomo Y, eds. *A life course approach to chronic disease epidemiology*. Oxford, Oxford University Press 1997; 242-273.
- Davidson RK et al. Sulforaphane represses matrix-degrading proteases and protects cartilage from destruction in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum* 2013; Aug 27. doi:10.1002/art.38133.
- Davi G, Ciabattoni G, Consoli A et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin f2alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999; 99(2): 224-229. (PubMed).
- Davis Adelle. Let's eat right to keep fit. New York: Signet Books, New York 1970; 310-311.
- Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatric Clinics of North America* 2001; 48: 125-141.
- Dawodu A, Agarwal M, Hossain M, Kochiyil J, Zayed R. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. *J Pediatr* 2003; 142(2): 169-173. (PubMed).
- Dawkins L et al. Expectation of having consumed caffeine can improve performance and mood. *Appetite* 2011; 57: 597-600.
- De Baets S, Vandedrinck S, Vandamme JJ, Ledeborg, Joshua, ed. *Encyclopedia of microbiology*. Vol. 4 (2^a edición). San Diego, California, EE. U.S. Academic press 2000; pp. 837-853. ISBN 0122268008. OCLC 611541504.
- De Bruin T W A, Brouwer C B, Trip M, Jansen H and Erkelens D W. Different postprandial metabolism of olive oil and soybean oil: a possible mechanism of the high-density lipoprotein conserving effect of olive oil. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 477-483.
- De Carlo F, Witte TR, Hardman WE, Claudio PP. chemotherapy. *PLoS One*. 2013 Jul 16; 8(7): e69760. doi:10.1371/journal.pone.0069760. Print 2013.
- De Caterina and Basta. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3(Suppl D): 042-049).
- De Flora S, Grassi C, Carati L. Atenuación de la sintomatología y la mejora de la inmunidad mediada por células con tratamiento a largo plazo N-acetil cisteína gripal. *Eur Respir J* 1997 Jul; 10(7): 1535-1541.
- De Flora S, Izzotti A, D'Agostini F, Balansky RM. Mecanismos de la N-acetilcisteína en la prevención de daños en el ADN y el cáncer, con especial referencia a los puntos finales relacionadas con el tabaquismo. *Carcinogenesis* 2001 Jul; 22(7): 999-1013.
- De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
- Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman J. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 361-362.
- Deckere EA. Possible beneficial effects of fish and fish n-3 polyunsaturated fatty acids in breast and colorectal cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 1999; 8: 213-21.
- Deepti Malhotra, Rajesh Thimmulappa, Neeraj Vij, Ana Navas-Acien, Thomas Sussan, Salim Merali, Li Zhang, Steven G Kelsen, Allen Myers, Robert Wise, Rubin Tudor, and Shyam Biswal. Heightened Endoplasmic Reticulum Stress in the Lungs of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Role of Nrf2-Regulated Proteasomal Activity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008; 178: 592-604. doi:10.1164/rccm.200903-0324OC.

- Dejan Stojkovi, Filipa S. Reis, Lillian Barros, Jasmina Glamočlija, Ana Ćirić, Leo Ji, D Van Griensven, Marina Soković, Isabel CFR Ferreira. Nutrients and non-nutrients composition and bioactivity of wild and cultivated *Coprinus Comatus* (O.F.Müll) Pers. *Toxicology* 2013, P. 289-296.
- Del Aguila MJ. Feng-Shui la armonía con el entorno. Editorial El Ateneo 2002.
- Delgado Andrade C, Mesías M, Morales FJ, Seiquer I, Navarro MP. Assessment of acrylamide intake of Spanish boys aged 11-14 years consuming a traditional and balanced diet/LWT. *Food Science and Technology* 2012; 46(1): 16-22.
- Deliliers GL, Servida F, Fracchiolla NS, Ricci C, Borsotti C, Colombo G, Soligo D. Effect of Inositol hexaphosphate (IP(6)) on human normal and leukaemic haematopoietic cells. *Br J Haematol* 2002; 117(3): 577-87.
- Delmas D, Jannin B, Cherkaoui-Malki M and Latruffe N. "Inhibitory effect of resveratrol on the proliferation of human and rat hepatic derived cell lines". *Oncol Reports* 2000; 7: 847-852.
- Delmas D, Lançon A, Colin D, Jannin B, Latruffe N. Resveratrol as a chemopreventive agent: a promising molecule for fighting cancer. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 1-7.
- De Lorgeril M, Salen P. Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved? *Int J Food Sci Nutr* 2014.
- De Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Laporte F, Boucher F y de Leiris J. Mediterranean diet and the French paradox: Two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the role of nutrition in coronary heart disease. *Cardiovascular Research* 2002; 54(3): 503-515.
- De Lorgeril M, Salen P. Wine ethanol, platelets, and Mediterranean diet. *Lancet* 1999; 353: 1067.
- De Luca MA et al. Caffeine and accumbens shell dopamine. *J Neurochem* 2007; 103: 157-163.
- Del Pozo S, Cuadrado C y Moreiras O. Cambios con la edad en la ingesta dietética de personas de edad avanzada. *Estudio Euronut-SENECA*. (*Nutr Hosp* 2003, 18: 348-352).
- Delzenne N, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck A. Impact of insulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr* 2005; 93: S157-61.
- Delzenne N, Reid G. No causal link between obesity and probiotics. *Nat Rev Microbiol* 2009; Dec; 7(12): 901.
- Demonty I, Ras RT, Van der Knaap HC, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM et al. The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: A pooled analysis of 12 randomised controlled trials. *Eur J Nutr* 2013; 52: 153-60.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Direcció General de Salut Pública. Prevalencia del tabaquismo en la población general y colectivos profesionales. Cataluña 1994 y 1996.
- Department of Geriatric Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition* 2001 Apr; 17(4): 315-21.
- Departamento de Biología Oral, Indiana Escuela Universitaria de Odontología, Indianápolis 46202. *Mutation Research*, agosto de 1995, 335(1): 21-6.
- Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1131S-41S.
- De Resende AH, Silva N, Santos I, Kac G. Caffeine consumption during pregnancy and prevalence of low birth weight and prematurity: a systematic review. *Cad Saude Pub Rio de Janeiro* 2007; 23: 2807-19.
- Deschner EE, Ruperto JF, Wong GY et al, "The effect of dietary quercetin and rutin on AOM-induced acute colonic epithelial abnormalities in mice fed a high-fat diet", *Nutr Cancer* 1993; 20: 199-204.
- Desiree L. Soy Foods May Reduce Fracture Risk in Post-menopausal Women. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1890-1895.
- Deutsch L. Evaluation of the effects of neptune Krill Oil in Chronic Inflammation and arthritic symptoms. *Journal of the American College of Nutrition* 2007; 26(1): 39-48.
- Des vitamines qui augmentent la mortalité? *La Nutrition*. Fr. 21 Octobre 2011.
- Devlin TM. *Bioquímica*. 4ª Edición. Reverte. Barcelona 2004; ISBN: 84-291-7208-4.
- De Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr* 2005; 44: 406-13.
- De Vries et al. Average saturated fat intake and coronary heart disease rates in the 16 cohorts. *J Food Comp Anal* 1997; 10: 115-41.
- Diario Médico, Un buen estado anímico favorece la respuesta terapéutica en cáncer, Madrid, 7 de Mayo de 1999.
- Díaz LE, Montero A, González-Gross M, Vallejo AI, Romeo J, Marcos A. Influence of alcohol consumption on immunological status: a review. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 50-3.
- Díaz Neira Luis Samuel. *Minerales Y Vitaminas: Micronutrientes Esenciales en la Alimentación, Nutrición y Salud*. Form Univ 2013; 6 (6) La Serena. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-50062013000600001>.
- DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 460-9.
- Di Castelnuovo A., Costanzo S, Bagnardi V et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: An updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2437-2445.
- Diccionario de vitaminas: completa guía de vitaminas y terapia vitamínica. Volume 66 of *Plus vitae*. Author, Leonard Mervyn. Publisher, Eday, 1985.
- Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press 2000.
- Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes, Vitamins. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies: Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline (1998); Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (2000); Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2001); Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids,

- Cholesterol, Protein, and Amino Acids (2002/2005); and Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D (2011). These reports may be accessed via www.nap.edu.
- Dietz WH. Breastfeeding may help prevent childhood overweight. *Journal of American Medical Association* 2001; 285: 2506-2507.
- Dietz WH. The obesity epidemic in young children. *British Medical Journal* 2001; 322: 313-314.
- Di Giandomenico A et al. *PLoS One* 2014; 9(10).
- Dillingham BL, McVeigh BL, Lampe JW, Duncan AM. Soy proteins isolates of varying isoflavone content exert minor effects on serum reproductive hormones in healthy young men. *J Nutr* 2005; 135(3): 584-91.
- Di Matteo V, Esposito E. "Biochemical and therapeutic effects of antioxidants in the treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis". *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003; 2(2): 95-107. PMID 12769802.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74(10): 720-6.
- Ding C, Tian PX, Xue W, Ding X, Yan H, Pan X, Feng X, Xiang H, Hou J, Tian X. Efficacy of Cordyceps sinensis in long term treatment of renal transplant patients. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011 Jan 1; 3: 301-7.
- Dipali Pathak. Baylor College of Medicine, ed. "Los investigadores descubren como el café aumenta el colesterol". Consultado el 13 de Septiembre de 2016.
- Di Pierro F, Rapacioli G, Di Maio E.A, Appendino G, Franceschi F. & Togni S. Comparative evaluation of the pain-relieving properties of a lecithinized formulation of curcumin (Meriva), nimesulide, and acetaminophen. *Journal of Pain Research* 2013; 6 201-205.
- Diplock A T. Functional food science and defence against reactive oxidative species". *British Journal of Nutrition* (1998); 80, Suppl. 1, S77-S112.
- Discacciati A N Orsini, Andersson SO et al. El consumo de café y el riesgo de localizada, el cáncer de próstata avanzado y fatal: Un estudio prospectivo basado en la población. *Ann Oncol* 2013.
- Djoussé L, JM Gaziano JM. Egg consumption in relation to cardiovascular Disease and mortality: The Physicians' Health Study. *The American Journal of Nutrition* 2008; 87, (4): 964-969.
- Djoussé L, Mukamal KJ. Alcohol Consumption and Risk of Hypertension: Does the Type of Beverage or Drinking Pattern Matter? *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(06): 603-5. doi:10.1016/S1885-5857(09)72223-6.
- Dobelis P, Varnell A and Donald C Cooper. Nicotinic $\alpha 7$ acetylcholine receptor-mediated currents are not modulated by the tryptophan metabolite kynurenic acid in adult hippocampal interneurons. (2011) *Nature Precedings* doi:=10.1038/npre.2011.6277.1, <http://www.neuro-cloud.net/nature-precedings/dobelis>.
- Dock W. The use of theobromine for pain of arteriosclerotic origin. *Calif West Med* 1926; 25: 636-638.
- Dominguez-Salas Paula, Sophie E Moore, Maria S Baker, Andrew W Bergen, Sharon E Cox, Roger A Dyer, Anthony J Fulford, Yongtao Guan, Eleonora Laritsky, Matt J Silver, Gary E Swan, Steven H Zeisel, Sheila M Innis, Robert A Waterland, Andrew M Prentice, Branwen J Hennig. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nature Communications* 2014; 5 doi:10.1038/ncomms4746.
- Dominy JE, Puigserver P. Biogenesis through activation of nuclear signaling proteins. *Cold Spring Harbor perspectives in Biology* 2013; 5(7): a015008.
- Dodick DW, Capobianco DJ. "Treatment and management of cluster headache". *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5 (1): 83-91. doi:10.1007/s11916-001-0015-0. PMID 11252143.
- Doll R. An overview of the epidemiological evidence linking diet and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 49: 119-31.
- Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 911-918. Medline.
- Dolske MC, Spollen J, McKay S E. Lancashire, Tolbert L. "A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993; 17(5): 765-74. PMID 8255984.
- Dong Z, Z, Huang C, Ma WY. PI-3 kinase in signal transduction, cell transformation, and as a target for chemoprevention of cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 3743-3747.
- Doo T, Morimoto Y, Steinbrecher A, Kolonel LN, ingesta Maskarinec G. café y el riesgo de diabetes tipo 2: La Salud Nutr cohorte multiétnica Pública 2013 Feb 27; 1-9.
- Dórea JG, Da Costa TH. Is coffee a functional food? *Br J Nutr* 2005; 93, 773-782.
- Dotan N, Wasser SP, Mahajna J. The culinary-medicinal mushroom Coprinus Comatus as a natural antiandrogenic modulator. *Integr Cancer Ther* 2011 Jun; 10(2): 148-59. doi:10.1177/1534735410383169. Epub 2010 Dec 8.
- Downs SM, Thow AM, Ghosh-Jerath S, McNab J, Srinath Reddy K, Leeder SR. From Denmark to Delhi: the multisectoral challenge of regulating trans fats in India. *Public Health Nutr* 2013; 16: 2276-80.
- Dragsted LO, Strube M, Larsen JC. Cancer-protective factors in fruits and vegetables: biochemical and biological back- ground. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72: 116-35.
- Drobnic F, Riera J, Appendino G, Togni S, Franceschi F, Valle X, Pons A, Tur J. Reduction of delayed onset muscle soreness by a novel curcumin delivery system (Meriva): a randomised, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sport Nutrition* 2014; 11: 31.
- Druce MR, Small CJ, Bloom SR. Minireview: Gut peptides regulating satiety. *Endocrinol* 2004; 145: 2660-5.
- Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterol* 2002; 122: 531-44.
- Dulak J. Nutraceuticals as antiangiogenic agents: hopes and reality. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 51-69.
- Dulbecco P and Savarino V. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19(48): 9256-9270. ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840.
- Dunschede F, Erbes K, Kircher A et al. Reduction of ischemia reperfusion injury liver resection and hepatic occlusion by alpha-lipoic acid in humans. *World J Gastroenterol* 2006; Nov 14,12(42): 6812-7.
- Dupuis JM. ¿Quiere saber qué complemento multivitamínico tomo yo cada día? *Tener Salud*. 31 de Marzo 2015.

- Ebina K, Shi K, Hirao M, Kaneshiro S, Morimoto T, Koizumi K, Yoshikawa H, Hashimoto J. Vitamin K2 administration is associated with decreased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2013 Sep; 23(5): 1001-7. doi:10.1007/s10165-012-0789-4. Epub 2012 Nov 6.
- Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007 Mar-Apr; 13(2): 163-74.
- Ebri Torné B. Maduración ósea. Análisis secuencial cronológico y diferencial de los núcleos de osificación del Tarso, procedente de la población de la Maternidad Provincial de Zaragoza. *Munchener Medizinische Wochenschrift* 1979; 3: 129-139.
- Ebri Torné B. La Otra Cara de la Medicina. ¿Hacia dónde Vamos? Mira Ediciones. Zaragoza 2002.
- Ebri Torné B, Ebri Verde I et al. Diferencia entre Variables Representativas de Enfermedad o Repercusión Cardiovascular entre Poblaciones con o sin Antecedentes Familiares Precoces de Eventos Cardiovasculares". *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23(1): 11-18.
- Ebri Torné y Ebri Verde MI. Maduración Osea en el niño español por diferentes métodos propios y foráneos de Valoración de la Edad Osea y de Predicción de Talla adulta. *INO Editorial*.Z-384-2015. ISBN: 978-84-937187-94. www.comz.org banner: Bone Maturation. https://www.researchgate.net/profile/Bernardo_Ebri/stats.
- Ebri Torné B, Ebri Verde MI, Portoles Suso A, Pérez Conesa A, Fuentes Solsona F, Conde JI. "Diferencias entre variables representativas de enfermedad o repercusión cardiovascular entre sujetos de alto riesgo cardiovascular con y sin antecedentes familiares de eventos cardiovasculares precoces". *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23(1): 11-18.
- Ebri Torné B et al. "Perfiles de Asociación de Riesgo o Enfermedad Cardiovascular, en Población Española de alto riesgo de 2264 pacientes". *Anales de Medicina Interna* 2006; 23(10): 465-474.
- Ebri Torné B et al. HVI y su relación con otros parámetros indicadores de lesión o Repercusión Cardiovascular. Comunicación sobre "XXVII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna". Celebrado en Salamanca, del 25 al 28 de Octubre de 2006. *Aragón Médico*, 31. Diciembre de 2006. Pp. 60-62.
- Ebri Torné B. Estudio Nacional español de 2264 pacientes. Análisis de Factores de Riesgo Cardiovascular. Conferencias y Comunicaciones. *Anales de la Real Academia de Medicina de Zaragoza*. Zaragoza 31 de Diciembre de 2010. Vol. XCVI, 145-186.
- Ebri Torné B.. La Travesía. Editorial INO. Zaragoza 2015.
- Ebri Torné B. https://www.researchgate.net/profile/Bernardo_Ebri/stats.
- Efecto citotóxico de Annona Muricata (guanábana) en cultivo de líneas celulares de adenocarcinoma gástrico y pulmonar. *Sociedad Científica de San Fernando (Lima, Perú)* 2007; 12(1).
- Efferth T, Langguth P. Transport processes of radiopharmaceuticals and modulators. *Radiat Oncol* 2011; 6: 59-68.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2011). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to caffeine and increased fat oxidation leading to a reduction in body fat mass (ID 735, 1484), increased energy expenditure leading to a reduction in body weight (ID 1487), increased alertness (ID 736, 1101, 1187, 1485, 1491, 2063, 2103) and increased attention (ID 736, 1485, 1491, 2375) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*; 9(4): 2054.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific opinion on the safety of stigmasterol rich plant sterols as food additive. *EFSA J* 2012; 10: 2659.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. *EFSA Journal* 2012; 10(2): 2557.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal* 2010; 8(3): 1462.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA. Journal* 2010; 8(3): 1461.
- EFSA. Scientific Opinion on the reevaluation Tartrazine (E 102) 2009.
- Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004; 164(14): 1552-1556. (PubMed).
- Elaine Y Hsiao, Sara W McBride, Sophia Hsien, Gil Sharon, Embriette R. Hyde, Tyler McCue, Julian A Codelli, Janet Chow, Sarah E Reisman, Joseph F Petrosino, Paul H Patterson, Sarkis K. Mazmanian. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell* 2013.
- Elattar TM, Virji AS. Modulating effect of resveratrol and quercetin on oral cancer cell growth and proliferation. *Anticancer Drugs* 1999; 10: 187-93.
- Elattar TM, Virji AS. The effect of red wine and its components on growth and proliferation of human oral squamous carcinoma cells. *Anticancer Res* 1999; 19: 5407-14.
- El Comité de Médicos de Medicina Responsable (PCRM) ha publicado guías para evitar la enfermedad del Alzheimer: Presentada en la Cumbre de Nutrición y Cerebro (www.pcrm.org) julio 2013.
- El consumo de café asociado a una mayor longevidad. <http://www.fundaciondelcorazon.com/prensa/notas-de-prensa/2509-consumir-4-o-5-tazas-de-cafe-dia-reduce-14-riesgo-de-muerte.html>.
- El consumo de melatonina ayuda a regular el aumento de peso porque estimula la aparición de grasa beige. <https://www.consalud.es/seenews.php?id=6923>. Consultado el 18 de Febrero de 2016.
- Elisaf M. The treatment of coronary heart disease: an update. Part 1: an overview of the risk factors for cardiovascular disease. *Current Medical Research and Opinion* 2001; 17: 18-26.
- Ellison NM, Byar DP, Newell GR. "Special report on Laetrile: the NCI Laetrile Review. Results of the National Cancer Institute's retrospective Laetrile analysis". *N Engl J Med* 1978; 299(10): 549-52. PMID 683212.
- "El viagra para mujeres también ayuda a bajar de peso". <http://www.tandildiaro.com/noticias/Salud/89912:8/El-viagra-para-mujeres-tambien-ayuda-a-bajar-de-peso.html>. Consultado el 18 de febrero de 2016.

- Encuesta Nacional de Ingesta Dietética. ENIDE.AECOSAN 2012.
- Engelhard Y, Gazer B et al. Natural antioxidants from tomato extract reduce blood pressure in patients with grade-1 hypertension: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am Heart J* 2006; 151: 100.e1-100.e6.
- Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *J Amer Med Assoc* 2002; 287: 3223-9.
- Engelman HM, Alekel DL, Hanson LN, Kanthasamy AG, Reddy MB. Blood lipid and oxidative stress responses to soy protein with isoflavones and phytic acid in post-menopausal women. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(3): 590-6.
- Engelmann M. The Influence of Meat on Non heme Iron Absorption in Infants", *Pediatric Research* 1998; 43(6): 768-773.
- Ensayo Clínico TAME: <http://www.telegraph.co.uk/science/2016/03/12/worlds-first-anti-ageing-drug-could-see-humans-live-to-120/>.
- Ensminger Konlande, and Ensminger Robson. *Foods and nutrition encyclopedia*. Clovis CA: Pegus Press 1983, 62.
- Erdman J.W. Soy protein and cardiovascular disease: A statement for health care professionals from the Nutrition Committee of the AHA. *Circulation* 2000; 102: 2555-9.
- Erickson DR, Pryde ER, Brekke OL, Mounts TL, Falb RA. Soybean oil flavor stability Handbook of soybean oil processing and utilization. Am soybean assoc. St. Louis. MO 2001; 229-244.
- Ergas D, Eilat E, Mendlovic S, Stoecker ZM. N-3 fatty acids and the immune system in autoimmunity. *Isr Med Assoc J* 2002 Jan; 4(1): 34-8.
- Eric Gershwin M, Timothy Eugene Albertson. *Bronchial asthma: principles of diagnosis and treatment*. Humana Press 2001; 4ª ed., ISBN 0-89603-861-0, "Tartrazine and other dyes", pp: 330.
- Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Olsson H, Wirfält E. "High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmö Diet and Cancer cohort". *Am J Clin Nutr* 2007; 86(2): 434-43. PMID 17684216.
- Eriksson JG et al. Early growth, adult income, and risk of stroke. *Stroke* 2000; 31: 869-874.
- Eriksson JG et al. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *British Medical Journal* 2001; 322: 949-953.
- Erkkila AT, Matthan NR, Herrington DM, Lichtenstein AH. Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD. *J Lipid Res* 2006; 47: 2814-2819.
- Erlinger TP, Platz EA, Rifai N et al. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *Jama* 2004; 291: 585-90.
- Eskeland. Extracto de huevo fertilizado. <http://www.hsnstore.com/blog/extracto-embrionario-de-huevos-fertilizados-el-milagro-anti-aging-escandinavo/>.
- Eskelinen M H, Ngandu T, Helkala E L, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H et al. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 741-747. doi:10.1002/gps.1969.
- Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: A population-based CAIDE study. *J Alzheimer's Dis* 2009; 16, 85-91.
- Esmoris L G. "Regresión de la placa de ateroma" en *Actualización en Upidos* 1992; 4: 23. Merck & Co. Inc. Madrid.
- Espino J, Bejarano I, Paredes SD, González D, Barriga C, Reiter RJ, Pariente JA, Rodríguez AB. "Melatonin Altrations in oxidative Counteracts y Metabolism and Cell Viability induced by intracelular Calcium Overload in Human Leucocytes: Changes with Age". *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2010; 107: 590-597. doi:[10.1111/j.1742-7843.2010.00546.x].
- Esposito F, Morisco V, Verde A, Ritieni A, Alezio N, Caporaso. Moderate coffee consumption increases plasma glutathione but not homocysteine in healthy subjects. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003 February 17(4): 595-601 doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01429.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet, the PREDIMED Study Investigators. *N Engl J Med*. 2013; doi:10.1056/NEJMoa1200303.
- Estudios Sociológicos Bernard Krief y la Sociedad Española de Nutrición Básica aplicada. Citados por Ebrí Torné B en *la Otra Cara de la Medicina ¿Hacia dónde vamos?* Mira Editores, 2002.
- Ethan M Balk, Alice H Lichtenstein, Mei Chung, Bruce Kupelnick, Priscilla Chew, Joseph Lau. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. Elsevier, March 13, 2006.
- Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF et al. "Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review". *BMJ* 2007; 335(7618): 497. doi:10.1136/bmj.39314.620174.80. PMID 17761999.
- European Commission Community Research (2000) Project Report: Functional food science in Europe, Volume 1; Functional food science in Europe, Volume 2; Scientific concepts of Functional Foods in Europe, Volume 3. EUR-18591, Office for Official Publications of the European Communities, L-2985, Luxembourg.
- European Commission. General view of the Scientific Committee on Food on the long-term effects of the intake of elevated levels of phytosterols from multiple dietary sources, with particular attention to the effects of beta-carotene, 2002.
- European Food Safety Authority. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC) on a request from the Commission on the results of the study by McCann et al, 2007, on the effect of some colours and sodium benzoate on children's behaviour. *EFSA J* 2008; 660: 1-5.
- European Journal of Cancer Prevention 2008; 17(1): 54-61. doi:10.1097/CEJ.0b013e3280145b33.

- Eva Márquez E y Pascual J. Inhibición de mTOR, proteínas Akt y enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr)* 2014; 34(4). Santander 2014.
- Evans J, Johnson E. The Role of Phytonutrients in Skin Health, *Nutrients*; 2002; 2, 903-928; doi:10.3390/nu2080903, 2002.
- Everard A et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet induced obesity. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1219451110, 2013.
- Eyong KO, Folefoc GN, Kuete V, Beng VP, Krohn K, Hussain H, Nkengfack AE, Saeftel M, Salem R S, Hoerauf A. New bouldiaquinone A: a naphthoquinone-anthraquinone ether coupled pigment, as a potential antimicrobial and antimalarial agent from *New bouldia laevis*. *Phytochemistry* 2006; 67: 605-609.
- Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM et al. Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7610-7615.
- Fahey JW, Talalay P. Antioxidant functions of sulforaphane: a potent inducer of Phase II detoxication enzymes. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 973-979.
- Fahrman JF, Ballester OF, Ballester G, Witte TR, Salazar AJ, Kordusky B, Cowen KG, Ion G, Primerano DA, Boskovic G, Denvir J, Hardman WE. Inhibition Cancer Invest 2013 Jan; 31(1): 24-38. doi:10.3109/07357907.2012.743553. Epub 2012 Nov 29.
- Fahrman JF, Hardman WE. Omega 3 fatty acids increase the chemo-sensitivity of B-CLL-derived cell lines EHEB and MEC-2 and of B-PLL-derived cell line JVM-2 to anti-cancer drugs doxorubicin, vincristine and fludarabine. *Lipids Health Dis* 2013 Mar 16; 12: 36. doi:10.1186/1476-511X-12-36.
- Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention for adults: scientific review. *Jama* 2002; 287: 3116-3126.
- Faith B Dickerson, John J Boronow, Casie R Stallings, Andrea E Origini, Sara Ole BA and Robert H Yolken. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatric Services* 2004; 55(1): 54-59.
- Fall C. Nutrition in early life and later outcome. *European Journal of Clinical Nutrition* 1992, 46 (Suppl 4): S57-S63.
- Fall CHD et al. Size at birth, maternal weight, and type II diabetes in South India. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 220-227.
- Fan MS, Zhao FJ, Fairweather Tait SJ, Poulton PR, Dunham SJ, McGrath SP. "Evidence of decreasing mineral density in wheat grain over the last 160 years". *J Trace Elem Med Biol* 2008; 22(4): 315-24. doi:10.1016/j.jtemb.2008.07.002. Epub 2008 Sep 17. (PubMed).
- Fang S, Evans R. Wealth management in the gut. *Nature* 2013; 500: 538-539.
- FAO. Estado Mundial de la Pesca y Acuicultura, 2014. <http://www.fao.org/3/a-i3720s.pdf>. 2014.
- FAO/OMS (2011). "Probiotics" [Probióticos] (HTML). Estados Unidos.
- Fariás M, Catalina Silva B, Jaime Rozowski N. Microbiota Intestinal: Rol en Obesidad Gut Microbiota: Role in Obesity. *Rev Chil Nutr* 2011; 38(2): 228-233. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000200013>.
- Fariás MM, Cuevas AM, Rodríguez F. Setpoint theory and obesity. *Metab Syndr Relat Disor* 2011; 9: 85-9.
- Farooqui AA. Hot topics in neural membrane lipidology. Springer, New York 2009.
- Farooqui AA. Neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases. Springer, New York 2010.
- Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation autoimmunity and cancer. *Physiol Rev* 2011 January 1; 91(1): 151-175.
- Fassett R, Coombes J, Astaxanthin: A Potential Therapeutic Agent in Cardiovascular Disease, *Mar Drug* 2011; 9, 447-465; doi:10.3390/md9030447.
- Feliu MN, Pineiro A, López C, Slobodianik NH. Valores de referencia de cobre, zinc y selenio en niños. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2005; 39(4): 459-62.
- Femiano F, Gombos F, Scully C. El síndrome de boca ardiente: la eficacia del ácido lipoico en subgrupos. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; Nov; 18(6): 676-8.
- Fenech M, Aitken C, Rinaldi J. "Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults". *Carcinogenesis* 1988; 19(7): 1163-71. PMID 9683174.
- Fen Liu, Xiwei Wang, Gang Wu, Ling Chen, Peng Hu, Hong Ren, Huaidong. Coffee Consumption Decreases Risks for Hepatic Fibrosis and Cirrhosis: A Meta-Analysis. *Plos One*: November 10, 2015; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0142457>.
- Fenselau C, Pallante S, Batzinger RP. "Mandelonitrile beta-glucuronide: synthesis and characterization". *Science* 1977; 198(4317): 625-7. doi:10.1126/science.335509. PMID 335509.
- Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: A Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631-9.
- Fernandes Pires L, Rivellison Mendes de Freitas e Adriano Carvalho Tupinambá Rodrigues. Efeito Antidepressivo e Atividade Serotonérgica da Curcumina em Modelos de Animais de Depressão. Programa de Pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Piauí. Departamento de Medicina Especializada - CCS - UFPI. *Revista de Farmacologia de Chile* 2013; 6(1) ISSN 0718-882X.
- Fernández Cruz A. Instituto Cardiovascular de Madrid: El aceite de oliva parece prevenir el proceso de oxidación cutánea. www.medspain.com/ant/n8_ene00/aceite_oliva.htm. Consulta Agosto 2008.
- Universidad de Münster. Alemania. www.medspain.com/ant/n8_ene00/aceite_oliva.htm.
- Ferrando Martínez S, De la Fuente M, Guerrero J M, Leal M, Muñoz Fernández M A. Impact of thymic function in age-related immune deterioration. *Rev Española Geriatr y Gerontol* 2013; 48: 232-7.
- Ferreira DT, Andrei CC, Ostrensky H, Saridakis Faria TJ, Vinhato E, Carvalho KE, Feijó J, Daniel S, Machado SL, Saridakis DP, Braz-Filho. Antimicrobial activity and chemical investigation of Brazilian *Drosera*. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2004; 99: 753-755.

- Ferreira RA, Oliveira AB, Ribeiro MFB, Tafuri WL, Vitor RWA. Toxoplasma gondii: in vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone 2-hydroxy-3-(1-propen-3-phenyl)-1,4-naphthoquinone alone or combined with sulfadiazine. *Experimental Parasitology* 2006; 113: 125-129.
- Feskanich D, Ma J, Fuchs CS et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(9): 1502-1508. (PubMed).
- Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(2): 504-511. (PubMed).
- Field C, Schley P. Evidence for potential mechanisms for the effect of conjugated linoleic acid on tumor metabolism and immune function: lessons from n 3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1190-1198.
- Fierro IM, Colgan SP, Bernasconi G et al. Lipoxin A4 and aspirin triggered 15 epilipoxin A4 inhibit human neutrophil migration: comparisons between synthetic 15 epimers in chemotaxis and transmigration with microvessel endothelial cells and epithelial cells. *J Immunol* 2003; 170: 2588-94.
- Fierro IM, Kutok JL, Serhan CN. Novel lipid mediator regulators of endothelial cell proliferation and migration: aspirin-triggered-15R-lipoxin A4. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 385-92.
- Figler RA, Wang G, Srinivasan S, Jung DY, Zhang Z, Pankow JS, Ravid K, Fredholm B, Hedrick CC, Rich SS et al. Links between insulin resistance, adenosine A2B receptors, and inflammatory markers in mice and humans. *Diabetes* 2011; 60: 669-679.
- Figuerola D. *Diabetes* (4ta edición). Elsevier 2003; España p. 141. ISBN 8445813005.
- File SE, Hartley DE, Elsabagh S, Duffy R, Wiseman H. Cognitive improvement after 6 weeks of soy supplements in post-menopausal women is limited to frontal lobe. *Menopause* 2005; 12(2): 193-201.
- File SE, Jarrett N, Fluck E et al. Eating soya improves human memory. USDA. Food and Nutrition Service. *Psychopharmacology* 2001; 157: 430-6.
- Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, Levi F, Serraino D, Montella M, La Vecchia C, Tavani A. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case control studies. *Br J Cancer* 2015 May 26; 112(11): 1816-21. doi:10.1038/bcj.2015. Epub 2015.Mayo 12.
- Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, Tormo MJ, Segura A, Aldasore E, Moreno Iribas C, Muñoz J, Hunta De I, García J en representación de los investigadores del Estudio Ibérica: "Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio Ibérica (Investigación, búsqueda específica y registro de isquemia coronaria aguda)". *Rev. Esp Cardiol* 2001; 54: 443-452.
- Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, Tormo MJ, Segura A, Aldasore E, Ford ES, Giles NH, Dietz WH. "Prevalence of the metabolic syndrome among us adults. Findings from the Third National Health and Nutrition examination Survey". *Jama* 2002; 287: 356-359.
- Fiore S, Ryeom SW, Weller PF, Serhan CN. Lipoxin recognition sites. Specific binding of labeled lipoxin A4 with human neutrophils. *J Biol Chem* 1992 Aug 15; 267(23): 16168-76.
- Fiore S, Maddox JF, Perez HD et al. Identification of a human cDNA encoding a functional high affinity lipoxin A4 receptor. *J Exp Med* 1994; 180: 253-60.
- Flament I, Bessiere T Y. *Coffe flavor chemistry*. Inglaterra: John Wiley Sons 2002, 410.
- Fletcher RH, Fairfield KM. Vitamins for chronic disease prevention in adults: clinical applications. *JAMA* 19 de Junio de 2002; 287(23): 3127-9.
- Floch MH, Walker A, Guandalini S, Hibberd P, Gorbach S, Surawicz C et al. Recommendations for probiotic use. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: S104-S8.
- Floegel A, T Pischon, Bergmann MM, Teucher B, Kaaks R, Boeing H. El café y el riesgo de enfermedades crónicas en el estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC) Alemania estudio. *Am J Clin Nutr* 2012 Apr; 95(4): 901-8.
- Flores J, Armijo JA y Mediavilla A. *Farmacología humana* (4ª edición). Elsevier, España 2004; p. 396. ISBN 84-458-1290.
- Flórez JA, citado por Ebrí B. *La Otra Cara de la Medicina. ¿Hacia dónde vamos?* Mira Editores. Zaragoza, 2002.
- Florido J, Beltrán, E, Campoy C. *Nutrición durante la gestación y lactancia*. En: Gil A, ed. *Tratado de Nutrición*. 2a ed. Madrid, Médica Panamericana 2010; 133-149.
- Föding M, Hörl W, Sunder-Plassmann G. "Molecular biology of 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase". *J Nephrol* 2000; 13(1).
- Fomon SJ, Thomas LN, Filer LJ et al. Requirements for protein and essential aminoacids in early infancy. Studies with a soy isolate formula. *Acta Paediatr Scand* 1973; 62: 33.
- Food and Drug Administration. Rotulado de alimentos, declaraciones sanitarias, proteína de soja y enfermedad coronaria. Registro Federal 1999, 57: 699-733.
- Food Safety. From the Farm to the Fork. Report on Public Health Aspects of the Use of Bovine Somatotrophin 15-16 March 1999.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin D. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington DC. The National Academies Press 1999: 250-287. (The National Academies Press).
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin E. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington D.C.: National Academy Press 2000: 186-283. (National Academy Press).
- Food Standards Agency (UK). Archivado desde el 22 de noviembre de 2015.
- Ford ES, Sowell A. Serum alpha-tocopherol status in the United States population: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1999; 150(3): 290-300. (PubMed).
- Forland DT, Johnson E, Tryggestad AMA, Lyberg T, Hetland G. An extract based on the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murill stimulates monocyte-derived dendritic cells to cytokine and chemokine production in vitro. *Cytokine*, In Press, Corrected Proof, Available online 24 December 2009.
- Forrellat Barrios Mariela, Gómis Hernández Irma, Gautier du Défaix Gómez Hortensia. "Vitamina B₁₂: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia". *Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia* (La Habana, Cuba: Ciencias Médicas. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas,

- Ministerio de Salud Pública) 1999; 15(3): 159-174. ISSN 1561-2996. OCLC 54623324. Consultado el 8 de agosto de 2014.
- Fortes C, Forastiere F, Farchi S, Rapiti E, Pastori G, Perucci CA. La dieta y la supervivencia global en una cohorte de personas de edad muy avanzada *Epidemiología* 2000 Jul; 11(4): 440-5.
- Foster M, Samman S. Zinc and regulation of inflammatory cytokines: implications for cardiometabolic disease. *Nutrients* 2012; 4(7): 676-94.
- Fowke JH, Longcope C, Hebert JR. Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2000; Volume: 9(8): 773-779.
- Fragoulis A et al. Sulforaphane has opposing effects on TNF-alpha stimulated and unstimulated synoviocytes. *Arthritis Res Ther* 2012 Oct; 27; 14(5): R220.
- Franco R. Coffee and mental health. *Aten Primaria* 2009; 41: 578-581.
- Franco R, Ainhoa Oñatibia, Astibia A and Martínez-Pinilla E. Health Benefits of Methylxanthines in Cacao and Chocolate. *Nutrients* 2013; 5(10): 4159-4173; doi:10.3390/nu5104159.
- Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 1993; 341: 1103-4.
- Frankel S, Gunnel DJ, Peters TJ. Childhood energy intake and adult mortality from cancer: the Boyd Orr Cohort Study. *British Medical Journal* 1998; 316: 499-504.
- Franklin Escobar MD, Jorge Echeverry MD, Pablo Lorenzana MD. Tratamiento farmacológico del insomnio. *Lancet* 1995; 346: 541-544.
- Fredericks BD, Balkin A, Daniel HW, Shonrock J, Ward B, Frazer IH. "Transmission of Human Papillomaviruses From Mother to Child" [Transmisión del virus del papiloma humano de madre a hijo] (PDF). *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* (en inglés) (Australia) 1993; 33(1): 30-32. doi:10.1111/j.1479-828X.1993.tb02047.x. ISSN 0004-8666. PMID 8388683.
- Freeman BA, Baker PR, Schopfer FJ, Woodcock SR, Napolitano A, d'Ischia M. Nitro-fatty acid formation and signaling. *J Biol Chem* 2008; 283: 15515-15519.
- Freeman MP. Omega-3 fatty acids in psychiatry: a review. *Ann Clin Psychiatry* 2000 Sep; 12(3): 159-65.
- Freire WB. La anemia por deficiencia de hierro: estrategias de la OPS/OMS para combatirla. *Salud Pública Mex* 1998; 40: 199-205.
- Frequent fast food/trans fats increased depression risk. *Public Health Nutrition* 2012.
- Frew AJ, Johnstone RW, Bolden JE, Enhancing the apoptotic and Therapeutic effects of HDAC inhibitors. *Cancer Letters* 2009; 280: 125-33.
- Friedlander J, Siscovick DS, Weinman S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, Arbogast P, Raghunathan TE, Cobble: "Family history as a risk factor for primary cardiac arrest". *Circulation* 1998; 97(2): 155-160.
- Frieling M, Schaumberg D et al. A randomized 12 year primary prevention trial of beta carotene supplementation for non-melanoma skin cancer in the physician Health Study. *Arch Dermatol* 2000; 136: 179-184.
- Frydoonfar HR, McGrath DR, Spigelman AD. The effect of indole-3-carbinol and sulforaphane on a prostate cancer cell line. *ANZ J Surg* 2003; 73: 154-6.
- Frost L, Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 578-82.
- Fruehauf JP. The effect of lentinan on production of interleukin-1 by human monocytes. *Immunopharmacology* 1982; 5(1): 65-7.
- Fuchs J, Schwfer H, Milbrndt R et al. Studies on lipoate effects on blood redox state in human immunodeficiency virus Infected patients. *Arzneimittl Irer Chltng* 1993; 43: 13590-1362.
- Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I et al. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.245-1.250. Medline.
- Fuentez F, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Jiménez Y, Marín C, Gomez P, Fernández JM, Caballero J, Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with α -linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br J Nutr* 2008; 14: 1-7.
- Fujii et al, 7th Conference of Japan. Coenzyme Q10 Society 2010.
- Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 549-54.
- Fukui K, Tachibana N, Fukuda Y, Takanatsu K, Sugano M. Ethanol washing does not attenuate the hypocholesterolemic potential of soy protein. *Nutrition* 2004; 20(11-12): 984-90.
- Fukushima M, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K, Nakano M. Cholesterol-lowering effects of maitake (*Grifola frondosa*) fiber, shiitake (*Lentinus edodes*) fiber, and enokitake (*Flammulina velutipes*) fiber in rats. *Experimental Biology and Medicine* 2001; 226: 758-765.
- Fulgoni VL, Keast DR, Bailey, Dwyer J. Foods, fortificants, and supplements: where do Americans get their nutrients? *J Nutr* 2011; 141(10): 18-47-1854. (PubMed).
- Furet JP et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2010; 59: 3049-3057.
- Fu T, Lin J. Effect of *Cordyceps sinensis* on inhibiting systemic lupus erythematosus in MRL 1pr/1pr mice (correction of rats) *Zhong yao cai = Zhongyao cai = Journal of Chinese Medicinal Materials* 2001; 24(9): 658-659. PMID 11799778.
- Fux Levine J, Aviv A et al. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1219-1221. "http://www.doctorsofusc.com/condition/document/125035%22%20%5C%20%22ref.
- Fux M, Benjamin J, Belmaker RH. Inositol versus placebo augmentation of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind cross-over study. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999; 2: 193-195. "http://www.doctorsofusc.com/condition/document/125035%22%20%5C%20%22ref.
- Gaetano Cotticelli, Emanuela Medda, Camillo Del Vecchio-Blanco, Marco Niosi, Giovanni Addolorato, Enzo Petrelli, Maria T Salerno, Antonio Picardi, Mauro Bernardi, Piero Almasio, Stefano Bellentani, Lorenzo

- A Surace, Carmela Loguercio. Interaction of alcohol intake and cofactors on the risk of cirrhosis. *Liver International* 2010; 30: 867-870. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02261.
- Gagnier JJ. "The therapeutic potential of melatonin in migraines and other headache types". *Altern Med Rev* 2001; 6(4): 383-9. PMID 11578254.
- Gaj T, Guo J, Kato Y, Sirk SJ, Barbas CF 3rd. Targeted gene knockout by direct delivery of zinc-finger nuclease proteins. *Nat Methods* 2012; 9(8): 805-7.
- Gale CR, Ashurst HE, Powers HJ, Martyn CN. Antioxidant vitamin status and carotid atherosclerosis in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(3): 402-408. (PubMed).
- Galeone C, Turati F, la Vecchia C, Tavani A. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2010 Aug 1.
- Gallin JI, Suynderman R, Fearon DT et al, editors. *Inflammation; basic principles and clinical correlates*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams. Wilkins 1999; p.1360.
- Gamet-Payastre L, Li P, Lumeau S et al. Sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate, induces cell cycle arrest and apoptosis in HT29 human colon cancer cells. *Cancer Res* 2000; 60: 1426-1433.
- Gamiño Arroyo AE, Barrios Ceballos MP, Cárdenas de la Peña LP, Anaya Velázquez F, Padilla Vaca F. "Flora Normal, Probióticos y Salud Humana" (PDF). *Acta Universitaria*. Universidad de Guanajuato (Guanajuato, México) 2005; 15(33): 34-40. ISSN 0188-6266.
- Gamiño Arroyo AE, Minerva Paola Barrios Ceballos MP, Cárdenas de la Peña LP, Anaya Velázquez F, Padilla Vaca F. "Flora Normal, Probióticos y Salud Humana" (PDF). *Acta Universitaria*. Universidad de Guanajuato (Guanajuato, México) Septiembre 2005; 15(33): 34-40. ISSN 0188-6266.
- Gans JH, Korson R, Cater MR, Ackerly CC. Effects of short-term and long-term theobromine administration to male dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 53: 481-496.
- Gao Q, Wu G, He D Effect of Cordyceps sinensis on the Th1/Th2 cytokines in patients with Condyloma Acuminatum. *Zhong yao cai = Zhongyao Cai = Journal of Chinese Medicinal Materials* 2000; 23(7): 402-404. PMID 12575168.
- Gao Y, Lan Dai X, Ye J, Zhou, Sh: A phase I-II study of Ling Zhi mushroom *Ganoderma lucidum*, (W, Curt.: Fr.) Lloyd (Aphyllphoromycetideae) extract in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Med Mushrooms* 2004; (1).
- Gao Y, Zhou Sh, Chen G, Dai X, Ye J. A Phase I/II Study of a *Ganoderma lucidum* (CurtFr) PKarst. Extract (Ganopofy) in Patients with Advanced Cancer. *Int J Med. Mushrooms* 2002; 4(3): 207-214.
- Gao Y, Zhou Sh, Huang M, Xu A. Antibacterial and antiviral value of the genus *Ganoderma* P, Karst, species (Aphyllphoromycetideae): a review. *Int J Med, Mushrooms* 2003; 5(3): 235-246.
- Garaiova I, Muchova J, Nagyova Z, Mislanova C, Oravec S, Dukat A et al. Effect of a plant sterol, fish oil and B vitamin combination on cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic children and adolescents: A pilot study. *Nutr J* 2013; 12: 7.
- García D. Director general del Centro Español de Información del Cobre (Cedic). <http://www.copperalliance.es/>.
- García-Donaire JA, Abad Cardiel M y Martell Claros N. "Consumo moderado de cerveza en el paciente con hipertensión arterial". Unidad de Hipertensión Arterial. Fundación de Investigación IdISSC Hospital Clínico San Carlos. Madrid 2013.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Calcium and vitamin D. Their potential roles in colon and breast cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 889: 107-119. (PubMed).
- Garland CF, Gorham ED. Calcium and vitamin D. Their potential roles in colon and breast cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 889: 107-119. (PubMed).
- Garland CF, Gorham ED, Mohr SB et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 708-711. (PubMed).
- Garland CF, Holick MF. Comparisons of estimated economic burdens due to insufficient solar ultraviolet irradiance and vitamin D and excess solar UV irradiance for the United States. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1276-86.
- Garrido María Pilar, Pérez Segura (SEOM). Tomar medidas contra la obesidad reduciría el riesgo de cáncer en la mujer. Monográfico: "Mujer y cáncer". Revista Arbor del CSIC 2015.
- Garry J Handelman, Zachary D Nightingale, Alice H Lichtenstein, Ernst J Schaefer and Jeffrey B Blumberg. "Lutein and zeaxanthin concentrations in plasma after dietary supplementation with egg yolk". *The American Journal of Clinical Nutrition*. *Am J Clin Nutr* August 1999; 70(2): 247-251.
- GARY D FRIEDMAN and STEPHEN K VAN DEN EEDEN. Risk Factors for Pancreatic Cancer: An Exploratory Study *Int J Epidemiol* 1993; 22(1): 30-37. doi:10.1093/ije/22.1.30.
- Gary P Zaloga, Paul Marik. Lipid Modulation and Systemic Inflammation. *Critical Care Clinics* January 2001; 17(1): 201-217. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0749-0704(05)70160-3.
- Gawroska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 177-84.
- Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(1): 52-62. (PubMed).
- Gelber D, Levine J, Belmaker RH. Effect of inositol on bulimia nervosa and binge eating. *Int J Eat Disord* 2001; 29: 345-348. <http://www.doctorsofusc.com/condition/document/125035%22%20%5Cf%20%22ref8>, <http://www.doctorsofusc.com/condition/document/126737>.
- Geleijnse et al. Dietary Intake of Menaquinone Is Associated with a Reduced Risk of Coronary Heart Disease: The Rotterdam Study 2004, pp 3100-3105.
- Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee OE, Schurgers LJ, Knapen MH, Van der Meer IM, Hofman A, Witteman JC. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: The Rotterdam Study. *J Nutr* 2004; 134(II) 3100-5.
- Geleijnse JM, Launer U, Vander Kuip DAM, Witteman JCM. Inverse Association of tea and takes with incident myocardial infarction; study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 880-6.

- Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metarregresión analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1493-1499.
- Gendle M H, Spaeth A M, Dollard S M and Novaky C A. Functional relationships between serum total cholesterol levels, executive control, and sustained attention. *Nutr Neurosci* 2008; 11, 84-94. doi:10.1179/147683008x301469.
- Geraci MJ, Cole M, Davis P. New onset diabetes associated with bovine growth hormone and testosterone abuse in a young body builder. *Hum Exp Toxicol*. 2011 Dec; 30(12): 2007-12. doi:10.1177/0960327111408152. Epub 2011 May 9.
- Gerhauser C, Alt A, Heiss E, Gamal-Eldeen A, Klimo K, Knauff J et al. Cancer chemopreventive activity of xanthohumol, a natural product derived from hop. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 959-69.
- Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, Greco AV, Littarru GP. "Evidence of plasma CoQ₁₀ lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study". *Journal of Clinical Pharmacology* 1993; 33(3): 226-9. doi:10.1002/j.1552-4604.1993.tb03948.x. PMID 8463436.
- Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Mirmiran P. Anti-hyperglycemic and insulin sensitizer effects of turmeric and its principle constituent curcumin. *Int J Endocrinol Metab* 2014 Oct 1; 12(4): e18081. doi:10.5812/ijem.18081. eCollection 2014.
- Gibson G, Roberfroid M B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12.
- Gibson G. Dietary Modulation of the Human Gut Microflora Using the Prebiotics Oligofructose and Inulin. *J Nutr* 1999; 129: 1438S-41S.
- Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Brit J Nutr* 2008; 99(3): 14-23.
- Gibson G. Dietary prebiotics: current status and new definition. *IFIS Functional* 2011; 7: 1-19.
- Gil B, Avilés J, Maldonado A, Fernández A. "Factores de riesgo en ancianos. Un estudio de 143 pacientes". *An Med Interna* 1997; 14: 495-499.
- Gil Hernández A. Libro Blanco de los Omega-3 (eBook online) Ácidos grasos omega-3 y salud. EAN: 9788498357486. Edición: 2ª. 2014.
- Gil Hernández A. Pescados y Mariscos. En: *Tratado de Nutrición*. Tomo 2. Composición y Calidad Nutritiva de los alimentos. Editorial Panamericana 2010.
- Gil MI, Ferreres F, Tomás Barberán FA. Effect of postharvest storage and processing on the antioxidant constituents (Flavonoids and Vitamin C) of fresh-cut spinach. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 2213-7.
- Gilani GS, Sepehr E. Protein digestibility and quality in products containing antinutritional factors are adversely by old age in rats. *J Nutrit* 2003; 133: 220-5.
- Gilmore TD. "Introduction to NF-κB: players, pathways, perspectives". *Oncogene* 2006; 25(51): 6680-4. doi:10.1038/sj.onc.1209954. PMID 17072321.
- Gill JM, Sattar N. Fruit juice: just another sugary drink? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 Jun; 2(6): 444-6. doi:10.1016/S2213-8587(14)70013-0. Epub 2014 Feb 10.
- Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, Bonnefoy M et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging* 2007; 11, 132-152.
- Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Millen BE, Ellison RC, Castelli WP. Margarine intake and subsequent coronary heart disease in men". *PubMed* 1997 Mar; 8(2): 144-9.
- Gillman MW et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *Journal of American Medical Association* 2001; 285: 2461-2467.
- Gimeno E, Fito M, Lamuela-Raventós RM, Castellote AI, Covas M, Farre M et al. Effect of ingestion of virgin olive oil on human low-density lipoprotein composition. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 114-20.
- Ginsberg G, Hattis D, Russ A, Sonawane B. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling of caffeine and theophylline in neonates and adults: Implications for assessing children's risk from environmental agents. *J Toxicol Environ. Health* 2004; 67: 297-329.
- Giovannucci E, Tomato Products, Lycopene, and Prostate Cancer: A Review of the Epidemiological Literature, *J Nutr* 2005; 135: 2030S-2031S.
- Giraldo Estrada H. EPOC. Diagnóstico y tratamiento Integral 3a edición. 2008; P.167.
- GISSI-Prevenzione. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
- GISSI-Prevenzione Investigators* (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary Supplementation With n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Vitamin E After Myocardial Infarction: Results of the GISSI-Prevenzione Trial. *The Lancet* 1999; 354: 447-455.
- Gleason P. Supplement article the mass media and american adolescents' health changes in children's diets: 1989-1991 to 1994-1996. US Department of Agriculture Food and Nutrition Service. January. Available at: <http://www.fns.usda.gov/oane/MENU/Published/CNP/CNP.htm>. Accessed May 16, 2002.
- Godichaud S, Krisa S, Couronné B et al. "Deactivation of cultured human liver myofibroblasts by trans-resveratrol, a grapevine-derived polyphenol". *Hepatology* 2000; 31: 922-931.
- Gogos Charalambos A et al. Omega-3 los ácidos grasos poliinsaturados en la dieta, además de vitamina E de la inmunodeficiencia restaurar y prolongar la supervivencia para los pacientes gravemente enfermos con cáncer generalizado. *Cáncer* 1998; 82: 395-402.
- Gold DR, Cohen BH. Treatment of mitochondria cytopathies. *Semin Neurol* 2001; 21: 309-25.
- Goldin BR. Intestinal microflora: Metabolism of drugs and carcinogens. *Ann Med* 1990; Feb; 22(1): 43-8.
- Gluerup H, Mikkelsen K, Poulsen L et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000; 247(2): 260-268. (PubMed).
- Glowinska B, Urban M, Koput A. "Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein (a) levels and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease". *Eur J Pediatr* 2002; 161(10): 511-518.

- Glowinska B, Urban M, Koput A. "Correlation between body mass index, lipoprotein (a) level positive family history of cardiovascular disease in children and adolescent with obesity, hypertension and diabetes". *Pol. Merkuriusz Lek* 2002; 12(68): 108-114.
- Godfrey DA, Bowers M. Aspartate amino-transferase activity in fiber tracts of the rat's brain. *Journal of Neurochemistry* 1984; 1450-1456.
- Godley P, Pham H, Rohack J, Noodward B, Yokogame K, Mane JK. Opportunities for improving the quality of hypertension care in a managed care setting. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1728-73.
- Goh YI, Bollano E et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(8): 680-9.
- Goh YI, Bollano E et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(5): 685-91.
- Goldbohm A. A Prospective Cohort Study on the Relation between Meat Consumption and the Risk of Colon Cancer. *Cancer Research* 1994; 54, 718-723.
- Gómez Huelgas R, Juárez Fernández C, Alvarez Fernández B, López Trigo JA, Marín Carmona JM, García Ordoñez MA. Modificación de la respuesta inmune en los ancianos con tratamientos nutricionales. *An Med Interna* 2002; 19, 423-429.
- Gómez G, Loria V, Lourenco T. Alimentación durante el embarazo. Food and nutrition Board. Institute of Medicine. National Academy of Sciences. Dietary References Intakes (DRIs): Recommends Intakes for individuals. Elements 2004.
- Gómez Candela C, Villarino Sanz M, Hershberger A et al. Efficacy Evaluation of an oral powder supplement enriched with eicosapentaenoic acid in cancer patients. *Nutr Hosp* 2011; 26(6): 1385-93.
- Gomez-Cabello A, Pedrero-Chamizo R, Olivares PR, Luzardo L, Juez-Bengoechea A, Mata E et al. Prevalence of overweight and obesity in non-institutionalized people aged 65 or over from Spain: the elderly EXERNET multi-centre study. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2011 Apr 27; 42(4): 301-25. PMID 21535360.
- Gómez-Cabello A, Pedrero-Chamizo R, Olivares PR, Hernández-Perera R, Rodríguez-Marroyo JA, -Mata E, Aznar S, Villa JG, Espino-Torón L, Gusi N, González-Gross M, Casajús JA, Ara I, Vicente-Rodríguez G; EXERNET Study Group. Sitting time increases the overweight and obesity risk independently of walking time in elderly people from Spain. *Maturitas*. 2012 Dec; 73(4): 337-43. doi:10.1016/j.maturitas.2012.09.001. Epub 2012 Sep 26.
- González P, Herrera J, Ascasso JF, Escobar F, Gómez Genique JA, Jiménez Perepérez JA et al. "Dislipemia diabética: Documento de consenso de la Salud española de Diabetes y la Sociedad Española de Arteriosclerosis". *AV Diabetol* 1998; 14: 33-43.
- González-Gross M, Lebrón M, Marcos A. Revisión bibliográfica sobre los efectos del consumo moderado de cerveza sobre la salud. Ed. Centro de Información Cerveza y Salud. Madrid 2000.
- González Gross M, Lebrón M, Marcos A. Revisión bibliográfica sobre los efectos del consumo moderado de cerveza sobre la salud. Madrid. Centro de información Cerveza y Salud 2000.
- González de Mejía E, Bradford T, Hasler C. The anticarcinogenic potential of soy bean lectin and lunasin. *Nutrition Reviews* 2003; 61(7): 239-246.
- González-Correa JA, Navas MD, López-Villodres JA, Trujillo M, Espartero JL, De La Cruz JP Neuroprotective effect of Hydroxytyrosol and Hydroxytyrosol acetate in rat brain slices subjected to hypoxia-reoxygenation. *Neurosci Lett* 2008; 446: 143-146.
- González D, Bejarano I, Barriga C, Rodríguez AB, Pariente PA. "Oxidative Stress-Induced Caspases are regulated in Human Myeloid HL-60 Cells by Calcium Signal". *Current Signal Transduction Therapy* 2010; 5: 181-186. doi:10.2174/1574362107.
- González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García Santana S, Miravalle-Pescador A, Groba Marco MV, Saavedra P, Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). 2011.
- Gordon Lithgow, investigador de los procesos de envejecimiento, en declaraciones al "Telegraph": <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/4753119/An-anti-ageing-pill-comes-a-step-closer.html>.
- Gordon M, Bihari B, Goosby E, Gorter R, Greco M, Guralnik M, Mimura T, Rudinicki V, Wong R, Kaneko Y. A placebo-controlled trial of the immune modulator, lentinan, in HIV-positive patients: a phase I/II trial. *J Med* 1998; 29(5-6): 305-30.
- Gorham ED, Garland CF, Garland FC et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97(1-2): 179-194. (PubMed).
- Gorter. *Annalen* 1910, 372, 237; cf. Polstorff. *Chem Soc Abstr* 1910, ii, 234; Palladino, *ibid* 1894, ii, 214; 1895, i, 629; Graf, *ibid*, 1904, i, 915; Nottbohm and Mayer *Zeit. Unters. Lebensmitt* 1931, 61, 429.
- Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, Hop WC, Laman JD, Ruseler-Van Ermbden JG. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 876-84.
- Gotmaker SI, Cheung LWY, Peterson KE. Impact of a school-based interdisciplinary intervention on diet and physical activity among urban primary school children. *Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 975-983.
- Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 11-7.
- Gradowski, Raisa Wendhausen. EFEITO TIPO-ANTIDEPRESSIVO DA CURCUMINA NO MODELO ANIMAL DA 6-OHDA DE DOENÇA DE PARKINSON. CURITIBA 2013.
- Graf BA, Milbury PE, Blumberg JB: "Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence." *J Med Food* 2005; 8: 281-290.
- Granados-Principal S, Quiles JL, Ramirez-Tortosa CL, Sánchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa MC. Hydroxytyrosol: from laboratory investigations to future clinical trials. *Nutr Rev*: 2010; 68: 191-206.

- Grandner MA, Jackson N, Gerstner JR, Knutson KL. Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite* 2013; 64: 71-80.
- Grantham-McGregor S, Bun Cheung Y et al. Child development in developing countries: Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet* 2007; 369: 60-70.
- Grant WB. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. *Cancer* 2002; 94(1): 272-281. (PubMed).
- Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 611-614.
- Gregersen G, Bertelsen B, Harbo H et al. Oral supplementation of myo-inositol: effects on peripheral nerve function in human diabetics and on the concentration in plasma, erythrocytes, urine and muscle tissue in human diabetics and normals. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 164-172. <http://www.doctorsofusc.com/condition/document/125035%22%20%5C%20%22ref13>.
- Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 7-14.
- Greenberg JA, Dunbar C, Schnoll R, Kokolis R, Kokolis S, Kassotis J. Caffeinated beverage intake and the risk of heart disease mortality in the elderly: a prospective analysis. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 392-8.
- Greenlee H, Abascal K, Yarnell E, Ladas E. "Clinical Applications of *Silybum marianum* in Oncology". *Integrative Cancer Therapies* 2007; 6(2): 158-65. doi:10.1177/1534735407301727. PMID 17548794.
- Griffin MD, Xing N, Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 117-145. (PubMed).
- Griffiths K. Estrogens and prostatic disease. *Prostate* 2000; 45: 87-100.
- Grinde B, Hetland G, Johnson E. Effects on gene expression and viral load of a medicinal extract from *Agaricus blazei* in patients with chronic hepatitis C infection. *International Immunopharmacology* 2006; 6(8): 1311-1314.
- Grisham Charles M, Reginald H. Garrett. *Biochemistry*. Philadelphia: Saunders College Pub 1999; pp. 426-7. ISBN 0-03-022318-0.
- Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000 Sep 19; 133(6): 411-9.
- Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease and cancer. *Ann Intern Med* 2000; 133: 411-9.
- Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 3-20.
- Gross CL, Innace JK, Hovatter RC, Meier HL and Smith WJ. "Biochemical manipulation of intracellular glutathione levels influences cytotoxicity to isolated human lymphocytes by sulfur mustard". *Cell Biol Toxicol* 1993; 9(3): 259-67. doi:10.1007/BF00755604. PMID 8299004.
- Grosso L, Bracken MB. Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 460-6.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354(9177): 447-455. (PubMed).
- Gu Y, Yu S, Lambert JD. Dietary cocoa ameliorates obesity-related inflammation in high fat-fed mice. *Eur J Nutr* 2013.
- Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F, Di Benedetto L. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 516-9.
- Guallar Castillon P, Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, De Andrés B, rey Calero J. "Factores ambientales en la vida temprana y nivel socioeconómico en la actualidad: ¿Cuál es más importante para la mortalidad cardiovascular en España?". *Med Clin (Barna)* 1999; 113: 444-446.
- Guardia T, Rotelli AE, Juárez AO, Pelzer LE. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Farmacol* 2001; 56: 683-7.
- Guerini de Souza C, Gasparotto Sattler JA, De Assis A M, Onofre Souza D. Metabolic Effects of Sulforaphane Oral Treatment in Streptozotocin-Diabetic Rats. *Journal of medicinal food*. September 2012; 15(9): 795-801.
- Guerrero-Beltrán CE, Calderón-Oliver M, Martínez-Abundis E, Tapia E, Zarco-Márquez G, Cecilia Zazueta, Pedraza-Chaverri J. Protective effect of sulforaphane against cisplatin-induced mitochondrial alterations and impairment in the activity of NAD (P)H: Quinone oxidoreductase1 and glutamyl cysteine ligase: Studies in mitochondria isolated from rat kidney and in LLC-PK1 cells. *Toxicology Letters* 2010; 199 80-92.
- Guerrero-Beltrán CE, Calderón-Oliver M, Pedraza-Chaverri J, Chirino YI. Protective effect of sulforaphane against oxidative stress: recent advances. *Exp Toxicol Pathol* 2012; 64(5): 503-508.
- Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología 2011. Probióticos y prebióticos. <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics>.
- Guía de alimentación y salud. Salud en el deporte, UNED, 2016. <http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-I/guia/deporte/>.
- Gunde-Cimerman N and Cimerman A. Pleurotus in rats with hypercholesterolemia. *Cas Lek Cesk* 1995; 136(6), 186D190.
- Gunde Cimerman. Medicinal value of genus *Pleurotus* (Fr.) P. Karst. (Agaricales s. l. Basidiomycetes). *International Journal of Medicinal Mushrooms* 1999; 1: 60-80.

- Gunnell DJ et al. Socio-economic and dietary influences on leg length and trunk length in childhood: a reanalysis of the Carnegie (Boyd Orr) survey of diet and health in prewar Britain (1937-39). *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 1998; 12(Suppl. 1): 96-113.
- Gunstone FD, Harwood JL, Dijkstra AJ. *The Lipid Handbook*. CRC Press. Third Edition. Boca Raton (USA) 2007.
- Guo P, Kai Q, Gao J, Lian ZQ, Wu CM, Wu CA, Zhu HB. Cordycepin prevents hyperlipidemia in hamsters fed a high-fat diet via activation of AMP-activated protein kinase. *Journal of Pharmacological Sciences* 2010; 113: 395-403.
- Guo-wei Zhang, Gui-fang Qin, Bo Han, Cai-xia Li, Hong-Gai Yang, Pi-Hu Nie, Xing Zeng. Efficacy of Zhuling polyporus polysaccharide with BCG to inhibit bladder carcinoma. *Carbohydrate Polymers* 2015; 118: 30-35. Online publication date: 1-Mar-2015. [Cross Ref].
- Guowei Zhang, Xing Zeng, Caixia Li, Jijun Li, Yu Huang, Ling Han, Jian-An Wei, Haiding Huang. Inhibition of Urinary Bladder Carcinogenesis by Aqueous Extract of Sclerotia of Polyporus umbellatus Fries and Polyporus Polysaccharide. Guowei Zhang et al. *The American Journal of Chinese Medicine* 2011; 39: 01. <http://dx.doi.org/10.1142/S0192415X11008701>.
- Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 453-7.
- Gupta PC, Mehta HC. Cohort study of all-cause mortality among tobacco users in Mumbai, India [Estudio por cohortes de la mortalidad por todas las causas entre los consumidores de tabaco en Mumbai (India)]. *Bulletin of the World Health Organization* 2000; 78: 877-883.
- Guy Debord. *Encyclopédie des nuisances* 1985; tomo I, fascículo 5, 1985.
- Gylling H, Miettinen TA. Serum cholesterol and cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic NIDDM patients before and during sitostanol ester-margarine treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 773-80.
- Gylling H, Miettinen TA. LDL cholesterol lowering by bile acid malabsorption during inhibited synthesis and absorption of cholesterol in hypercholesterolemic coronary subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12: 19-23.
- Hagve T A. Effects of unsaturated fatty acids on cell membrane function. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48: 381-388.
- Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging and calorie restriction. *Genes Dev* 2006; 1(20): 2913-21.
- Haim Shapiro. Could n-3 polyunsaturated fatty acids reduce pathological pain by direct actions on the nervous system? *Plefa March* 2003; 68(3): 219-224.
- Hakim I A et al. Citrus Peel Use is Associated with Reduced Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Skin (Nutrición y cáncer. La piel de la naranja se asocia con la reducción del riesgo de carcinoma celular esquimoso de la piel). *Nutr Cancer* 2000; 37(2): 161-8.
- Halfdanarson TR, Jatoi A. Chocolate as a cough suppressant: Rationale and justification for an upcoming clinical trial. *Support Cancer Ther* 2007; 4, 119-122.
- Hall L, Rueckert RR. Infection of mouse fibroblasts by cardioviruses: premature uncoating and its prevention by elevated pH and magnesium chloride. PMID 5543268. PubMed. *Virology* 1971 Jan; 43(1): 152-65.
- Haller S, Rodriguez C, Moser D, Toma S, Hofmeister J, Sinanaj I, Van De Ville D, Giannakopoulos P, Lovblad KO. Acute caffeine administration impact on working memory-related brain activation and functional connectivity in the elderly: A BOLD and perfusion MRI study. *Neuroscience* 2013; 250: 364-371.
- Halpern GM, Jones K. The scientific rediscovery of an ancient chinese herbal medicine: Cordyceps sinensis Part I. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 1998; 4(3): 289-303.
- Halpern SR. Breast feeding versus soy bean milk. *Ann Allergy* 1982 Apr; 48(4): 246-7.
- Halweil B. Report. "Still no free lunch" Wordl Watch Institute 2007.
- Hamer M. Coffee and health: explaining conflicting results in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 909-12.
- Hammond CE, Garfinkel L. La enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y aneurisma aórtico. *Arco Environ Health* 1969; 19: 167-174.
- Han C, Cui B, Wang Y. Vanadium uptake by biomass of Coprinus comatus and their effect on hyperglycemic mice. *Biol Trace Elem Res*. 2008 Jul; 124(1): 35-9. doi:10.1007/s12011-008-8120-0.
- Han MD, Lee ES, Kim YK, Lee JW, Jeong H, Yoon KH. Production of nitric oxide in RAW 264.7 macrophages treated with ganoderan, the beta-glucan of Ganoderma lucidum. *Korean J Mycol* 1998; 26: 246-255.
- Han ME, Kim HJ, Lee YS, Kim DH, Choi JT, Pan CS, Yoon S, Baek SY, Kim BS, Kim JB et al. Regulation of cerebrospinal fluid production by caffeine consumption. *BMC Neuroscience* 2009; 10: 110.
- Hansen C. Early life treatment with vancomycin propagates Akkermansia muciniphila and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia* 2012; 55: 2285-2294.
- Harada N, Kodama N, Nanba H. Relationship between dendritic cells and the D-fraction-induced Th-1 dominant response in BALB/c tumor-bearing mice. *Cancer Letters* 2003; 192, (2): 181-187.
- Hardman JG et al, eds. *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics* 2000; 10th ed.
- Hardman WE. Diet components can suppress inflammation and reduce cancer risk. *Nutr Res Pract* 2014 Jun; 8(3): 233-40. doi:10.4162/nrp.2014.8.3.233. Epub 2014 May 15.
- Harel Z, Biro FM, Kottenhahn RK, Rosenthal SL. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. *Am. J. Obstet Gynecol* 1996; 174: 1335-1338.
- Haristoy X, Angioi-Duprez K, Duprez A and Alain Lozniewski A. Efficacy of Sulforaphane in Eradicating Helicobacter pylori in Human Gastric Xenografts Implanted in Nude Mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; Dec; 47(12): 3982-3984. doi:10.1128/AAC.47.12.3982-3984.2003PMCID: PMC296232.
- Harkness LS, Fiedler K, Seghal AR, Oravec D, Lerner E. Decreased bone resorption with soy isoflavona supplementation in post-menopausal women. *J. Women Health* 2004; 13(9): 1000-7.
- Harper CR, Jacobson TA. "Evidence-based management of statin myopathy Current atherosclerosis reports (Sep 2010); 12(5): 322-30. doi:10.1007/s11883-010-0120-9. PMID 20628837.

- Harris WS: n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. *Lipids* 1996; 31: 243-252.
- Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4125-4130. (PubMed).
- Harrison RA et al. Can foods with added soy protein or fish oil reduce risk factors for coronary disease? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14(6): 344-50.
- Hartwell JL. Plants used against cancer. Lawrence, Quarterman Publications 1982; 710 p.
- Hasler CM. The cardiovascular effects of soy products. *J Cardiovasc Nurs* 2002; 16(4): 50-63.
- Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HAW, Farmer A. Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3 para la diabetes mellitus tipo 2. *Cochrane* Publicado: 21 enero de 2009.
- Harvard Medical School. "Glycemic index and glycemic load for 100 + foods". Harvard Health Publications 2015.
- Haskell CF et al. Haskell CF, et al. Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology* 2005; (Berl); 179: 813-25.
- Haskell CF, Kennedy DO, Milne AL, Wesnes KA, Scholey AB. "The effects of l-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood". *Biol Psychol* 2008; 77(2): 113-22. doi:10.1016/j.biopsycho.2007.09.008. PMID 18006208.
- Hatakka K, Martio J, Korpela M, Herranen M, Poussa T, Laasanen T et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis--a pilot study. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 211-5.
- Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nase L et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; 322: 1327-9.
- Hathcock JN. "Vitamins and minerals: efficacy and safety". *American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 66(2): 427-37. PMID 9250127.
- Hathcock JN, Shao A. "Risk assessment for coenzyme Q₁₀ (Ubiquinone)". *Regul Toxicol Pharmacol* (August 2006); 45(3): 282-8. doi:10.1016/j.yrtph.2006.05.006. PMID 16814438.
- Hattori M, Taylor TD. The human intestinal microbiome: A new frontier of human biology. *DNA Res* 2009; 16: 1-12.
- Haub MD, Wells AM, Campbell WW. Beef and soy food supplements differentially affects serum lipoprotein lipid profiles. *Metabolism* 2005; 54(6): 769-74.
- Haub MD, Wells AM, Tarnopolsky MA, Campbell WW. Effect of protein source on resistive training induced changes in body composition and muscle size in older men. *Am Journal Clin Nutr* 2002; 76: 511-7.
- Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol* 2003; 49(2): 277-300. (PubMed).
- Hawsawi Y, El Gendy R, Twelves C, Speirs V, Beattie J. Insulin-like growth factor Oestradiol crosstalk and mammary gland tumourigenesis. *Biochim Biophys Acta* 2013 Nov 2. pii: S0304-419X(13)00047-4. doi:10.1016/j.bbcan.2013.10.005.
- Hayek N. Chocolate, gut microbiota, and human health. *Front Pharmacol* 2013; 4.
- Hazra B, Ghosh S, Kumar A, Pandey BN. The prospective role of plant products in radiotherapy of cancer: a current overview. *Front Pharmacol* 2012; 2: 94-106.
- Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(5): 912-919. (PubMed).
- Heber D, Bowerman S. Applying science to changing dietary patterns. *J Nutr* 2001; 131: 3078S-81S.
- Hecht SS. Chemoprevention of cancer by isothiocyanates, modifiers of carcinogen metabolism. *J Nutr* 1999; 129: 768S-74S.
- Hedlund TE, Maroni PD, Ferucci PG, Dayton R, Barnes S, Jones K, Moore R, Ogden LG, Wahala K, Sackett HM, Gray KJ. Long term dietary habits affect soy isoflavone metabolism and accumulation in prostatic fluid in Caucasian men. *J Nutr* 2005; 135(6):1400-6.
- He F, Tuomola E, Arvilommi H, Salminen S. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 47-52.
- Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence based assessment of federal guidelines for overweight and Obesity as They apply to elderly persons. *Arch Intern Med* 2001; 161(9): 1194-203).
- Heine H. Homotoxicología. Una síntesis de las orientaciones médicas basadas en las ciencias naturales, Aurelia Verlag, Baden-Baden 1998.
- Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(6): 440-446. (PubMed).
- Heitzer T, T Schlinzig, Krohn K, Meinertz T, la disfunción endotelial Münzel T., el estrés oxidativo, y el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial coronaria *Circulación* 2001; 27 de Nov; 104(22): 2673-8.
- He K et al. "Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults", *Circulation* 4 abr2006; 113(13): 1675-82.
- Heliövaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 631-635 doi:10.1136/ard.59.8.631.
- Helmut Sies and Wilhelm Stahl. NUTRITIONAL PROTECTION AGAINST SKIN DAMAGE FROM SUNLIGHT. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 173-200. doi:10.1146/annurev.nutr.24.012003.132320.
- Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, et al. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(24): 2018-2023. (PubMed).
- Hendler SS, Rorvik DR, eds. PDR for Nutritional Supplements. Montvale: Medical Economics Company Inc 2001.

- Hennekens CH, Buring JE. Lack of effect of long term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasm and cardiovascular disease. *NEJM*, 334: 1145-1149, 1996.
- Henriquez Sánchez P, Ruano C, De Irala J, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. "Adherence to the Mediterranean diet and quality of life in the SUN Project". *European Journal of Clinical Nutrition* 2012; 66(3): 360-8. doi:10.1038/ejcn.2011.146.
- Henry C, Heppell N. Nutritional losses and gains during processing: future problems and issues. *Proc Nutr Soc* 2002; 61(1): 145-8. PMID 12002789.
- Henry Tissier Historia. <https://en.m.wikipedia.org/wiki/Bifidobacterium>.
- Hermann M., Hofbauer R. Genistein prevents the glucosa autooxidation mediated atherogenic modification of low density protein. *Free Radic Res* 2001; 34: 101.
- Hernández M y Satres A. *Tratado de Nutrición*. Ediciones Díaz de Santos 1999.
- Herrera MD, Pérez-Guerrero C, Marhuenda E & Ruiz-Gutierrez V: Effects of dietary oleic-rich oils (virgin olive and high-oleic-acid sunflower) on vascular reactivity in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Br J Nutr* 1994; 86, 349-357.
- Herrera A, De Rovetto C, De Castaño I. Estado Nutricional de niños con Enfermedad renal crónica en la consulta de nefrología pediátrica del Hospital Universitario del Valle. *Colombia Med* 2009; 40: 1-11.
- Hertog MG et al. "Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study". *Archives of Internal Medicine* 1995; 155(4).
- Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R. Flavonoid intake and long term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 381-6.
- Hertog MGL, Sweetman PM, Fehily AM, Elwood PC, Kromhout D. Antioxidant flavonols and ischaemic heart disease in a Welsh population of men. The Caerphilly study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1489-94.
- Herzberg G, Brodowski G, King J; Renhart E, Zenner St. *Fundamentos de la homotoxicología. Diagnóstico y tratamiento de las homotoxicosis*, Medicina Biológica 1994, número monográfico, 1: 1-32.
- Herzberg S, Galan P et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*. 22 de Noviembre de 2004; 164(21): 2335-42.
- Herzenberg LA, De Rosa SC, Dubs JG, Roederer M, Anderson MT, Ela SW, Deresinski SC, Herzenberg LA. "Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease". *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(5): 1967-72. doi:10.1073/pnas.94.5.1967. PMC 20026. PMID 9050888.
- Hess J, Angel P, Schorpp-Kistner M. "AP-1 subunits: quarrel and harmony among siblings". *J Cell Sc* 2004; 117(Pt 25): 5965-73. doi:10.1242/jcs.01589. PMID 15564374.
- Hess J, Angel P, Schorpp-Kistner M. "AP-1 subunits: quarrel and harmony among siblings". *J Cell Sc* 2004; 117(Pt 25): 5965-73. doi:10.1242/jcs.01589. PMID 15564374.
- Hewawasam RP, Jayatilaka KA, Pathirana C. Effect of Asparagus falcatus on acetaminophen toxicity in mice: a comparison of antioxidative effect with N-acetyl cysteine. *J Diet Suppl* 2008; 5(1): 1-19.
- Heyden S. Polyunsaturated and monounsaturated fatty acids in the diet to prevent coronary heart disease via cholesterol reduction". *Ann Nutr Metab* 1994; 38,117-122.
- Hibbeln Joseph R, Nieminen Levi RG, Blasbalg Tanya L, Riggs Jessica A and Lands William EM. (01 de junio de 2006). "Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity". *American Journal of Clinical Nutrition (American Society for Nutrition)* 2006; 83(6, supplement): 1483S-1493S. PMID 16841858.
- Higdon Jane. "Linus Pauling Institute Recommendations". Oregon State University.
- Higdon JV, Frei B. Coffee and health: A review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46: 101-123.
- High vitamins/mineral diets incremented produced a better global assessment of functioning scores. *Canadian Journal of Psychiatry* 2012.
- Hikino H. Traditional remedies and modern assessment: the case of ginseng, In *The Medicinal Plant Industry*; Wijesekera ROB. Ed; CRC Press: Boca Raton, FL, USA 1991; 149-166.
- Hillman LS, Chow W, Salmons SS, Weaver E, Erikson M, Hansen J. Vitamin D metabolism, mineral homeostasis, and bone mineralization in term infants fed human milk, cow milk-based formula, or soy-based formula. *J Pediatr* 1988 June; 112(6): 854-74.
- Hirasawa M, Shouji N, Neta T, Fukushima K, Takada K. Three kinds of antibacterial substances from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (Shiitake, an edible mushroom). *International Journal of Antimicrobial Agents*, February 1999; 11(2): 151-157. Three kinds of antibacterial substances from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (Shiitake, an edible mushroom).
- Hirayama S, Masuda Y, Rabeler R. "Effect of phosphatidylserine administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children". *Agro Food* 2006; 17(5): 32-36. <http://www.lipamin-ps.com/ftp/agro16-20-pdf>.
- Hirota T, Kusur T, Hirota K. Improvement in nutrition stimulates bone mineral gain in Japanese school children and adolescents. *Osteoporos Int* 2005; 16(9): 1057-64.
- Hiroyasu Iso, Kathryn M Rexrode, Meir J Stampfer, JoAnn E Manson, Graham A Colditz, Frank E Speizer, Charles H Hennekens, Walter C Willett. Intake of Fish and Omega-3 Fatty Acids and Risk of Stroke in Women. *JAMA* January 17, 2001; 285(3).
- Hishikawa N, Takahashi Y, Amakusa Y, Tanno Y, Tuji Y, Niwa H, Murakami N and Krishna I K. Effects of turmeric on Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms of dementia 2012; 33(4): 499-504. doi:10.4103/0974-8520.110524. PMCID: PMC3665200.
- Historia clínica del paciente pediátrico. *Diario Médico del jueves*, 29 de marzo de 2001. Leve sobrepeso entre 25-27 de IMC. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1194-123.
- Hitoshi K, Satoshi I, Kenji O, Yoshihito A, Akashi K. Hypotensive Effects and Safety of Extracts Squeezed from *Agaricus blazei* on High-normal Blood Pressure and Mild Hypertensive Subjects Japanese Pharmacology & Therapeutics. *Journal Code: Z0947A IS Hypotensive Effects and Safety of Extracts Squeezed from Agaricus blazei on High-normal Blood Pressure and Mild Hypertensive Subjects*.

- H M. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int* 2013; 63(8): 756-64.
- Ho CY, Kim CF, Leung KN, Fung KP, Tse TF, Chan H, Lau CB. Differential anti-tumor activity of coriolus versicolor (Yunzhi) extract through p53-and/or Bcl-2-dependent apoptotic pathway in human breast cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2005 Jun; 4(6): 638-44. Epub 2005 Jun.
- Ho L, Varghese M, Wang J et al. La suplementación dietética con el café verde descafeinado mejora inducida por la dieta resistencia a la insulina y el metabolismo energético del cerebro en ratones *Nutr Neurosci* 2012 Ene; 15(1): 37-45.
- Ho MJ; Bellusci A, Wright JM "Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension". The Cochrane database of systematic reviews Oct 7, 2009; (4): CD007435. doi:10.1002/14651858.CD007435.pub2. PMID 19821418.
- Hobbs C. Medicinal mushrooms. An exploration of tradition healing and culture. Botanica Press 1995; 10226, Empire Grade, Santa Cruz, CA, 95060.
- Hobbs Ch. Medicinal Mushrooms: An Exploration of Tradition, Healing and Culture, 2nd Ed, Botanica Press, Inc. Santa Cruz 1995; CA, USA.
- Hodge L, Salome CM, Hughes JM. Effect of dietary intake of omega 3 and omega 6 fatty acids on severity of asthma in children 1998; 11: 2.
- Hodgson JM, Watts GF. Can Coenzyme Q10 improve vascular function and Blood pressure? Potential for effective therapeutic reduction in vascular oxidative stress. *Biofactors* 2003; 18(1-4): 129-36.
- Hodson L, Skeaff CM and Chisholm W-AH. The effect of replacing dietary saturated fat with polyunsaturated or monounsaturated fat on plasma lipids in freelifving young adults. *European Journal of Clinical Nutrition* 2001; 55: 908-915.
- Hoekstra T, Twisk J. Relationship between long-term coffee consumption and components of metabolic syndrome: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Eur J Epidemiol* 2009; 24: 203-9.
- Hoie LH, Graubaum HJ, Harde A, Gruenwald J, Wernecke KD. Lipid lowering effect of 2 dosages of a soy protein supplement in hypercholesterolemia. *Adv Ther* 2005; 22(2): 175-86.
- Hojasak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Mišak Z, Kolaček S. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2009a doi:10.1016/j.clnu.2009.09.008.
- Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88(2): 296-307. (PubMed).
- Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(12): 1457-1459.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(3): 362-371 (Pub Med).
- Holloway C J, Cochlin L E, Emmanuel Y, Murray A, Codreanu I, Edwards L M et al. A high-fat diet impairs cardiac high-energy phosphate metabolism and cognitive function in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr* 2011; 93, 748-755. doi:10.3945/ajcn.110.002758.
- Holmberg A, Blomstergren A, Nord O et al. "The biotin-streptavidin interaction can be reversibly broken using water at elevated temperatures". *Electrophoresis* 2005; 26(3): 501-10. doi:10.1002/elps.200410070. PMID 15690449.
- Holmes E et al. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metabolism* 2012; 16: 559-564.
- Holscher W, Vitzthum OG, Steinhart H. Identification and sensorial evaluation of aroma-impact-compounds in roasted Colombian coffee. Francia: Café Cacao Thé 1990; p. 205-212.
- Holt PR, Arber N, Halmos B et al. Colonic epithelial cell proliferation decreases with increasing levels of serum 25-hydroxy vitamin D. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(1): 113-119. (PubMed).
- Holzappel W H, Haberer P, Snel J et al. Overview of gut flora and probiotics. *International Journal of Food Microbiology* 1998; 41, 85-101.
- Honeyman J, Gaete A M, Atalah S E. Acidos Grasos Omega-3 y Atopia. *Rev Chil Pediatr* 2006; 77 (5): 523-26.
- Hong F, Yan J, Baran JT et al. Mechanism by which orally administered beta-1,3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor monoclonal antibodies in murine tumor models. *J Immunol* 2004; 173: 797-806.
- Hong F, Yan J, Baran JT, Allendorf DJ, Hansen RD, Ostroff GR, Xing PX, Cheung NK, Ross GD. Mechanism by Which Orally Administered -1,3-Glucans Enhance the Tumoricidal Activity of Antitumor Monoclonal Antibodies in Murine Tumor Models. *The Journal of Immunology* 2004; 173: 797-806.
- Hong L, Xun M, Wutong W. Anti-diabetic effect of an alpha-glucan from fruit body of maitake (*Grifola frondosa*) on KK-Ay mice. *Pharm Pharmacol* 2007Apr; 59(4): 5.
- Hong Lin, Sandy W Y Cheung, Mirjana Nesin, Barrie R Cassileth, and Susanna Cunningham-Rundles. Enhancement of Umbilical Cord Blood Cell Hematopoiesis by Maitake Beta-Glucan Is Mediated by Granulocyte Colony Stimulating Factor Production. *Clin Vaccine Immunol* January 2007; 14(1): 21-27.
- Hooper L et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; (1) CD 002137. (Disponible en <http://www.update-software.com/cochrane>).
- Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881-4.
- Hope HW. Determination of Glyphosate residues in human urine samples from 18 European countries. MLHB Report Glyphosate MLHB-2013-06-06. Medical Laboratory Bremen. Haferwende 12. 28357 Bremen. Germany 2013.
- Hopkins P and Williams RA survey of 246 suggested coronary factors. *Atherosclerosis* 1981; 40: 1-52.
- HORIO Hiroyuki, OHTSURU Masaru. Maitake (*Grifola frondosa*) Improve Glucose Tolerance of Experimental Diabetic Rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2001; 47: P 57-63.
- Horne J et al. Vehicle accidents related to sleep: a review. *Occup Environ Med* 1999; 56: 289-94.
- Hornfeldt CS. Chocolate toxicity in dogs. *Mod Vet Pract* 1987; 68: 552-554.

- Horrobin DF, Bennett CN. Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes. *Prostaglandins leukot. Essent Fatty Acids* 1999; 60(4): 217-234.
- Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexaenoic acid. *Pharma Res* 1999; 40: 211-225.
- Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement *Am J Clin Nutr* 2006; 84(4): 694-697. (PubMed).
- Houston DK, MA Johnson, Poon LW, Clayton GM. Los alimentos individuales y los patrones de los grupos de alimentos de la más antigua para personas mayores de edad. *J Nutr* 1994; 13(4): 5-23.
- Hove Madsen L, Prat Vidal C, Llach A, Ciruela F, Casadó V, Lluís C, Bayes Genis A, Cinca J, Franco R. Adenosine A2A receptors are expressed in human atrial myocytes and modulate spontaneous sarcoplasmic reticulum calcium release. *Cardiovasc Res* 2006; 72: 292-302.
- Howard B V, Kritchevsky D. Phytochemicals and Cardiovascular Disease. *Circulation* 1997; 95: 2951.
- Hsiao K, Lyons Wall P. Soy Consumption of Taiwanese Children in Taipei. *J Nutr* 2004; 134: 1248S-1293S.
- Hsu C, Liao YL, Lin S, Hwang K, Chou P. The Mushroom *Agaricus blazei* Murill in Combination with Metformin and Gliclazide Improves Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blinded, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of alternative and complementary medicine* 2007; 13(1): 97-102.
- Hsu ChH, Hwang K-Ch, Chiang YH, Chou P. The Mushroom *Agaricus blazei* Murill Extract Normalizes Liver Function in Patients with Chronic Hepatitis B. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. April 2008; 14(3): 299-301. doi:10.1089/acm.2006.6344.
- <https://www.healthpartners.com/public/about/quick-facts/>.
- <http://mind-surf.net/wp/3-4-metilendioximetanfetamina-mdma/>.
- Huang J, Agus DB, Winfree CJ, Kiss S, Mack WJ, McTaggart RA, Choudhri TF, Kim U, Mocco J, Pinsky DJ, Fox WD. "Dehydroascorbic acid, a blood-brain barrier transportable form of vitamin C, mediates potent cerebroprotection in experimental stroke". *Proc Natl Acad Sci U SA* 2001; 98(20): 11720-4. doi:10.1073/pnas.171325998. PMID 11573006.
- Huang Y, Cao S, Nagamani M, Anderson KE, Grady JJ, Lu LJ. Decreased circulating levels of tumor necrosis factor alpha in post-menopausal women during consumption of soy containing isoflavones. *J Clin Endocrinol Meta* 2005; 90(7): 3956-62.
- Hu F et al. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72: 912-921.
- Hucklenbroich J, Klein R, Neumaier B, Graf R, Rudolf Fink G, Schroeter M and Rueger MA. Aromatic-turmerone induces neural stem cell proliferation in vitro and in viv. *Stem Cell Research & Therapy* 2014; 5: 100doi:10.1186/scrt500.
- Hughes John R, Hale Kelly L. Behavioral effects of caffeine and other Methylxanthines on children. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* Feb 1998; 6(1): 87-95. <http://dx.doi.org/10.1037/1064-1297.6.1.87>.
- Hultqvist M, Olofsson P, Holmberg J, Backstrom BT, Tordsson J, Holmdahl R. Enhanced autoimmunity, arthritis, and encephalomyelitis in mice with a reduced oxidative burst due to a mutation in the *Ncf1* gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 12646-12651.
- Hung LI B R, Falero M A, Pérez B C, Tirado M S, Balcinde Q Y, Pineda R M. Fitosteroles. Parte 1: Tendencias actuales y aplicaciones biomédicas. *Rev CENIC Cienc Biol* 2005; 36, 23-30: 2005.
- Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Costos monetarios de la demencia en los Estados Unidos *N Engl J Med* 2013; 368(14): 1326-34.
- Hurtuk A, Dome C, Holloman CH, Wolfe K, Welling DB, Dodson EE, Jacob A. "Melatonin: can it stop the ringing?". *Ann. Otol Rhinol Laryngol* 2011; 120(7): 433-40. PMID 21859051.
- Husemoen L, Thomsen T, Fenger M, Jorgensen T. Effect of lifestyle factors on plasma total homocysteine concentrations in relation to MTHFR (C677T) genotype. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1142-50.
- Hussein I, Pollard MA, Curzon ME. A comparison of the effects of some extrinsic and intrinsic sugars on dental plaque pH. *International Journal of Paediatric Dentistry* 1996; 6: 81-86.
- Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 223-227 doi:10.1136/ard.60.3.223.
- Hutter N, Baena M, Sangüesa G, Dávalos A, Latasa MJ, Escolá Gil JC, Sánchez RM, Núria Roglans, Alegret M, Laguna JC. Liquid fructose supplementation in LDL-R^{-/-} mice fed a western-type diet enhances lipid burden and atherosclerosis despite identical calorie consumption. *International Journal of Cardiology, Metabolic, Endocrine* 2015; 9: 12-21.
- Huus HH. (1998). *El Pescado Fresco: Su Calidad y Cambios de su Calidad*. FAO Documento Técnico de Pesca 348. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.
- Huxtable Ryan. Amino Acids your health defenders. *Prevention Magazine* (Aug 1982); 56-62.
- Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358(9292): 1500-1503. (PubMed).
- Hyon K Choi, Gary Curhan. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: The third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Care & Research* 2007; 57(515): 816-821.
- Hyon K Choi, Walter Willett, Gary Curhan. Coffee consumption and risk of incident gout in men: A prospective study. *Arthritis and Rheumatology* 2007; 56(6): 2049-2055.
- Hyson HC, Kiebertz K, Shoulson I et al. "Safety and tolerability of high-dosage coenzyme Q₁₀ in Huntington's disease and healthy subjects". *Mov Disord* (September 2010); 25(12): 1924-8. doi:10.1002/mds.22408. PMID 20669312.
- Hyun-Jin Na, Joung-Sun Park, Jung-Hoon Pyo, Ho-Jun Jeon Young-Shin, Kim Robert Arking, Mi-Ae Yoo. Metformin inhibits age-related centrosome amplification in *Drosophila* midgut stem cells through

- AKT/TOR pathway. *Mechanisms of Ageing and Development* 2015; 149: Page 8-18. doi:10.1016/j.mad.2015.05.004 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047637415000445>.
- Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Intolerance of Cow's Milk and Chronic Constipation in Children. *N England Journal of Medicine* 1998; 339: 1100-4.
- Ibáñez L, Ong K, Valls C, Marcos MV, Dunger DB, de Zegher F. "Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche". *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 2888-91. doi:10.1210/jc.2006-0336. PMID 16684823.
- Iberdona. <https://es.wikipedia.org/wiki/Iberdona>.
- Idris NA, Dian NL. Inter esterified palm products as alternatives to hydrogenation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005; 14: 396-401.
- IGF-1 and tumorigenesis. *Cell Metabolism* 2014 March.
- Igho Onakpoya, Rohini Terry, and Edzard Ernst. The Use of Green Coffee Extract as a Weight Loss Supplement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Gastroenterology Research and Practice* 2011; 382852: 6. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/382852>.
- Ikedo I and Sugano M. Inhibition of cholesterol absorption by plant sterols for mass intervention. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 527-531.
- Ikedo M, Suzuki C, Umegaki K, Saito K, Tabuchi MT. Tomita efectos preventivos de catequinas del té verde y café verde sobre el accidente cerebrovascular espontánea en ratas. *Med Sci Monit* 2007 Feb; 13(2): BR40-5.
- Ikekawa T, Uehara N, Maeda Y, Nakanishi M, Fukuoka F. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. *Cancer Res* 1969; 29: 734-5.
- Illana Esteban C. *Cordyceps sinensis*, un hongo usado en la medicina tradicional China. *Revista Iberoamericana de Micología* 2007; 24: 259-262.
- Illy A, Viani R. Espresso coffee: the science of quality. Amsterdam: Elsevier 2005; p. 398.
- IMC: Adiposidad. Frühbeck, *Curr Med Chem Cha* 2004.
- Imlay J. "Pathways of oxidative damage". *Annu Rev Microbiol* 2003; 57: 395-418. PMID 14527285.
- Imfeld TN. Identification of low caries risk dietary components. Zurich, Karger, (Monographs in Oral Science 1983; vol. 11).
- Ilmonen Johanna, Isolauri Erika, Poussa Tuija et al. Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition* 2011; Volume 30, 156-64.
- Inaoka Y, Shakuya A, Fukazawa H, Ishida H, Nukaya H, Tsuji K, Kuroda H, Okada M, Fukushima M, Kosuge T. Studies on active substances in herbs used for hair treatment. I Effects of herb extracts on hair growth and isolation of an active substance from *Polyporus umbellatus* F. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1994; Mar; 42(3): 530-3.
- Inés Kawior Inés, Mónica Katz, Ana Cappelletti¹, Marianela Ackermann¹, María Alvarez, Vanesa Anger, Marisa Armeno, Lilia Cafaro, Tamara Cudi, Paola Harwicz, Silvia Sáenz, Martín Viñuales, Martín Giannini. MICROBIOTA INTestinal-HUESPED: ¿NEXO SALUD-ENFERMEDAD? Actualización en Nutrición 2 Junio 2014; 15(2): 24-32. ISSN 1667-8052.
- Informe clínico (Kiso a Rinsho, en el japonés) 1978; 7: 719.
- Informe sobre alimentos, nutrición, actividad física, y la prevención del cáncer 2007. Red Global del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer).
- Inger Stensvold, Bjarne K Jacobsen. Coffee and cancer: A prospective study of 43.000 Norwegian men and women. *Cancer Causes & Control* September 1994; 5(5): 401-408.
- Innis SM. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res* 2008 Oct 27; 1237: 35-43.
- Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fujita T. Effect of 1 alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner* 1986; 1(3): 187-192. (PubMed).
- Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. Influencia del consumo de café en el consiguiente riesgo de carcinoma hepatocelular: un estudio prospectivo en Japón. *J Natl Cancer Inst* 2005; 16 Feb; 97(4): 293-300.
- Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M et al. Efecto del consumo de café y el té verde en el riesgo de cáncer de hígado: análisis de cohortes por estado de infección por virus de la hepatitis *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Jun; 18(6): 1746-1753.
- Inoue M, Koh WP, Wang R, S Govindarajan, Yu MC, Yuan JM. El consumo de café y un menor riesgo de carcinoma hepatocelular: hallazgos de la Salud Estudio de Cáncer de Singapur chino *Causes Control* 2011 Mar; 22(3): 503-10.
- Interacciones del café con otras drogas. Fuente: Medline Plus. <http://biblio.upmx.mx/Estudios/Documentos/adiccioncafeina024.asp>.
- Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población a 1 de enero de 2013. Estadísticas de Migraciones 2012. Datos provisionales. Ministerio de Sanidad y Política Social 2013.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). "Defunciones según la causa de muerte. Año 2013". Publicado el 27 de febrero de 2015.
- Investigadores de BioMarker Pharmaceuticals. <http://www.biomarkerinc.com/>.
- IP C, IP M, Loftus T, Shoemaker S, Shea-Eaton W. Induction of Apoptosis by Conjugated Linoleic Acid in Cultured Mammary Tumor Cells and Premalignant Lesions of the Rat Mammary Gland. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention* 2000; 9: 689-696.
- Ip M, Masso-Welch P, Shoemaker S, Shea-Eaton W, IP C. Conjugated Linoleic Acid Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis of Normal Rat Mammary Epithelial Cells in Primary Culture¹. *Exp Cell Res* 1999; 250: 22-34.
- Irala Narciso. Control Cerebral y Emocional. Editorial Mensajero. Bilbao 1973.
- Irlés Rocamora JA et al. Valor nutricional de la dieta en embarazadas sanas. Resultado de una encuesta dietética en gestantes. *Nutrición Hospitalaria* 2003; vol. XVIII (5): 248-252.

- J Y. Ipriflavone: Pharmacological properties and rate of bone loss in postmenopausal osteoporosis. *Bone Mineral* 1993; 23: 223-32.
- Jack Cuzick, Abdel G. Babiker. Pancreatic cancer, alcohol, diabetes mellitus and gall-bladder disease. *International Journal of Cancer* 1989; 43(315): 415-421.
- Jacka Felice N PhD, Mykletun Arnstein PhD, Berk, Michael PhD, Bjelland Ingvar MD PhD; Tell Grethe S PhD. The Association Between Habitual Diet Quality and the Common Mental Disorders in Community-Dwelling Adults: The Hordaland Health Study *Psychosomatic Medicine*: July/August 2011; (73) 6: 483-490. doi:10.1097/PSY.0b013e318222831a.
- Jacka FN Ystrom E, Brantsaeter AL, Karevold E, Roth C, Haugen M, Meltzer HM, Schjolberg S Berk M. Maternal and early postnatal nutrition and mental health of off spring by age 5 years: a prospective cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013 Oct; 52(10): 1038-47. doi:10.1016/j.jaac.2013.07.002. Epub 2013 Aug 17.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354(7): 669-683. (PubMed).
- Jacob RA, Solondeht T. Función de la vitamina C y el estado de la enfermedad crónica. *Care Cin Nutr* 2002; Mar-Apr: 5(2) 66-74.
- Jacobsen BK et al. Does high soy milk intake reduces prostate cancer incidence? The Adventist Health Cancer study. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 553-7.
- Jacques H, Laurin D, Moorjani S, Steinke FH, Gagne C, Brun D, Lupien PJ. Influence of diets containing cow's milk or soy protein beverage on plasma lipids in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Nutr* June 1992; Suppl: 69S-73S.
- Jäger R, Purpura M, Kingsley M. "Phospholipids and sports performance". *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2007; 4: 5. doi:10.1186/1550-2783-4-5. PMID 17908342.
- Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(2): 192-199. (PubMed).
- Jain SK, McVie R, Jaramillo JJ, Palmer M, Smith T. Effect of modest vitamin E supplementation on blood glycated hemoglobin and triglyceride levels and red cell indices in type I diabetic patients. *J Am Coll Nutr* 1996; 15(5): 458-461. (PubMed).
- Jain K, Siddam A, Marathi A, Roy U, Falck JR, Balazy M. The mechanism of oleic acid nitration by NO 2. *Free Radic Biol Med* 2008; 45: 269-283.
- Jakicic JM, Winters C, Lang W et al. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence weight loss and fitness in overweight women. *JAMA* 1999; 282: 1554-1560.
- Jakovljevic B, Paunovic K, Belojevic G, Stojanov V. Mechanisms of protective effects of moderate alcohol consumption on the cardiovascular system. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132: 334-9.
- James Valentine R, Guerra R, Stephan P, Sloggins E, Claguett P, Cohen J. "Family history is mayor determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults". *J Vasc Surg* 2004; 39: 351-356.
- James JE. Critical review of dietary caffeine and blood pressure: A relationship that should be taken more seriously. *Psychosom Med* 2004; 66: 63-71.
- James D, Devaraj S, Bellur P, Lakkanna S, Vicini J, Boddupalli S. Novel concepts of broccoli sulforaphanes and disease: induction of phase II antioxidant and detoxification enzymes by enhanced-glucoraphanin broccoli. *Nutr Rev* 2012; 70(11): 654-665. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00532.x. Epub 2012 Oct 12.
- Jamison Kay: Brain Damage in Depression and Bipolar Disorder-McMan's Depression and Bipolar Web. Updated 2004 21 January.
- Jane Higdon. "Biotin". Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute.
- Jane Higdon, "Pantothenic Acid", Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute.
- Janicak PG, Lipinski J, Davis JM, Altman E, Sharma RP. "Parenteral S-adenosyl-methionine (SAME) in depression: literature review and preliminary data". *Psychopharmacology Bulletin* 1989; 25(2): 238-42. PMID 2690166.
- Janice K, Kiecolt-Glaser, Martha A. Belury et al. Depressive Symptoms, omega-6: omega-3 Fatty Acids and Inflammation in Older Adults. *Psychosom Med* 2007; doi:10.1097/PSY.0b013e3180313a45.
- Janis Kuby, Thomas J Kindt, Richard A Goldsby, Barbara A Osborne. "Inmunidad innata". Escrito en Estados Unidos. En Thomas J. Kindt. *Inmunología de Kuby* (6a edición). México: McGraw-Hill Interamericana 2007; pp.52-75. ISBN 978-970-10-6454-2.
- Janssen M, Mihov G, Welting T, Thies J and Emans P. Drugs and Polymers for Delivery Systems in OA Joints: Clinical Needs and Opportunities. *Polymers* 2014; 6: 799-819; doi:10.3390/polym6030799.
- Japas C, Knutsen S, Dehom S, Dos Santos H and Tonstad S. Body mass index gain between ages 20-40 years and lifestyle characteristics of men at ages 40-60 years: The Adventist Health Study-2. *Obes Res Clin Pract* 2014 Nov-Dec; 8(6): e549-e557.
- Jarcho J, Mayer EA, Jian K, London ED. Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. *Pain* 2012 Feb 29.
- Jarvis MJ. Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology* 2 December2005; 110(1-2): 45-52.
- Jason MR Gill, Naveed Sattar. Fruit juice: just another sugary drink? Published Online: 10 February 2014; The Lancet. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70013-0.
- Jatoi A, Kumar S, Sloan J, Bguyen P. On appetite and its loss. *J Clin Oncol* 2000; 18(15): 2930-2.
- Jayakumar T, Chen WF, Lu WJ, Chou DS, Hsiao G, Hsu CY, Sheu JR, Hsieh CY. A novel antithrombotic effect of sulforaphane via activation of platelet adenylate cyclase: ex vivo and in vivo studies. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2013; 24(6): 1086-1095. PMID 23246160.
- Jeandet P, Bessis R y Gautheron B. "The production of resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) by grape berries in different developmental stages". *Am J Enol Vitic* 1991; 42: 41-46.
- Jenkins D, Kendall C, Vuksan V. Inulin, oligo-fructose and intestinal function. *J Nutr* 1999; 129: 1431S-33S.

- Jenkins DJ et al. Effects of high and low isoflavone soy foods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(2): 365-72.
- Jennings E. "Folic acid as a cancer-preventing agent". *Med Hypotheses* 1995; 45(3): 297-303. doi:10.1016/0306-9877(95)90121-3. PMID 8569555.
- Jeremy S Duffield, Song Hong, Vishal S Vaidya, Yan Lu, Gabrielle Fredman, Charles N. Serhan and Joseph V. Bonventre. Resolvin D Series and Protectin D1 Mitigate Acute Kidney Injury. November 1, 2006; 177(9): 5902-5911.
- Jerrad-Dunne P, Markus HS, Steckel DA et al. "Early carotid atheromatosis and family history of vascular disease: specific effects on arterial sites have implications for genetic studies". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 302-306.
- Jiang JC, Gao YF. Summary of treatment of 37 chronic renal dysfunction patients with Jin Shui Bao. *J Admin Trad Chin Med* 1995; 5: 23-4.
- Jiang Q, Christen S, Shigenaga MK, Ames BN. gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(6): 714-722. (PubMed).
- Jiang J, Slivova V, Valachovicova T, Harvey K., Sliva D. *Ganoderma lucidum* inhibits proliferation and induces apoptosis in human prostate cancer cells PC-3. *International Journal of Oncology* 2003; 24: 1093-1099.
- Jiang J, Slivova V, Valachovicova T, Harvey K, Sliva D. *Ganoderma lucidum* inhibits proliferation and induces apoptosis in human prostate cancer cells PC-3. *Cancer Research Laboratory* 2004; Methodist Research Institute, E504, Indianapolis, IN 46202, USA.
- Jiantao Ma, Matthew Sloan, Caroline S Fox, Udo Hoffmann, Caren E Smith, Edward Saltzman, Gail T Rogers, Paul F Jacques and Nicola M McKeown. Sugar-Sweetened Beverage Consumption Is Associated with Abdominal Fat Partitioning in Healthy Adults American Society for Nutrition 2014; 144(8): 1283-1290.
- Jian You Guo, Chun Chao Han and Yong Mei Liu. A Contemporary Treatment Approach to Both Diabetes and Depression by *Cordyceps sinensis*, rich in Vanadium. *ECAM Advance Access* published online on November 30, 2009.
- Jiménez Aranda A, Campos D, Mohamed Tassi, Velasco Pérez L, TX Tan, Rusell J, Reiter and Ahmad Agil. Melatonin helps control weight gain as it stimulates the appearance of beige fat that can burn calories instead of storing them, study suggests. *Journal of Pineal Research* 2013; September. doi:10.1111/jpr.12089.
- Jiménez-Medina E, Berruguilla E, Romero I, Algarra I, Collado A, Garrido F, Garcia Lora A. The immuno modulatory PSK induces in vitro cytotoxic activity in tumour cell lines via arrest of cell cycle and induction of apoptosis *BMC Cancer* 2008; 8: 78. doi:10.1186/1471-2407-8-78.
- Jin H, Zhang G, Cao X, Zhang M, Long J, Luo B, Chen H, Qian S, Mori M, Wang Z. Treatment of hypertension by Linzhi combined with hypotensor and its effects on arterial, arteriolar and capillary pressure microcirculation. In *Microcirculatory Approach to Asian Traditional Medicine: Strategy for the Scientific Evaluation*; Excerpta Medica, International Congress Series 1117; Elsevier: Amsterdam, NY 1996; 131-138.
- Jiri Mestecky, Warren Strober, Michael W Russell, Hilde Cheroutre, Bart N Lambrecht, Brian L Kelsall (eds.) *Mucosal Immunology* (4th edición). Nueva York-Londres-París-Berlín: Academic Press 2014.-Jing-Pin Lina, Jai-Sang Yangb, Chi-Cheng Luc, Jo-Hua Chiangc, Chang-Lin Wud, Jen-Jyh Line, Hui-Lu Linf, Mei-Due Yangg, Kuo-Ching Lihuh, Tsan-Hung Chiui, Jing-Gung Chungd, "Rutin inhibits the proliferation of murine leukemia WEHI-3 cells in vivo and promotes immune response in vivo", *Leukemia Research* 2008 [[doi:10.1016/j.leukres.2008.09.032 texte intégral]].
- Joan Sabate J. Nut consumption and change in weight: the weight of the evidence. Department of Nutrition, Loma Linda University, Loma Linda, CA 92350, USA. *Br J Nutr* 2007; 98: 456-7.
- Johnson Kozlow M et al. Coffee Consumption and Cognitive Function among Older Adults, *Am J Epidemiol* 2002; 156: 842-850.
- John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8(5): 399-406. (PubMed).
- John Mathers. Aspirin reverses obesity cancer risk. University of Leeds. "Aspirin reverses obesity cancer risk." A regular dose of aspirin reduces the long-term risk of cancer in ... *Journal of Clinical Oncology*, August 2015. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.9952.
- Johnson KA, Bernard MA, Funderburg K. Vitamin nutrition in older adults. *Clin Geriatr Med* November 2002; 18(4): 773-99.
- Johnson KA, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA*. 19 de junio de 2002; 287(23): 3116-26.
- Johnston N. Sulforaphane halts breast cancer cell growth. *Drug Discov Today* 2004; 9: 908.
- Johnstone DE, Dutton AM. Dietary prophylaxis of allergic disease in children. *The New England Journal of Medicine* 1966; 274: 715-9.
- Jonathan Breton, Serguei O Fetissov. Gut Commensal E.Coli Proteins activate host satiety pathways following nutrient induced bacterial growth. *Cell metabolism* 2015; doi:10.1016/.
- Jones G, Salpeter S, Macklin J, Alexander W. "Contraindications to the use of metformin". *BMJ* 2003; 326(7379): 4-5. doi:10.1136/bmj.326.7379.4. PMID.
- Jones K. *Cordyceps*. Tonic food of Ancient China. Washington, Sylvan Press, 1997.
- Jones RS. "Tryptamine: a neuromodulator or neurotransmitter in mammalian brain? ". *Progress in neurobiology* 1982; 19(1-2): 117-139. doi:10.1016/0301-0082(82)90023-5.
- Jones PJ, Abu Mweis SS. Phytosterols as functional food ingredients: Linkages to cardiovascular disease and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 147-51.
- Jong SC, Birmingham JM. The medicinal value of the mushroom *Grifola*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* September 1990; 6(3): 227-235.
- Jonq SC, Birmingham JM. Medicinal benefits of the mushroom *Ganoderma*. *Adv Appl Microbiol* 1992; 37: 101-134.

- Jorissen BL, Brouns F, Van Boxtel MP, Riedel WJ. "Safety of soy-derived phosphatidylserine in elderly people". *Nutr Neurosci* 2002; 5(5): 337-343. PMID 12385596.
- Joseph Gonzales RD, Neal D, Barnard MD, David JA, Jenkins MD, Ph D, Amy J Lanau PhD, Brenda Davis RD, Gordon Saxe MD, PhD, Susan Levin MS, R D. "Applying the Precaution Principle to Nutrition and Cancer". *Journal of the American College of Nutrition* 2014; 33(3): 239-246. doi:10.1080/07315724.2013.866527.
- Joseph MA, Moysich KB, Freudenheim JL et al. Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 2004; 50: 206-13.
- Jousilahti P et al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality: 15-year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. *Circulation* 1996; 93: 1372-1379.
- Jo Y-H, Gutierrez R, Chua S Jr. Oleic acid directly regulates POMC neuron excitability in the hypothalamus. *J Neurophysiol* 2009; 101: 2305-2316.
- Ju YH, Clausen LM, Allred KF, Almada AL, Helferich WG. Beta-Sitosterol, beta-Sitosterol Glucoside, and a Mixture of beta-Sitosterol and beta-sitosterol Glucoside Modulate the Growth of Estrogen-Responsive Breast Cancer Cells In Vitro and in Ovariectomized Athymic Mice. *J Nutr* 2004; 134: 1145-1151.
- Juan Diego Zamora S, Isabel C Otárola A, Oscar Brenes G. Apoptosis and its relationship with diverse nutrients. *Rev Chil Nutr* 2005; 32:
- Jui Han. Traditional Chinese medicine and the search for new antineoplastic drugs. *Journal of Ethnopharmacology* 1987; 24(1): 1-17.
- Julius M Lang CA, Gleberman L et al. Glutathione and morbidity in a Community based sample of elderly. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(9): 1021-1026.
- Jun Gao, Wen-Yuan Wang, Ying-Wei Mao, Johannes Gräff, Ji-Song Guan, Ling Pan, Gloria Mak, Dohoon Kim, Susan C. Su Li-Huei Tsai. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature* 2010; 466, 1105-1109. doi:10.1038/nature09271.
- Jung-In K, Min-Jung K, Jieun I, Yeong-Ju S, Young-Min L, Ji-Hyun S, Jai-Heon L and Mi-Eun K. Effect of King Oyster mushroom (*Pleurotus eryngii*) on insulin resistance and dyslipidemia in db/db mice. *Food Science and Biotechnology* 2010; 19(1): 239-242.
- Junhua LiHuijue Jia, Xianghang Cai, Huanzi Zhong, Qiang Feng, Shinichi Sunagawa, Manimozhiyan Arumugam, Jens Roat Kultima, Edi Prifti, Trine Nielsen, Agnieszka Sierakowska Juncker, Chaysavanh Manichanh, Bing Chen, Wenwei Zhang, Florence Levenez, Juan Wang, Xun Xu, Liang Xiao, Suisha Liang, Dongya Zhang, Zhaoxi Zhang, Weineng Chen, Hailong Zhao, Jumana Yousuf Al-Aama, Sherif Edris et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome *Nature Biotechnology* 2014; 32: 834-841. doi:10.1038/nbt.2942.
- Kaasinen V et al. Expectation of caffeine induces dopaminergic responses in humans. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2352-6.
- Kabir Y, Kimura S, Tamura T. Dietary effect of *Ganoderma lucidum* mushroom on blood pressure and lipid levels in spontaneously hypertensive rats (SHR). *J Nutr Sci* 1988; *Vitaminol* 34: 433-438.
- Kagan BL, Sultzer DL, Rosenlicht N, Gerner RH. "Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial". *Am J Psychiatry* 1990; 147(5): 591-5. PMID 2183633.
- Kai-Yuan L, Yih-Huei U. *Oncology Letters* 2010; 1541-1547.
- Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992; 32: 141-4.
- Kaila M, Isolauri E, Saxelin M, Arvilommi H, Vesikari T. Viable versus inactivated *Lactobacillus* strain GG in acute rotavirus diarrhea. *Arch Dis Child* 1995; 72: 51-3.
- Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, and Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019-1021.
- Kall MA, Vang O, Clausen J. Effects of dietary broccoli on human drug metabolising activity. *Cancer Lett* 1997; 114: 169-70.
- Kalmijn S, Van Boxtel, MP, Ocke M, Verschuren WM, Kromhout D and Launer L J. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62, 275-280. doi:10.1212/01.WNL.0000103860.75218.A5.
- Kalow W, Tang BK. Use of caffeine metabolite ratios to explore CYP1A2 and xanthine oxidase activities. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 508-19.
- Kamen B. "Folate and antifolate pharmacology". *Seminars in oncology* 1997; 24 (5 Suppl 18): S18-30-S18-39. PMID 9420019.
- Kamel F, Goldman SM, Umbach DM, Chen H, Richardson G, Barber MR, Meng C, Marras C, Korell M, Kasten M, Hoppin JA, Comyns K, Chade A, Blair A, Bhudhikanok GS, Webster Ross G, William Langston J, Sandler DP, Tanner CM. Dietary fat intake, pesticide use and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 Oct 1; pii: S1353-8020(13)00353-2.
- Kamikaza T, Kobayashi A, Yamashita T, Hayahi H, Yamazaki N. Effects of coenzyme Q10 on exercise tolerance in Chronic stable angina pectoris. The effects of coenzyme Q10 on exercise performance were studied. *Am J Cardiol* 1985; 56(4): 247-251.
- Kampman E. Meat Consumption, Genetic Susceptibility, and Colon Cancer Risk: A United States Multicenter Case-Control Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 1999; 8, 15-24.
- Kandil TS, Mousa AA, El-Gendy AA, Abbas AM. "The potential therapeutic effect of melatonin in Gastro-Esophageal Reflux Disease". *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 7. doi:10.1186/1471-230X-10-7. PMC 2821302. PMID 20082715.
- Kanaya A M, Lindquist K, Harris T B, Launer L, Rosano C, Satterfield S et al. Total and regional adiposity and cognitive change in older adults: the Health, Aging and Body Composition (ABC) study. *Arch Neurol* 2009; 66, 329-335. doi:10.1001/archneurol.2008.570.
- Kanematsu S, Yoshizawa K, Uehara N, Miki H, Sasaki T, Kuro M, Lai YC, Kimura A, Yuri T, Tsubura A. Sulfuraphane inhibits the growth of KPL-1 human breast cancer cells in vitro and suppresses the growth

- and metastasis of orthotopically transplanted KPL-1 cells in female athymic mice. *Oncol Rep* 2011 Sep; 26(3): 603-8. doi:10.3892/or.2011.1311. Epub 2011 May 20.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Journal of the American Medical Association* 1996; 275: 1571-1576.
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9N.
- Kapadia et al. Cancer chemopreventive activity of synthetic colorants used in foods, pharmaceuticals and cosmetic preparations. *Cancer Lett* 1998; 129(1): 87-95.
- Karantonis HC, Antonopoulou S, Perrea DN, Sokolis DP, Theocharis SE, Kavantzias N, Iliopoulos DG, Demopoulos CA. In vivo antiatherogenic properties of olive oil and its constituent lipid classes in hyperlipidemic rabbits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 174-185.
- Kargul B, Ozcan M, Peker S, Nakamoto T, Simmons WB, Falster AU. Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: A pilot study. *Oral Health Prev Dent* 2012; 10: 275-282.
- Karin Neukam, Wilhelm Stahl, Hagen Tronnier, Helmut Sies, Ulrike Heinrich. Consumption of flavonol rich cocoa acutely increases microcirculation in human skin. *European Journal of Nutrition*, February 2007; 46, (1): 53-56.
- Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* abr. 2012; 66(4): 411-8.
- Kastorini CM, Chrysiohou C, Panagiotakos D, Aggelopoulos P, Liontou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Moderate coffee consumption lowers the likelihood of developing left ventricular systolic dysfunction in post-acute coronary syndrome normotensive patients. *J Med Food* 2009; 12: 29-36.
- Katan MB, Grundy SM, Jones P et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clinic Proceedings* 2003; 78: 965-78.
- Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003 Aug; 78(8): 965-78.
- Katherine Zeratsky. Healthy Lifestyle. Nutrition and healthy eating. <http://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/expert-answers/monosodium-glutamate/faq-20058196>.
- Katz DL, Doughty K, Ali A. Cocoa and chocolate in human health and disease. *Antioxidant and Redox Signaling* 2011; 15(10): 2779-2811.
- Katzung, Bertram G. "Chapter 41. Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drugs". *Basic & Clinical Pharmacology* (9 edición) 2007; McGraw-Hill. ISBN 0071451536.
- Kauhanen J et al. Beer bingeing and mortality. Results from the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study: a prospective population based study. *British Medical Journal* 1997; 315: 846-851.
- Kawagishi H. Anti-MRSA compounds of *Hericium erinaceus*. *Int J Med Mushr* 2005; 7(3): 350.
- Kawagishi H, Simada A, Shizuki K, Ojima F, Mori H, Okamoto K, Sakamoto H, Furukawa S. *Erinaceus* D, a stimulator of NG-F-synthesis, from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Heterocyclic Communications* 2011; 2(1): 51-54.
- Kawior I et al. Microbiota intestinal-huésped: ¿nexo salud-enfermedad?/Revisión. *Actualización en Nutrición* 2014; 15(2): 24-32. ISSN 1667-8052.
- Keijzers GB, De Galan BE, Tack CH, Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 2002; 25: 364-9.
- Kelishadi R, Nadery GA, Asgary S. "Oxidized LDL metabolites with high family risk for premature cardiovascular disease". *Indian Journal of Pediatrics* 2002; 69(9): 755-759.
- Kelly CJ. Effects of theobromine should be considered in future studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 486-487.
- Kekkonen RA, Vasankari TJ, Vuorimaa T, Haahtela T, Julkunen I, Korpela R. The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2007; 17: 352-63.
- Kempf K, C Herder, Erlund I et al. Efectos del consumo de café en la inflamación subclínica y otros factores de riesgo para la diabetes tipo 2: Un ensayo clínico. *Am J Clin Nutr* 2010 Apr; 91(4): 950-7.
- Katzer, G. "Saffron (*Crocus sativus* L.)". *Gernot Katzer's Spice*, 2010.
- Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, et al. Progress in cancer chemoprevention: development of diet-derived chemopreventive agents. *J Nutr* 2000; 130(2S Suppl): 467S-471S.
- Kemp MS, BURDEN RS. "PHYTOALEXINS AND STRESS METABOLITES IN THE SAPWOOD OF TREES". *Phytochemistry* 1986; 25(6).
- Kendall Hunt. *Principles of Meat Science*". Elton D. Aberle; 2001.
- Kennedy RS, Konok GP, Bounous G, Baruchel S, Lee TD. The use of a whey protein concentrate in the treatment of patients with metastatic carcinoma: a phase I-II clinical study 1995 Nov-Dec; 15(6B): 2643-9. PMID 8669840.
- Kenneth J. REISHI: Ancient herb for modern times. Sylvan Press 1992.
- Kenneth Ryan et al. "Sherris Medical microbiology. An Introduction to Infectious Diseases" 4th edition, Editorial McGraw-Hill Medical 2003. ISBN 0-83-858529-9.
- Kenneth Todar. "The Normal Bacterial Flora of Humans". *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. <http://www.textbookofbacteriology.net/normalflora.html>. Consultado 28 de Julio de 2016.
- Kerry L, Bentley-Hewit et al. How fish oils could support our friendly bacteria. *Lipid Technology* 2015; 27(8): 179-182.
- Keshava C, Keshava N, Whong WZ, Nath J, Ong TM. "Inhibition of methotrexate-induced chromosomal folinic acid in V79 cells". *Mutat Res* 1998; 397(2): 221-8. PMID 9541646.
- Kevin B H, Robert A M. Phytosterols and Phytostanols: Functional Food Cholesterol Busters. *Food Technology* 2001; 55: 63-67.
- Keys AB y Keys M. Eat well and stay well. Double Day. New York 1963. ISBN: 038506.

- Keys AB y Keys M. How to eat well and stay well the mediterranean way. Doubleday, Garden City, New York 1975. ISBN: 0385009062.
- Khachik F, Bernstein PS, Garland DL. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. *Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS)* August 1997; 38: 1802-1811.
- Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. "Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes". *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3215-8. doi:10.2337/diacare.26.12.3215. PMID 14633804.
- Khan N, Monagas M, Andres-Lacueva C, Casas R, Urpí-Sardà M, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Regular consumption of cocoa powder with milk increases HDL cholesterol and reduces oxidized LDL levels in subjects at high-risk of cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 1046-1053.
- Khanna S, Tosh P. A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease *Mayo Clin Proc* 2014; 89(1): 107-114.
- Khasnavis S, Pahan K. Cinnamon Treatment Upregulates Neuroprotective Proteins Parkin and DJ-1 and Protects Dopaminergic Neurons in a Mouse Model of Parkinson's Disease *J* 2014 Jun 20; *Neuroimmune Pharmacol*.
- Kimber L Stanhope, Jean Marc Schwartz, Nancy L Keim, Steven C Griffen, Andrew A Bremer, James L Graham, Bonnie Hatcher, Chad L Cox, Artem Dyachenko, Wei Zhang, John P McGahan, Anthony Seibert, Ronald M. Krauss, Sally Chiu, Ernst J Schaefer, Masumi Ai, Seiko Otokozawa, Katsuyuki Nakajima, Takamitsu Nakano, Carine Beysen, Marc K Hellerstein, Lars Berglund, and Peter J Havel. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans". *J Clin Invest* 2009 May 1; 119(5): 1322-1334. Apr 20 doi:10.1172/JCI37385.
- Kim DH, Bae EA, Jang IS, Han MJ. Anti-Helicobacter pylori activity of mushrooms. *Arch Pharm. Res* 1996; 19: 447-449.
- Kim HW, Kim BK. Biomedical triterpenoids of *Ganoderma lucidum* (Curt. Fr.) P. Karst, (Aphyllophoromycetideae). *Int J Me Mushrooms* 1999; 1(2): 121-138.
- Kim J, Lim SY, Shin A, Sung MK, Ro J, Kang HS, Lee KS, Kim SW, Lee ES. Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case control study. *BMC Cancer* 2009; Jun 30; 9: 216. doi:10.1186/1471-2407-9-216.
- Kim MO, DO Moon, JM Jung, WS Lee, YH Choi, GY Kim. Agaricus blazei Extract Induces Apoptosis through ROS-dependent JNK Activation Involving the Mitochondrial Pathway and Suppression of Constitutive NF- κ B in THP-1 Cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009 Oct 27.
- Kim W, McMurray DN, Chapkin RS. N-3 polyunsaturated fatty acids-physiological relevance of dose. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010; 82(4-6): 155-8.
- Kim YI. "Does a high folate intake increase the risk of breast cancer?". *Nutr Rev* 2006; 64(10 Pt 1): 468-75. doi:10.1301/nr.2006.oct.468-475. PMID 17063929.
- Kim Yi. "Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer?" *Am J Clin Nutr* 80 2004; (5): 1123-8. PMID 15531657.
- Kimura K, Ozeki M, Juneja LR, Ohira H. "L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses". *Biol Psychol* 2007; 74: 39-45.
- Kimura Y, Kido T, Takaku T, Sumiyoshi M, Baba K. Isolation of an anti-angiogenic substance from *Agaricus blazei* Murill: Its antitumor and antimetastatic actions. *Cancer Science* 2005; 95(9): 758-764.
- Kirk CJ, Harris RM, Wood DM, Waring RH, Hughes TJ. Do dietary phytoestrogen influence susceptibility to hormone-dependent cancer by disrupting the metabolism of endogenous oestrogens. *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 209-16.
- Kirkinen P, Jouppila P, Koivuola A, Vuori J, Puukka M. The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 939-42.
- Kirsh VA, Peters U, Mayne ST, Subar AF, Chatterjee N, Johnson CC, Hayes RB. Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 Aug 1; 99(15): 1200-9. Epub 2007 Jul 24.
- Kishi T, Watanabe T, Folkers K. "Bioenergetics in clinical medicine XV. Inhibition of coenzyme Q₁₀ enzymes by clinically used adrenergic blockers of beta-receptors". *Research communications in chemical pathology and pharmacology* 1977; 17(1): 157-64. PMID 17892.
- Kiso Y. Pharmacology in health foods: effects of arachidonic Acid and docosahexaenoic Acid on the age-related decline in brain and cardiovascular system function. *J Pharmacol Sci* 2011; 115(4): 471-5.
- Klaassen EB, de Groot RH, Evers EA, Snel J, Veerman EC, Ligtenberg AJ, Jolles J, Veltman DJ. The effect of caffeine on working memory load-related brain activation in middle-aged males. *Neuropharmacology* 2013; 64: 160-167.
- Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol and mortality. *Ann Intern Med* 1992; 117: 646-654.
- Klatsky AL, Morton C, N Udaltsova, Friedman GD. De café, cirrosis y transaminasas enzimas *Arch Intern Med* 2006 Jun 12; 166(11): 1190-5.
- Klebanoff MA, Levine RJ, Dersimonian R. Maternal serum paraxanthine, a caffeine metabolite, and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999; 341: 1639-44.
- Kleessen B, Hartmann L, Blaut M. Oligofructose and long-chain inulin: influence on the gut microbial ecology of rats associated with a human faecal flora. *Br J Nutr* 2001; 86: 291-300.
- Klein EA, Thompson IM, Tangen CM et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306(14): 1549-155.
- Klein EA, Thompson IM, Lippman SM et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention. *Trial J Urol* 2001; 166(4): 1311-1315. (PubMed).
- Klemola T, Kalimo K, Poussa T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Valovirta E, Vanto T. Feeding a soy formula to children with cow's milk allergy: the development of immunoglobulin E-mediated allergy to soy and peanuts. *Pediatr Allergy Immunol* 2005 Dec; 16(8): 641-6.

- Klipstein-Grobusch K et al. Dietary Antioxidants and Peripheral Arterial Disease. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 145-9.
- Klug TL, Bageman E, Ingvar C, Rose C, Jernstrom H. El consumo moderado de café y el consumo de alcohol mejora el perfil del metabolito estrógeno en pacientes con cáncer de mama: Un estudio piloto comparando los niveles de pre y post-operatorias. *Mol Genet Metab* 2006 Dic; 89(4): 381-9.
- Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Heliovaara M, Reunanen A et al. Flavonoid intake and risk of Chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 560-8.
- Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliovaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994; 139(12): 1180-1189. (PubMed).
- Knölker HJ, Sullivan N. Palladium-promoted synthesis of hydroxy-substituted 5-cyano-5H-benzo[b] carbazol-6,11-diones. *Tetrahedron* 1994; 50: 10893-10908.
- Kobayashi H, Matsunaga K, Oguchi Y. Antimetastatic Effects of P5K (Krestin), a Protein-bound Polysaccharide Obtained from Basidiomycetes: An Overview. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1995; 4: 275-281.
- Kockx M, De Meyer G, Buysens N. Cell Composition, Replication and Apoptosis in Atherosclerotic Plaques after 6 Months of Cholesterol Withdrawal. *Circ Res* 1998; 83: 378-387.
- Kodama N, Asakawa A, Inui A. Enhancement of cytotoxicity of NK cells by D-Fraction, a polysaccharide from *Grifola frondosa*. *Oncol Rep* 2005; Mar; 13(3): 497-502.
- Kodama N, Komuta K, Sakai N, Nanba H. Effect of Maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the Activation of NK Cells in Cancer patients. *J Med Food* 2003; 6(4), 371-377.
- Koh et al. Hypocholesterolemic effect of Hot-Water Extract from Mycelia of *Cordyceps sinensis*. *Biol Pharm Bull* 2003; 26(1): 84-8.
- Ko HH, Hung CF, Wang JP, Lin CN. Antiinflammatory triterpenoids and steroids from *Ganoderma lucidum* and *G. tsugae*. Faculty of Fragrance and Cosmetics, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung 2008; 807. Taiwan, ROC.
- Ko HH, Hung CF, Wang JP, Lin CN. Antiinflammatory triterpenoids and steroids from *Ganoderma lucidum* and *G. tsugae*. *Phytochemistry*, January 2008; 69: 1.
- Koh J-H, Kim K M, Kim JM, Song J C, Suh H J. Antifatigue and Antistress. Effect of the Hot-Water Fraction from Mycelia of *Cordyceps sinensis*. *Biol Pharm Bull* 2003; 26(5): 691-694.
- Kohli P and Levy BD. Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *Brit J Pharm* 2009; 158,960-971.
- Kohli R, Seeley R. The search for mechanisms underlying bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 572-574.
- Kokubo Y, Iso H, Saito I et al. El impacto de té verde y el consumo de café en la reducción del riesgo de incidencia de accidente cerebrovascular en la población japonesa. El estudio de cohorte Centro Japonés de Salud Pública Stroke 2013; Mar 14.
- Koletzko Berthold, Socha Piotr. Long chain polyunsaturated fatty acids and infant development. *J Ped Neonatal* 2005; 2(3): IR21-27.
- Kolotushkina EV, Moldavan MG, Voronin KYu, Skibo GG. The influence of *Hericium erinaceus* extraction myelination process in vitro *Fiziologichnyi Zhurnal* 2003; 49(1).
- Kong KW, Khoo HE et al, Revealing the Power of the Natural Red Pigment Lycopene. *Molecules* 2010; 15, 959-987.
- Kongkathip N, Luangkamin S, Kongkathip B, Sangma C, Grigg R, Kongsaevee P, Prabpai S, Pradidphol N, Piyaviriyagul S, Siripong P. Synthesis of novel Rhinacanthins and related anticancer naphthoquinone esters. *Journal of Medicinal Chemistry* 2004; 47: 4427-4438.
- Kon M, Tanabe K, Akimoto T, Kimura F, Tanimura Y, Shimizu K, Okamoto T, Kono I. Reducing exercise-induced muscular injury in kendo athletes with supplementation of coenzyme Q10. *British Journal of Nutrition* 2008; 1-7.
- Konopski Z, Smedsrod B, Seljelid R, Eskelend T A. Novel immunomodulator soluble aminated b-l,3-D-glucan binding characteristics to mouse peritoneal macrophages. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1994; 1221: 61-65.
- Kootte RS. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14: 112-120.
- Koppelstaetter F, Poeppel TD, Siedentopf CM, Ischebeck A, Verius M, Haala I, Mottaghy FM, Rhomberg P, Golaszewski S, Gotwald T et al. Does caffeine modulate verbal working memory processes? An fMRI study. *Neuroimage* 2008; 39: 492-499.
- Koppelstaeter F, Siedentopf C, Poeppel T, Haala I, Ischebeck A, Mottaghy F. "Influence of caffeine excess on activation patterns in verbal working memory (LPR06-05)" Radiological Society of North America 2005.
- Kontesis P, Jones S, Dodds R et al. Renal and metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetables proteins. *Kidney int* 1990; 38,136-44.
- Kontush K, Schekatolina S. Vitamin E in neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1031: 249-262. (PubMed).
- Koppiseti S, Jenigiri B, Terron MP, Tengattini S, Tamura H, Flores LJ, Tan DX, Reiter RJ. "Reactive oxygen species and the hypomotility of the gall bladder as targets for the treatment of gallstones with melatonin: a review". *Dig Dis Sci* 2008; 53(10): 2592-2603. doi:10.1007/s10620-007-0195-5. PMID 18338264.
- Koramit Suppipat, Chun Shik Park, Ye Shen, Xiao Zhu H, Lacorazza D. Sulforaphane Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Acute Lymphoblastic leukemia cells. *PLoS ONE* 2012; 7(12): e51251. doi:10.1371/journal.pone.0051251.
- Korhonen H, Marnila P, Gill HS. (Agricultural Research Centre of Finland, Food Research, FIN-31600 Jokioinen, Finland) Immunoglobulinas y factores de complemento en la leche. *Br J Nutr* 2000 Nov; 84 Suppl 1: S75-80.

- Kotsopoulos J, Ghadirian P, El-Sohehy A et al. El genotipo CYP1A2 modifica la asociación entre el consumo de café y el riesgo de cáncer de mama entre las portadoras de la mutación BRCA1 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(5): 912-6.
- Krahn DD, Hasse S, Ray A, Gosnell B, Un Drewnowski Striegel-Moore RH, Franko DL, Thompson D, Barton B, Schreiber GB, Daniels SR. *Int J Coma Disorders* 2006; 39(2): 162-165.
- Kramer MS. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? *Journal of Pediatrics* 1981; 98: 883-887.
- Kramer Fritx. *Lehrbuch der Elektroakupunktur II*. Darl F. Haug Verlag GmbH 1988.
- Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352(9129): 709-710.
- Kreijkamp Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW, Van der Schouw Y. T. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density and plasma lipids in post-menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(1): 65-74.
- Kreis W. Current chemotherapy and future directions in research for the treatment of advanced hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Invest* 1995; 13: 296-312.
- Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, DiGiacomo R, Rynes R, Bartholomew LE, Sherman M. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Immunologic Effects. Arthritis Rheum* 1990 Jun; 33(6): 810-20.
- Kremer JM. N-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. N-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: s349-s351.
- Kremer PJ, Berk M, de Silva-Sanigorski AM, Moodie M, Leslie ER, Pasco JA, Boyd Swinburn A, Jacka FN. Estudio prospectivo de Calidad de la Dieta y Salud Mental en Adolescentes. *PLOS ONE* 21 Septiembre 2011; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0024805>.
- Kriegel MA, Sefik E, Hill JA, Wu HJ, Benoist C, Mathis D. Naturally transmitted segmented filamentous bacteria segregate with diabetes protection in non-obese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 11548-11553.
- Kris-Etherton PM, Keen CL. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 41-9.
- Kristi A, Steinmetz, John D. Potter, Vegetables, fruit and cancer. *I Epidemiology*. September 1991; 2(5): 325-357.
- Kritz-Silverstein D., Von Muhlen D., Barrett-Connor E. The soy and post-menopausal health in aging (SOPHIA) study: overview and baseline cognitive function. *J Nutr* 2002; 132: 586S-587S.
- Kroll D J, Shaw H S, Oberlies N H. "Milk Thistle Nomenclature: Why It Matters in Cancer Research and Pharmacokinetic Studies". *Integrative Cancer Therapies* 2007; 6(2): 110-9. doi:10.1177/1534735407301825. PMID 17548790.
- Kromhout D, Menotti A, Ketesloot H y Sanz S. Prevention of Coronary Heart Disease by diet and lifestyle. *Circulation* 2002; 105(7): 893-898.
- Kuby J, Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Inmunidad innata. Escrito en Estados Unidos. En Thomas J. Kindt. *Inmunología de Kuby* 2007; (6a edición). México: McGraw-Hill interamericana. pp. 52-75. ISBN 978-970-10-6454-2.
- Kuete V, Eyong KO, Beng VP, Folefoc GN, Hussain H, Krohn K, Nkengfack AE. Antimicrobial activity of the methanolic extract and the chemical constituents isolated from *Newbouldia laevis*. *Pharmazie* 2007; 62: 552-556.
- Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton J C, Safe S H, Van der Saag PT, Van der Burg B, Gustaffson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogen with receptor. *B Endocrinology* 1998; 139: 4252-63.
- Kukliski A, Kamocki Z, Cepowicz D, Gryko M, Czyewska J, Pawlak K, Kdra B. Relationships between Insulin-like growth factor and selected clinico-morphological parameters in colorectal cancer patients. *Pol Przegl Chir* 2011 May; 83(5): 250-7. doi:10.2478/v10035-011-0039-z.
- Kulkarni SK and Dhir A. An Overview of Curcumin in Neurological Disorders. *Indian J Pharm Sci* 2010 Mar-Apr; 72(2): 149-154. doi:10.4103/0250-474X.65012. PMID: PMC2929771.
- Kumate Jesús, Gutiérrez Gonzalo, Muñoz Onofre, Santos Ignacio, Solórzano Fontino, Miranda Guadalupe (2008). "Capítulo 2: Microbiota Normal". *Infectología Clínica Kumate-Gutiérrez* (17a edición). México: Méndez Editores (publicado el 2009). pp. 13-21. ISBN 968-5328-77-3.
- Kumar A, Mastana SS, Lindley MR. n-3 Fatty acids and asthma. *Nutr Res Rev* 2016; Jan 26: 1-16.
- Kumar S, Malachowski WP, DuHadaway J B, LaLonde JM, Carroll PJ, Jaller D, Metz R, Prendergast GC, Muller AJ. Indoleamine 2, 3-dioxygenase is the anticancer target for a novel series of potent naphthoquinone-based inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* 2008; 51: 1706-1718.
- Kuo SM. Antiproliferative potency of structurally different dietary flavonoids on human colon cancer cells. *Cancer Lett* 1996; 110: 41-8.
- Kuo YC, Huang YL, Chen CC, Lin YS, Chuang KA, Tsai WJ. Cell cycle progression and cytokine gene expression of human peripheral blood mononuclear cells modulated by *Agaricus blazei*. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 2002; 140.
- Kurzer MS. Hormonal effects of soy flavones: studies in menopausal and post-menopausal women. *J Nutr* 2000; 130: 660S-15.
- Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996; 334(18): 1156-1162. (PubMed).
- Kuzkowsk K. Caffeine in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 695-8.
- Laaksonen DE, Lakka TA, Lakka HM, Nyyssönen K, Rissanen T, Niskanen LK, Salonen JT. Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabet Med* 2002; 19: 456-464.
- L'Abbe MR, Stender S, Skeaff M, Ghafoorunnisa, Tavella M. Approaches to removing trans fats from the food supply in industrialized and developing countries. *European Journal of Clin Nutr* 2009; 63: S50-S67.

- La cafeína mejora el Síndrome del ojo seco. <http://salud.univision.com/es/remedios-caseros/caf%C3%A9-remedio-para-la-resequedad-ocular>.
- La dieta DASH [Healthy Eating: The DASH Diet]. American College of Cardiology. www.cardiosmart.org.
- Lafuente R, González-Comadrán M, Solà I, López G, Brassesco M, Carreras R, Checa MA. "Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis.". *Journal of assisted reproduction and genetics* (Sep 2013); 30(9): 1147-56. doi:10.1007/s10815-013-0047-5. PMID 23912751.
- Lagrost L and Barter PJ. Cholesteryl ester transfer protein promotes the association of HDL apolipoproteins A-I and A-II with LDL: potentiation by oleic acid. *Biochim Biophys* 1992; Acta 1127, 255-262.
- Lands Wem. Diets could prevent many diseases. *Lipids* 2003; 38: 317-21.
- Lands William EM. "Dietary fat and health: the evidence and the politics of prevention: careful use of dietary fats can improve life and prevent disease". *Annals of the New York Academy of Sciences* (Blackwell) 2005; 1055: 179-192. doi:10.1196/annals.1323.028. PMID 16387724.
- Lane JD, Adcock RA, Williams RB, Kuhn CM. Caffeine effects on cardiovascular and neuroendocrine responses to acute psychosocial stress and their relationship to level of habitual caffeine consumption. *Psychosom Med* 1990; 52: 320-36.
- Lane DJ, Pace B, Olsen GJ, Stahl DA, Sogin ML, Pace NR. "Rapid determination of 16S ribosomal RNA sequences for phylogenetic analyses". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1985; 82(20): 6955-9. Bibcode: 1985PNAS...82.6955L. doi:10.1073/pnas.82.20.6955. PMC 391288. PMID 2413450.
- Lang CA, Naryshkin S, Scheineder DL et al. Low blood glutathione levels in healthy aging adults. *J Lab Med* 1992; 120: 720-725.
- Langsjoen PH, Littorru GP, Silver MA. Role of concomitant coenzyme Q10 with statins for patients with hyperlipidemia. *Curr Topics Nutr Res* 2005; 3(3): 149-58.
- Langsjoen PH, Langsjoen AM. East Texas Medical Center and Trinity Mother Francis Hospital, TX, USA. *Biofactors* 2008; 32(1-4): 119-28.
- Langsjoen PH and Langsjoen AM. Presented at the 6th Conference of the International Coenzyme Q10 Association, Brussels Belgium 2010.
- La Nueva Supernutrición. R. A. Passwater. Edit. Tutor. 1998. Diccionario. Edit. Paidotribo. 1998. Oligocatálisis Bionutricional A.F.M.O 2000.
- La Revolución de las Vitaminas. Michael Janson. Edit. Sirio 2001.
- Laguna JC. La ingesta de refrescos en dietas poco saludables eleva el riesgo de ECV y metabólicas. *International Journal of Cardiology* (IJC): Metabolic & Endocrine 2015.
- Lah John J, Cui Wei, Hu Ke-Qin. "Effects and mechanisms of silibina on human hepatoma cell lines". *World Journal of Gastroenterology* 2007; 13(40): 5299-305. PMID 17879397. Resumen divulgativo. *Science Daily* (November 15, 2007).
- Lang C, Murgia C, Leong M, Tan LW, Perozzi G, Knight D et al.s. Anti-inflammatory effects of zinc and alterations in zinc transporter mRNA in mouse models of allergic inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292(2): L577-84.
- Larner J. "D-chiro-inositol—its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance". *Int J Exp Diabetes Res* 2002; 3(1): 47-60. doi:10.1080/15604280212528. PMID 11900279.
- Larsen N, Vogensen F, van den Berg F, Nielsen D, Andreassen A, Pedersen B. Gut Microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE* 2010; 5: e9085.
- Lasheras C, Fernandez S, Patterson AM. Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, non-smoking elderly people. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 987-992.
- Larson J, Jessen RE, Uz T, Arslan AD, Kurtuncu M, Imbesi M, Manev H. "Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT2 receptor-deficient mice". *Neurosci Lett* 2006; 393(1): 23-6. doi:10.1016/j.neulet.2005.09.040. PMID 16203090.
- Larsson SC, Håkansson N, Giovannucci E, Wolk A. "Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men". *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(6): 407-13. doi:10.1093/jnci/djj094. PMID 165378.
- Las Cifras del Cáncer en España en 2014. SEOM. http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf.
- Lau JK, Brown KC, Dom AM, Witte TR, Thornhill BA, Crabtree CM, Perry HE, Brown JM, Ball JG, Creel RG, Damron CL, Rollyson WD, Stevenson CD, Hardman WE, Valentovic MA, Carpenter AB, Dasgupta P. Capsaicin induces apoptosis in human small cell lung cancer via the TRPV6 receptor and the calpain pathway. *Apoptosis* 2014; 19(8): 1190-201. doi:10.1007/s10495-014-1007-y.
- Lau CSM, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile* associated diarrhea: a systematic review and metaanalysis. *Int J Gen Med* 2016; 9: 27-37.
- Lavie CJ, Milani RV, Mahra MR, Ventura HO. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54: 585-594.
- Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Lancet* 2000; 320: 861-4.
- Lazarus M, Shen HY, Cherasse Y, Qu WM, Huang ZL, Bass CE, Winsky Sommerer R, Semba K, Fredholm BB, Boison D et al. Arousal effect of caffeine depends on adenosine A2A receptors in the shell of the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2011; 31, 10067-10075.
- Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterols esters. Part 9: Results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 1213-22.
- Leaf A. The electrophysiologic basis for the antiarrhythmic and anticonvulsant effects of n-3 polyunsaturated fatty acids: heart and brain. *Lipids* 2001; 36 Suppl: S107-10.
- Leaf A. Plasma nonesterified fatty acid concentration as a risk factor for sudden cardiac death (the Paris prospective study). *Circulation* 2001; 104: 744-745.
- Le Chatellier E et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541-549.

- Lee YL, Kim HJ, Lee MS, Kim JM, Han JS, Hong EK, Kwon MS, Lee MJ. Oral Administration of *Agaricus blazei* (H1 Strain) Inhibited Tumor Growth in a Sarcoma 180 Inoculation Model. *Experimental Animals* 2003; 52(5).
- Lee IM, Cook NR, Gaziano JM et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(1): 56-65. (PubMed).
- Lee WY et al. Cytotoxic activity of ergosta-1,6,8(14), 22-tetraen-3-one from the Sclerotia of *Polyporus umbellatus*. *Bull Korean Chem Soc* 2005; 26: 9.
- Lee EC, Maresh CM, Kraemer WJ, Yamamoto LM, Hatfield DL, Bailey BL, Armstrong LE, Volek JS, McDermott BP, Craig SA. Ergogenic effects of betaine supplementation on strength and power performance. *J Int Soc Sports Nutr* 2010 Jul 19; 7: 27.
- Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2012; 91(24): 2102-2106.
- Lee KW, Im JY, Woo JM et al. Propiedades neuroprotectoras y anti-inflamatorias de un componente de café en el modelo LMPPT de la enfermedad de Parkinson. *Neurotherapeutics* 2013 Jan; 10(1): 143-53.
- Lee P, Smith S, Linderman J et al. "Temperature. Acclimated Brown Adipose Tissue Modelates Insulin Sensitivity in Humans". *Diabetes* 2014; 63(11): 3686-3698. doi:10.2337/db14-0513.
- Lehninger AL. *Curso breve de Bioquímica*. Omega, Barcelona 1976, 447 pp.
- Leon AS, Connett J, Jacobs DR Jr et al. Leisure time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1987; 258: 2388-2395.
- Leopoldo Naranjo Briceño, Juan F Martín Martín, Javier Casqueiro: El mundo desconocido del ácido pipécolico: Componente y precursor de metabolitos secundarios con importantes actividades biológicas. ISBN 10: 3848465914/3-8484-6591-4. Consultado el 4 de febrero de 2014.
- Leske KL, Jevne CJ, Coon CN. Effect of oligosaccharide additions on nitrogen corrected trae metabolizable energy of soy protein concentrate; poultry of science 1993; 72: 664-68.
- Le Ven J, Schmitz-Afonso I, Touboul D, Buisson D, Akagah B, Cresteil T, Lewin G, Champy P. "Annonacin fruits and parkinsonism risk: Metabolisation study of annonacin, a model neurotoxin; evaluation of human exposure". *Toxicology Letters* 2011; 205: S50. doi:10.1016/j.toxlet.2011.05.197.
- Leung L. "Pantothenic acid deficiency as the pathogenesis of acne vulgaris". *Med Hypotheses* 1995; 44(6): 490-2. PMID 7476595.
- Lei M, Wang JP. Jin Shui Bao capsule as adjuvant treatment for acute stage pulmonary heart disease: Analysis of therapeutic effect of 50 clinical cases. *J Admin Traditional Chin Med* 1995; 5: 28-29.
- Leigh Gibson E, Barr S, M Jeanes Y. Habitual fat intake predicts memory function in younger women. *Front Hum Neurosci* 11 December. 2013; <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2013.00838>.
- Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracey RP, Siscovick DS. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids. Fatal Ischemic Heart Disease and Nonfatal Myocardial Infarction in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 2003; 77: 319-325.
- Lenore Arab David Geffen. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. *Nutrition and Cancer* 2010; 62(3).
- Leous P, Petersen PE. Oral health status and oral health behaviour of children in Belarus. Copenhagen, Oficina Regional de la OMS para Europa 2000.
- Leplace P et al. Chemotherapy: When our intestinal bacteria provide reinforcement. *The Journal Science*, 22 November 2013.
- Leser TD, Molbak L. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environ Microbiol* 2009; 11: 2194-206.
- Lev Tzion R, Griffiths A, Ledder O, Turner D. Acidos grasos omega 3 (aceite de pescado) para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn. *Cochrane*, 28 Febrero 2014.
- Levi MS, Borne RF, Williamson JS. A review of cancer chemopreventive agents [review]. *Curr Med Chem* 2001; 8: 1349-62.
- Levine J, Barak Y, Kofman O et al. Follow-up and relapse analysis of an inositol study of depression. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1995; 32: 14-21.
- Levine J. Controlled trials of inositol in psychiatry. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 147-155. "<http://www.doctorsofusc.com/condition/document/124701>.
- Levine J. Controlled trials of inositol in psychiatry. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 147-155. "<http://www.doctorsofusc.com/condition/document/125035%22%20>.
- Levitan EB, Ahmed HN, Mittleman MA, Wolk. Coffee consumption and incidence of heart failure in women. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 414-418.
- Leviton A, Cowan L. A review of the literature relating caffeine consumption by women to their risk of reproductive hazards. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1271-310.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62.
- Levy, Thomas E. *Vitamin C Infectious Diseases, & Toxins*. X libris. 2002. ISBN 1401069630. Chapter 5-Vitamin C optidosing.
- Lewy AJ, Saco RL, Miller LS, Hoban TM. "Antidepresivos y circadiano fase de desplazamiento de los efectos de la luz". *Science* 1987; 235(4786): 352-4. Bibcode: 1987Sci...235...352L. doi:10.1126/science.3798117. PMID 3798117.
- Lewy AJ, Nurnberger Jr, Wehr TA, Pack D, Becker LE, Powell RL, Newsome DA. "Supersensitivity to light: possible trait marker for manic-depressive illness". *Am J Psychiatry* 2004; 162(6): 725-7. PMID 400359.
- Ley R, Bäckhed F, Turnbaugh P, Gordon J. Obesity alters gut microbial ecology. *PNAS* 2005; 102(31): 11070-11075.
- Ley R, Peterson D and Gordon J. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-848.
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(31): 11070-5.16.

- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-5.
- Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 5-11).
- Liber CS. "S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders". *Am J Clin Nutr* 2002; 76(5): 1183S-1187S. PMID 12418503.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-3.
- Li et al. "El sulforafano, un componente dietético de los brotes de brócoli/brócoli, inhibe las células madre de cáncer mamario". *Clinical Cancer Research* 2010; 16(9): 2580-2590. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2937. PMC 2862133. PMID 20388854.
- Li F, Gong Q, Dong H, Shi J. Resveratrol, a neuroprotective supplement for Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 27-33.
- Li J, Seibold P, Chang-Claude J et al. El consumo de café modifica riesgo de receptor de estrógeno negativo del cáncer de mama. *Cancer Res* 2011; 13(3): R49.
- Li J, Ashrafian H, Bueter M et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial host metabolic crosstalk. *Gut* 2011; 60: 1214-1223.
- Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, Arumugam M, Kultima JR, Prifti E, Nielsen T, Juncker AS, Manichanh C, Chen B, Zhang W, Levenez F, Wang J, Xu X, Xiao L, Liang S, Zhang D, Zhang Z, Chen W, Zhao H, Al-Aama JY, Edris S, Yang H, Wang J, Hansen T, Nielsen HB, Brunak S, Kristiansen K, Guarner F, Pedersen O, Doré J, Ehrlich SD; MetaHIT Consortium, Bork P, Wang J MetaHIT Consortium. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature Biotechnology* 2014; 32:834-841 doi:10.1038/nbt.2942.
- Li JJ, Tu YY, Tong JZ and Wang PT. Inhibitory activity of *Dianthus superbus* L and 11 kind soft diuretic Traditional Chinese medicines for urogenital Chlamydia trachomatis in vitro. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, Oct 2000; 25(10): 628-30.
- Libro de la Salud Cardiovascular. Hospital San Carlos, Madrid 2007.
- Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, J L Jenner, Gualtieri LJ, B R Goldin, Ordovas JM, E Schaefer J. "Effects of canola, corn, and olive oils on fasting and postprandial plasma lipoproteins in humans as part of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet". *American Heart Association* 2010January 13; doi:10.3945/ajcn.2009.27725. *Am J Clin Nutr* ajcn.27725.
- Lieberman Michael; Marks Allan D.; Smith Collen M. (2009). Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach. Filadelfia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins 2009; p. 757. ISBN 078177022X.
- Lievin Le Moal V, Servin AL. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides and microbiota. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 315-37.
- Lillian Too. Guía completa ilustrada del Feng Shui. Editorial Oniro 2004.
- Lim SC, Tan HH; Subramaniam T, Sum CF, Tan IK, Lee BL, ONG CN. Department of Medicine. Alexandra Hospital, Singapore 159964, Republic of Singapore. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 1344-1349.
- Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Acidos grasos omega 3 para la prevención de la demencia. La Biblioteca Cochrane PlusThe Cochrane Library, 2009.
- Lindsay J, Laurin D, Verreault R et al. Los factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer: Un análisis prospectivo del Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento. *Am J Epidemiol* 2002 Sep. 1; 156(5): 445-53.
- Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van DM et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(1): 14-23.
- Lin JC, Matthews D M. "Cobalamin metabolism and its clinical aspects". *Clinical science* 1984; 66(2): 113-121. PMID 6420106.
- Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays* 2004; 26(1): 21-28. (PubMed).
- Lin YF et al. Protective effect of Polyporus Umbellatus polysaccharide on toxic hepatitis on mice. *Acta Pharmacologica Sinica* 1988; 4: 345-348.
- Ling WH, Jones PJ. Dietary phytosterols: A review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci* 1995; 57: 195-206.
- Lin Xiea, B, Xiao-Kang Lia, Shiro Takaharab. Curcumin has bright prospects for the treatment of multiple sclerosis. *Immunopharmacology of Synthetic Natural Products. International Immunopharmacology*. March 2011; 11(3): 323-330.
- Liou A et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Science Transl Med* 2013; 5(178): 41: 1-11.
- Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301(1): 39-51. (PubMed).
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22(4): 477-501. (PubMed).
- Li SP, Yang FQ, Karl WK Tsim. Quality control of Cordyceps sinensis, a valued traditional Chinese medicine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006; 41(5): 1571-1584.
- Liu GT. Recent advances in research of pharmacology and clinical applications of Ganoderma P. Karst. species (Aphyllophoromycetideae) in China. *Int J Med Mushrooms* 1999; 1(1): 63-68.
- Liu J et al. 2000. https://www.researchgate.net/publication/274567140_Polyporus_umbellatus_a_medicinal_mushroom_multiple_developed_health-care_products_as_food_medicine_and_cosmetics.
- Liu J, Wang LN, Zhan SY, Xia Y. "WITHDRAWN: Coenzyme Q10 for Parkinson's disease". *Cochrane Data base Syst Rev* 2012; 5: CD008150. doi:10.1002/14651858.CD008150.pub3. PMID 22592726.
- Liu M, Li J, Kong F, Lin J, Gao Y. Induction of immunomodulating cytokines by a new polysaccharide-peptide complex from culture mycelia of *Lentinus edodes*. *Immunopharmacology* 1998 Nov; 40(3): 187-98.
- Liu R, Guo X, Parque Y et al. El consumo de cafeína, fumar, y el riesgo de la enfermedad de Parkinson en los hombres y las mujeres *Am J Epidemiol* 2012 Jun 1; 175(11): 1200-7.

- Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr* 2004; 134: 34795-855.
- Liu S et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72: 922-928.
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1, 25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110(2): 229-238. (PubMed).
- Li YY et al. Sulforaphane, a Dietary Component of Broccoli/Broccoli Sprouts, Inhibits Breast Cancer Stem Cells. *Clinical Cancer Research* 2010; 16(9): 2580-2590.
- Li W, Sperry JB, Crowe A, Trojanowski JQ, Smith AB, Lee VM. Inhibition of tau fibrillation by Oleocanthal via reaction with the amino groups of tau. *J Neurochem* 2009; 110: 1339-1351.
- Llach A, Molina CE, Prat Vidal C, Fernandes J, Casadó V, Ciruela F, Lluís C, Franco R, Cinca J, Hove Madsen L. Abnormal calcium handling in atrial fibrillation is linked to up-regulation of adenosine A2A receptors. *Eur Heart J* 2011; 32: 721-729.
- Lluís Serra Majem, Noureddin Driouech, Last Hamid El Bilali. Mediterranean food consumption patterns. Diet, environment, society, economy and health. Research, November 2015.
- Lluvia Itzel López L, Elisa Leyva, Ramón Fernando García de la Cruz. Las Naftoquinonas: más que pigmentos naturales. *Rev Mex Cienc Farm* 2011; 42 (1) México.
- Lobanok AG, Mikhailova RV, Sapunova MI, Dokl Akad Nauk. *Pleurotus Ostratus*. BSSR 1987; 31(10): 941.
- Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Atención Primaria* 2013; 43(12): 668-677.
- Lodish et al. *Biología celular y molecular*. Buenos Aires: Médica Panamericana. ISBN 950-06-1974-3.
- Loguerio C, Nardi G, Argenzio F, Aurilio C, Petrone E, Grella A, Del Vecchio Blanco C, Coltorti M. "Effect of S-adenosyl-L-methionine administration on red blood cell cysteine and glutathione levels in alcoholic patients with and without liver disease". *Alcohol* 1994; 29(5): 597-604. PMID 7811344.
- London B, Albert C, Anderson ME, Giles WR, Van Wagoner DR, Balk E, Billman GE, Chung M, Lands W, Leaf A, McAnulty J, Martens JR, Costello RB, Lathrop DA. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and Their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation* 2007; 116: e320-e335.
- London School of Hygiene & Tropical Medicine. "Mother's diet affects the 'silencing' of her child's genes". *Science Daily* 2014 29 April. www.sciencedaily.com/releases/2014/04/140429125733.htm.
- Lonn E, Bosch J, Yusuf S et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(11): 1338-1347. (PubMed).
- Loor Motamayor Schnell et al. Geographic and Genetic Population Differentiation of the Amazonian Chocolate Tree, 2008.
- Lopez A. Alcohol and smoking as risk factors. In: Chamie J, Cliquet L, eds. *Health and mortality: issues of global concern*. Proceedings of the Symposium on Health and Mortality, Brussels, 19-22 November 1997. New York, NY, United Nations Department of Economic and Social Affairs 1999; 374-411.
- López-Terradas Covisa J M. Introducción al estudio de las enfermedades peroxisomales. *Rev de Neurol* 1999; Jan; 28 Suppl 1: S34-7.
- Lopez-Garcia E, Rob M, Van Dam, Walter C Willett, Eric B Rimm, JoAnn E Manson, Meir J Stampfer, Kathryn M Rexrode and Frank B Hu. Coffee Consumption and Coronary Heart Disease in Men and Women. A Prospective Cohort Study. *Circulation* 2006; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598664>.
- López-García E, Van Dam R, Willett W, Rimm E, Manson J, Stampfer M, Rexrode K, Hu F. Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation* 2006; 113: 2045-53.
- López-García E, van Dam RM, Qi L, Hu F. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(4): 888-93.
- López-Miranda J, Delgado-Lista J, Pérez-Martínez P, Jiménez-Gómez Y, Fuentes F, Ruano J, Marín C. Olive oil and the hemostatic system. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1249-1259.
- López-García E, van Dam RM, Li TY, Rodríguez-Artalejo F, Hu FB. La relación del consumo de café con la mortalidad *Ann Intern Med* 2008 Jun 17; 148(12): 904-14.
- López-García E, Van Dam RM, Li T, Rodríguez Artalejo F, Hu F. The relationship of coffee consumption with mortality. *Ann Int Med* 2008; 148: 904-14.
- López JJ, Jardín I, Salido G & Rosado J A. Cinnamtannin B-1 as an antioxidant and platelet aggregation inhibitor. *Life sciences* 2008; 82(19), 977-982. doi:10.1016/j.lfs.2008.03.009.
- López Farré A/Director Científico de Teinteresa,04/01/2014). http://www.teinteresa.es/salud/cefalopodos-beneficios-salud_0_1060094103.html-López-García E, Rodríguez-Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB, van Dam RM. El consumo de café y el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres *Circulation* 2009 Mar 3; 119(8): 1116-1123.
- López, A, Rico M, Rivero A, Suarez de Tangil M. Estudio de la capacidad antioxidante del Aloe. *Food Chemistry* 2011; 125, 1104-1111.
- López A, Vega D, Suarez, Tangril M, Rico M. Estudio de la capacidad antioxidante del Aloe Vera cultivado en Canarias. *Vector Plus* 2010, 94-100.
- Lord J M, Flight IHK, Norman RJ. "Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis". *BMJ* 2003; 327(7421): 951-3. doi:10.1136/bmj.327.7421.951. PMID 14576245.
- Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA. Velázquez. *Farmacología básica y clínica*. 18 Ed. Madrid (España): Médica Panamericana 2008; p. 631.
- Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Metabolic bone disease. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders 2011: chap 29.

- Lowcock CE, Cotterchio M, Anderson LN, Boucher BA, El-Sohehy A. La ingesta alta de café pero no la cafeína, se asocia con riesgo negativo en posmenopáusicas, con estrógeno receptor, reduciendo el cáncer de mama sin efecto de modificación por CYP1A2 genotipo. *Nutr Cancer* 2013 May; 65(3): 398-409.
- Lowy A et al. Activity of edible mushrooms against the growth of human T4 leukemic cancer cells, HeLa cervical cancer cells and plasmodium Falciparum. *J Herb Spice Med Plant* 1999; 6: 49-57.
- Lucas M et al. Coffee, caffeine and risk of depression among women. *Arch Intern Med* 2011; 171(17): 1571-1578.
- Luengo Pérez LM, citado por Gladys Ibáñez. Las papas fritas. http://tumesanutritiva.blogspot.com.es/2015/10/las-papas-fritas_14.html.
- Lundsberg L. Caffeine consumption. En: Spiller, G A. Ed. Caffeine, Boca Ratón. New York: CRC Press 1998; pp 200-5.
- Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2002 Nov-Dec; 8(6): 417-23.
- Lusis AJ. Factores de Riesgo de ECV. *Nature* 2000; 407: 233.
- Lu U, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of an isoflavone-free soy diet on ovarian hormones in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3045-52.
- Lv Y, Han L, Yuan C, Guo J. Comparison of Hypoglycemic Activity of Trace Elements Absorbed in Fermented Mushroom of Coprinus Comatus. *Biological Trace Element Research* 2009; 131 (2): 177-185. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19283342>).
- Lydeking Olsen E et al. Isoflavone rich soymilk prevents bone loss in the lumbar spine of post-menopausal women. A 2 year study. *J Nutr* 2002; 132: 591S.
- Lyn Patrick ND. Hepatitis C: Epidemiology and Review of Complementary. *Alternative Medicine Treatments. Alternative Medicine Review* 1999; 4: 220-238.
- Lyons T, Sholten T, Palmer JC. Oral amoebiasis: a new approach for the general practitioner in the diagnosis and treatment of periodontal disease. *Oral Health* 1980 Oct; 70(10): 39-41.
- Lyons T, Sholten T, Palmer JC, Stanfield E. Oral amoebiasis: alternatives in oral disease. *Ontario dentist* 1982 Feb; 59(2): 16-20.
- Lyons T, Sholten T, Palmer JC, Stanfield E. Oral amebiasis: the role of Entamoeba gingivalis in periodontal disease. *Quintessence Int* 1983 Dec; 14(12): 1245-8.
- M J Aguilar Cordero, E González Jiménez, A P García López, J Alvarez Ferré, C A Padilla López, R Guisado Barrilao y M Rizo Baeza. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutr Hosp*. 2011; 26(4): 899-903. doi:10.3305/nh.2011.26.4.5260.
- Ma B et al. "Dairy, magnesium and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association", *Am J Epidemiol* 2006, 164(5): 449-58.
- Ma Q. Transcriptional responses to oxidative stress: pathological and toxicological implications. *Pharmacol Ther* 2010; 125: 376-393.
- Ma RX, Liu LQ, Zhou LM. The influence of dong chong xia cao on the accumulation of cellular matrix in renal cortex of 5/6 nephrectomized mouse kidney [Dong chong xia cao dui 5/6 shen qie chu da shu shen zang pi zhi xi bao wai ji zhi ji ju de ying xiang]. *Zhongguo Laonianxue Zazhi [Chinese Journal of Gerontology]* 2008; 28(6): 542-4.
- Macaluso FS, Maida M, Minissale MG, Li Vigni T, Attardo S, Orlando E, Petta S. Metabolic factors and chronic hepatitis C: a complex interplay. *Biomed Res Int* 2013; 564645. doi:10.1155/2013/564645. Epub 2013 Jul 17.
- Mac Donald RS, Guo J, Copeland J, Browning JD, Slepser D, Rottinghaus GE, Berhow MA. Environmental influences on isoflavones and saponins in soybeans and their role in colon cancer. *J Nutr* 2005; 135(5): 1239-42.
- Macfarlane A, Macfarlane I. The Empire of Tea. The Overlook Press 2004; p. 32. ISBN 1-58567-493-1.
- Machmohon S, Peto R, Cutler J et al. "Blood pressure stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias". *Lancet* 1990; 335: 765-774.
- Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52: 827-33.
- Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; 276: G941-50.
- Mackowiak PA. "The normal Microbial flora." [La microflora normal]. *New England Journal of Medicine. (Estados Unidos)* 1982; 307(2): 83-93. doi:10.1056/NEJM198207083070203.
- MacMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
- Madsen T, Skou HA, Hansen VE, Fog L, Christensen JH, Toft E, Schmidt EB. C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1139-1142.
- Maestroni G. "Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer." *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 217-26. PMID 10721059.
- Magalhaes JG, Tattoli I, Girardin SE. The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Semin Immunol* 2007; 19: 106-15.
- Mahn K et al. Dietary soy isoflavone induced increases in antioxidant and eNOS gene expression lead to improved endothelial function and reduced blood pressure in vivo. *Faseb J* 2005; 19(12): 1755-7.
- Mahoney J E. Plant extracts in the medical management of benign prostatic hyperplasia: fact or fiction? *Can J Urol* 1995; 2: 125-9.
- Mai Hazekawa, Aiko Kataoka, Kazuhide Hayakawa, Michihiro Fujiwara. Neuroprotective Effect of Repeated Treatment with Hericium erinaceum in Mice Subjected to Middle Cerebral Artery Occlusion. *Journal of health science* 2010; 56(3): 296-303. doi:10.1248/jhs.56.296.

- Mai V, Draganov PV. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 81-5.
- Mai V, McCrary QM, Sinha R, Gleit M. Associations between dietary habits and body mass index with gut microbiota composition and fecal water genotoxicity: an observational study in African American and Caucasian American volunteers. *Nutr J* 2009; 8: 49.
- Maia L, de Mendonca A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol* 2002; 9: 377-382.
- Maiques A, Morales MM, Franch M, Alfonso MD, Moreno Manzanero P, García JM. "Cálculo de riesgo coronario de los pacientes incluidos en el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud". *Aten Primaria* 1995; 15: 86-92.
- Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85.
- Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 333-8.
- Makrides M, Neumann MA, Gibson RA. Effect of maternal docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on breast milk composition. *Europ Jnl of Clin Nut* 1996; 50: 352-357.
- Malin M, Verronen P, Korhonen H, Syvaöja EL, Salminen S, Mykkanen H, et al. Dietary therapy with *Lactobacillus GG*, bovine colostrum or bovine immune colostrum in patients with juvenile chronic arthritis: Evaluation of effect on gut defence mechanisms. *Inflammopharmacology* 1997; 5: 219-36.
- Malin M, Verronen P, Mykkanen H, Salminen S, Isolauri E. Increased bacterial urease activity in faeces in juvenile chronic arthritis: evidence of altered intestinal microflora? *Br J Rheumatol* 1996; 35: 689-94.
- Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. "One molecule, many derivatives: a never ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species?". *J. Pineal Res* 2007; 42 (1): 28-42. doi:10.1111/j.1600-079X.2006.00407.x. PMID 17198536.
- Mangels Reed, Messina Virginia, Messina Mark. "Chapter 7 Vitamins, Vitamin B₁₂" [Capítulo 7 Vitaminas-Vitamina B₁₂]. The dietitian's guide to vegetarian diets: issues and applications [La guía del dietista para dietas vegetarianas: temas y aplicaciones] (en inglés). Sudbury, Massachusetts, Estados Unidos(2011) p. 179. ISBN 9780763779764. OCLC 642278509.
- Manhem K et al. Social gradients in cardiovascular risk factors and symptoms of Swedish men and women: the Göteborg MONICA Study. *Journal of Cardiovascular Risk* 2000; 7: 259-318.
- Manley M, Epps RP, Husten C, Glynn T, Shopland D. Clinical interventions in tobacco control: a National Cancer Institute training program for physicians. *JAMA* 1991; 266: 3172-3.
- Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-Kappa B, activator protein-1 and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J Immunol* 2000; 164: 6509-19.
- Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002 Sep; 716-25.
- Manson JE, Willett WC, Stamper MJ. "Body Weight and mortality among women". *N Engl J Med* 1995; 333: 677-685.
- Manterola C, Garrido L, Acencio L. "Efectos del café sobre la motilidad esofágica". *Revista Chilena de Cirugía* 1997; 49(3): 249-255.
- Manton KG, Corder L, Stallard E. Chronic disability trends in elderly United States populations: 1982-1994. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; 94: 2593-2598.
- Mao T, Van De Wate J, Keen CL, Stern JS, Hackman R, Gershwin ME. Two mushrooms, *Grifola frondosa* and *Ganoderma lucidum*, can stimulate cytokine gene expression and proliferation in human T lymphocytes. *Int J Immunother* 1999; 15: 13-22.
- Mar Rodríguez M, Pérez D, Chaves FJ, Esteve E, Marín García P, Xifra G, Vendrell J, Jové M, Pamplona R, Ricart W, Portero Otín M, Chacón MR, Fernández Real JM. Obesity changes the human mycobiome. *Scientific Reports* 2015; 5: 14600.
- Marangos PJ, Paul SM, Parma AM, Goodwin FK, Syapin P, Skolnick P. Purinergic inhibition of diazepam binding to rat brain (in vitro). *Life Sci* 1979; 24: 851-857.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. "Metformin in non alcoholic steatohepatitis". *Lancet* 2001; 358(9285): 893-4. doi:10.1016/S0140-6736(01)06042-1. PMID 11567710.
- Marcos A, López Díaz Ufano M, Pascual Fuster V. ¿El consumo moderado de cerveza podría incluirse dentro de una alimentación saludable? *Medicina de Familia. Semergen*. Mayo de 2015. Vol. 41 Extraordinario.
- María Magdalena Fariás N, Catalina Silva B, Jaime Rozowski N. MICROBIOTA INTESTINAL: ROL EN OBESIDAD *Rev Chil Nutr* 2011 Junio; 38(2): 228-233.
- Markley HG. "Coenzyme Q10 and riboflavin: the mitochondrial connection". *Headache (Review)* (October 2012); 52 Suppl 2: 81-7. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02233.x. PMID 23030537.
- Marmstö K, Rosenlund H et al. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. *Am J Clin Nutr* 28 de octubre de 2009.
- Marrugat J, Elosua R, Martí H. "Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: Estimación de número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2002". *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(4): 331-346.
- Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 611-8.
- Marte A, Allen J, Rolv W, Lene L, Drevon C. Maternal consumption of coffee and caffeine-containing beverages and oral clefts: A population-based case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1216-22.
- Martens JH, Barg H, Warren M, Jahn D. "Microbial production of vitamin B₁₂". *Applied microbiology and biotechnology* 2002; 58(3): 275-285. doi:10.1007/s00253-001-0902-7.

- Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyrus D, Karakitsiou DE, Simancas-Racines D. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. 2013 Jan 31; 1: CD006612. doi:10.1002/14651858.CD006612.pub3.
- Martin LC. Tea: The Drink that Changed the World. Tuttle Publishing 2007; p. 8.
- Martin MA, Goya L, Ramos S. Potential for preventive effects of cocoa and cocoa polyphenols in cancer. Food and Chemical Toxicology 2013; 56: 336-351.
- Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Fernández Rodríguez JC, Maisonneuve P, Boyle P. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. Int J Cáncer 1994; 58: 774.
- Martin R, Carvalho-Tavares J, Ibeas E, Hernández M, Ruiz-Gutierrez V, Nieto ML. Acidic triterpenes compromise growth and survival of astrocytoma cell lines by regulating reactive oxygen species accumulation. Cancer Res 2007; 67: 3741-3751.
- Martín R, Ibeas E, Carvalho-Tavares J, Hernández M, Ruiz-Gutierrez V, Nieto ML. Natural triterpenic diols promote apoptosis in astrocytoma cells through ROS-mediated mitochondrial depolarization and JNK activation. PLoS One 2009; 4: e5975.
- Martin R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, et al. Human milk is a source of lactic bacteria for the infant gut. J Pediatr 2003; 143: 754-8.
- Martínez De Aragón MU, Llacer A. "Mortalidad en España 1997". Boletín Epidemiológico General 2000; 8: 253-269.
- Martínez-Flórez SJ, González-Gallego J M, Culebras y Tuñón MJ. "Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes". Nutr Hosp 2002; 17: 271-278.
- Martínez García C, Ortega RM. Alimentación durante la lactancia. Recuperar el peso, manteniendo una salud óptima y sin poner en peligro la lactancia. En Ortega R M, eds Nutrición en la población femenina. Desde la infancia a la edad adulta. Madrid, Ergón 2007; 81-92.
- Martínez González MA et al. Diet and atrial fibrillation. Extra Virgin Oil Consumption reduces risk of atrial fibrillation: The Predimed Trial. <http://circ.ahajournals.org/by guest on July 3, 2016>. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006921.
- Martínez González MA, MD; Connie Diekman, Ed. D, RD; Lesley Taylor M D. Breast Program, City of Hope, Duarte, Calif, Study. JAMA Internal Medicine, online, Sept 14, 2015.
- Martínez J, Gómez C, Aranceta J, Villarino A, Moreno P, Iglesias C, Arpe DC, Ortuño I, Pons P y Cáceres M. El pescado en la dieta. Colección Nutrición y Salud 2005; N° 6. Ed Comunidad de Madrid. Disponible en: http://www.nutricion.org/publicaciones/pdf/el_pescado.pdf.
- Martínez M, Vázquez E, Garda-Silva MT et al. Therapeutic effects of docosahexaenoic acid ethyl ester in patients with generalized peroxisomal disorders. Am J Clin Nutr 2000; 71: 376S-385S.
- Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G et al. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. Neurology 2000; 54(6): 1265-1272. (PubMed).
- Maskarinec G et al. Effects of a 2 year randomized soy intervention on sex hormone levels in postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(11.Pt1): 1736-44.
- Mastrangelo L, Cassidy A, Mulholland F, Wang W and Bao Y. Serotonin Receptors, Novel Targets of Sulfuraphane Identified by Proteomic Analysis in Caco-2 Cell. Cancer Res July 1, 2008; 68; 5487.
- Masuda T, Maekawa T, Hidaka K, Bando H, Takeda Y, Yamaguchi H. Chemical studies on antioxidant mechanism of curcumin: analysis of oxidative coupling products from curcumin and linoleate. J Agric Food Chem 2001; 49(5): 2539-47.
- Mata P. Fitosteroles. In Alimentación Funcional y Hábitos de Vida Cardiosaludables, Unilever Foods España, S.A., Barcelona 2008; 20-28.
- Mataix J, Sánchez, M. Adolescencia. En: Nutrición Humana. Barcelona 2007; 870-880.
- Matías Verdú FJ, Barbancho Cisneros F. El aceite de oliva en la alimentación mediterránea. Congreso de Cultura del Olivo. Instituto de Estudios Giennenses. Jaén 2007; 707-761.
- Matthew A Davis, DC, MPH, PhD; Julie PW Bynum, MD, MPH; Brenda E Sirovich, MD, MS. An Apple a Day Won't Keep the Doctor Away but Maybe the Pharmacist. JAMA Intern Med 2015; 175(5): 777-783. doi:10.1001/jamainternmed.2014.5466.
- Matuschek E, Svanberg U. "Oxidation of Polyphenols and the Effect on In vitro Iron Accessibility in a Model Food System", Journal of Food 2002; Science 67(1): 420-424.
- Maurice DC, Carmody R, Gootenberg D, Button J, Wolfe B, Ling A, Peter J. Turnbaugh diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature 2014; 505: 559.
- Maury E, Mattei A, Perozo K, Bravo A, Martínez E, Vizcarra M. Niveles Plasmáticos de Hierro, Cobre y Zinc en escolares Barí. Pediatr (Asunción) 2010; 37(2): 112-7.
- Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. J Hepatol 2008; 49: 821-30.
- Mayell M. Maitake extracts and their therapeutic potential a review. Alt Med Rev 2001; 6(1): 48-60.
- Mayer EA, Baldi JP. Can regulatory peptides be regarded as words of a biological language. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 1991; 261: G171-G184.
- Mayer EA. Clinical Perspectives: Irritable bowel syndrome. NEJM 2008; 358: 1692-9.
- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. Nat Rev Neurosci 2011; 12: 453-66.
- Mayer EA. La base biológica del cuerpo de la mente Interacciones El progreso en la investigación del cerebro, vol. 122, Amsterdam: Elsevier, 2000.
- Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. Cell 2005; 122: 107-118. doi:10.1016/j.cell.2005.05.007.
- McConnell AA, Eastwood MA, Mitchell WD. A comparison of methods of "measuring" fibre in vegetable material. J Sci Food Agric 1974; 25: 1457.
- McCords Joe M; Fridovich, Irwin. "Superoxide Dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein)". The Journal of Biological Chemistry 1969; 244(22): 6049-6065.

- McCullough ML, Robertson AS, Rodriguez C, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14(1): 1-12. (PubMed).
- McGee H. *On Food and Cooking: The Science and Lore of the Kitchen*. Scribner 2004; ISBN 0-684-80001-2.
- McGinn CJ, Shewach DS, Lawrence TS. Radiosensitizing nucleosides. *J Nat Cancer Inst* 1996; 88: 1193-203.
- McGovern T, McDevitt E, Wright IS. Theobromine sodium salicylate as a vasodilator. *J Clin Invest* 1936; 15: 11-16.
- McKay DL, PhD and Blumberg JB, PhD, FACNT. The Role of Tea in Human Health: An Update. *J Am Coll Nutr* February 2002; 21(1): 1-13.
- McKenna D, Jones K, Hughes K. *Reishi Botanical Medicines*. The Desk reference for Major Herbal Supplements, 2nd Ed.: The Haworth Herbal Press: New York, London, Oxford, 2002; 825-855.
- McMahon J, Ripley D. "Vitamin B12 absorption from eggs". *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. (Society for Experimental Biology and Medicine) 1975; 149(4): 987-990. PMID 1172618U.
- McMurtrey KD. Resveratrol in wine. *Wine Nutritional and Therapeutic Benefits* 1997; 661: 44-55.
- McNaughton SA, Marks GC. Development of a food composition database for the estimation of dietary intakes of glucosinolates, the biologically active constituents of cruciferous vegetables. *Br J Nutr* 2003 Sep; 90(3): 687-97.
- McQuillan BM, Hung J, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL. Antioxidant vitamins and the risk of carotid atherosclerosis. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment study (CUDAS). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7): 1788-1794. (PubMed).
- McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997; 387: 83-90. PMID 9139826.
- McPherson PS, Kim YK, Valdivia H, Knudson CM, Takekura H, Franzini Armstrong C, Coronado R, Campbell KP. The brain ryanodine receptor: A caffeine-sensitive calcium release channel. *Neuron* 1991; 7, 17-25.
- Medical News Today; Nicotine-Expelling Gum (Goma de mascar que elimina la nicotina); March 2005.
- Medscape 2014. Physician Lifestyle Report. <http://www.medscape.com/sites/public/lifestyle/2014>.
- Medzhitov R, Janeway Jr C. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-344.
- Megwalu UC, Finnell JE, Piccirillo. "The effects of melatonin on tinnitus and sleep". *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134 (2): 2103. doi:10.1016/j.otohns.2005.10.007. PMID 16455366.
- "Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine): Evidence". *Drugs and Supplements*. mayo clinic.com 2012-09-01.
- Meléndez-Martínez AJ, Vicario I, Heredia FJ. Pigmentos carotenoides: consideraciones estructurales y fisicoquímicas, *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 2007; 57: 2.
- Mendilaharsu M, de Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio J, Ronco A. Phytosterols and risk of lung cancer: A case control study in Uruguay. *Lung Cancer* 1998; 21: 37-45.
- Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 911-919.
- Mensink R P and Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990; 323: 439-45.
- Meredith IT, Yeung AC, Weidinger FF et al. Role of impaired endothelium dependent vasodilation in ischemic manifestations of coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: 56-66.
- Merino J, Masana L, Guijarro C, Ascaso R, Lagares M, Civeira F. Recommendations for clinical use of food enriched phytosterols/phytostanols handling hypercholesterolemia. *Europe PMC Junio* 2014; 26: 03. doi:10.1016/j.arteri.2014.03.001.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(1): 72-77. (PubMed).
- Meropi D Kontogianni, Antonis Vlassopoulos, Alexandra Gatzieva, Aliki-Eleni Farmaki, Stergios Katsiogiannis, Trichopoulos Demosthenes B. Panagiotakos, Nick Kalogeropoulos, Fotini N Skopouli. Flaxseed oil does not affect inflammatory markers and lipid profile compared to olive oil, in young, healthy, normal weight adults. Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece. Switch to Standard View Switch to Enhanced View May 2013; 62(5): 686-693.
- Merritt JC. Metabolic syndrome: soybean foods and serum lipids. *J Natl Med Assoc* 2004; 96(8): 1032-41.
- Mesías M, Morales FJ. Acrylamide in commercial potato crisps from Spanish market: Trends from 2004 to 2014 and assessment of the dietary exposure. *Food and Chemical Toxicology* 2015; (81): 104-110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.03.031>.
- Messina M, Gardner C, Barnes S. Gaining insight into the health effects of soy. *J Nutr* 2002; 132: 547S-551S.
- Messina M, Hughes C. Efficacy of soy foods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency. *J Med Food* 2003; 6(1): 1-11.
- Messina MJ. Emerging evidence of the role of soy in reducing prostate cancer risk. *Nutrition reviews* 2003; 61(4): 117-131.
- Messina MJ. Soy foods and soybean isoflavones and menopausal health. *Nutr Clin Care* 2002; 5(6): 272-82.
- Messina Virginia. M.P.H., R. The Vegetarian Resource Group. *Diabetes y Una Dieta Vegetariana*. <http://www.ivu.org/spanish/trans/vrg-diabetes.html>.
- Metchnikoff Elie. [https://en.m.wikipedia.org/wiki/Prebiotic_\(nutrition\)](https://en.m.wikipedia.org/wiki/Prebiotic_(nutrition)).
- Meurman JH, Anttila H, Korhonen A, Salminen S. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (ATCC 53103) on the growth of *Streptococcus sobrinus* in vitro. *Eur J Oral Sci* 1995; 103: 253-8.
- Meydani M. Antioxidants and cognitive function. *Nutr Rev* 2001; 59(8 Pt 2): S75-80; discussion S80-72.
- Meydani SN, Leka LS, Fine BC et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(7): 828-836. (PubMed).
- Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB et al. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997; 277(17): 1380-1386. (PubMed).

- Michaël Messaoudi et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition* 2011; 105: 755-764. doi:10.1017/S0007114510004319.
- Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Warensjö Lemming E, Melhus H, Byberg L. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies" *BMJ* 2014; Published 28 October 2014. *BMJ* 2014; 349: g6015.
- Michnna H. Tendon injuries induced by exercise and anabolic steroids in experimental mice. *Int Orthop* 1987; 11: 157-162.
- Mickleborough SL, Tecklenburg GS, Montgomery GS, Lindley MR. Eicosapentaenoic acid is more effective than docosahexaenoic acid in inhibiting proinflammatory mediator production and transcription from LPS-induced human asthmatic alveolar macrophage cells. *Clinical Nutrition* 2008; doi:10.1016/clinu.2008.10.012.
- Mie-Youn Choi, Sang-Sun Lim. The Effects of Hot Water Soluble Polysaccharides from *Lentinus edodes* on Lipid Metabolism in the Rats Fed Butter Yellow. Dept of Food Science and Nutrition, Pusan National University 2000; Pusan 609-735 (Korea Republic).
- Miksicek RJ. Estrogenic flavonoids: structural requirements for biological activity. *Proc Soc ExpBio Med* 1995; 201: 44-50.
- Milani C, López A, Cuervo S, Arboleya S, Duranti F, Turrone S, González A, Suarez M, Gueimonde M, Ventura B, Sánchez, Margolles A. Intestinal disbiosis associated with systemic Lupus Erythematosus. *MBio* 2013. doi:1128/mBio.01548-14.
- Miles PG, Shu-Ting CH. *Biología de las setas. Fundamentos básicos y acontecimientos actuales*. Hong Kong. World Scientific 1997; 133p.
- Miller et al. Metformina promueve la neurogénesis y la memoria espacial. <http://www.sld.cu/servicios/aldia/view-aldia.php?idn=23576>.
- Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142(1): 37-46. (PubMed).
- Mills PK, Lawrence Beeson W, Roland L Phillips and Fraser GE. Bladder Cancer in a Low Risk Population: Results from the Adventist Health Study. *Am J Epidemiol* 1991; 133(3): 230-239.
- Milte CM et al. Polyunsaturated fatty acids, cognition and literacy in children with ADHD with and without learning difficulties. *J Child Health Care* 2011; 15(4): 299-311.
- Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, Willett W. "Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects". *Journal of the American Medical Association* Scott JM. "Folate and vitamin B12". *Proc Nutr Soc* 1999; 2(58): 441-8. PMID 10466189.
- Mikhailidis DP JJ, Barradas MA, Green N, Dandona P. Effect of ethanol on vascular prostacyclin (prostaglandin I₂) synthesis, platelet aggregation, and platelet thromboxane release. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1495-8.
- Min YL, Yu Q, Xiao J. The effect of dong chong xia cao on the renal interstitial fibrosis rat model and its influence on TGF-1 and -SMA [Dong chong xia cao zai shen jian zhi xian wei hua da shu mo xing zhong de zuo yong ji qi dui TGF-1he-SMA de ying xiang]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Shenbing Zazhi* [Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology] 2008; 8(2): 92-3.
- Minerales y oligoelementos, para la Salud. Roediger Stefanie-Streubel. España: Edición Robinbook, S L, 1996.
- Minor RK, Joseph A Baur, Ana P Gomes, Theresa M Ward, Anna Csiszar, Evi M Mercken, Kotb Abdel Mohsen, Yu Kyong Shin, Carles Canto, Morten Scheibye-Knudsen, Melissa Krawczyk, Pablo M Irusta, Alejandro Martín-Montalvo, Basil P Hubbard, Yongqing Zhang; Elin Lehrmann, Alexa A White, Nathan L Price, William R Swindell, Kevin J Pearson, Kevin G Becker, Vilhelm A Bohr, Myriam Gorospe, Josephine M Egan; Mark I Talan, Johan Auwerx, Christoph H Westphal, James L Ellis, Zoltan Ungvari, George P Vlasuk, Peter J Elliott, David A Sinclair, Rafael De Cabo. SRT1720 improves survival and health span of obese mice. *Journal Scientific Reports* 2011; 70. doi:org/10.1038/srep00070.
- Miralles JM, De Leiva Hidalgo A. *Enfermedades del sistema endocrino y de la nutrición*. Universidad de Salamanca 2001; p. 371. ISBN 8478001131.
- Mischoulon D, Fava M. Docosahexaenoic acid and Omega-3 fatty acids in depression. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 785-794.
- Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-L methionine in the treatment of depression: a review of the evidence (PDF). *Am J Clin Nutr* 2006; 76(5): 1158S-61S. PMID 12420702.
- Mize C et al. Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *Journal of Lipid Research* 1990; 31: 1149-1172.
- Mize C et al. Lipoprotein-cholesterol responses in healthy infants fed defined diets from ages 1 to 12 months: comparison of diets predominant in oleic acid versus linoleic acid, with parallel observations in infants fed a human milk-based diet. *Journal of Lipid Research* 1995; 36: 1178-1187.
- Mizuno K et al. Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. *Nutrition* 2008 Apr; 24(4): 293-9.
- Mizuno M, Morimoto M, Minato K, Tsuchida H. Polysaccharides from *Agaricus blazei* Stimulate Lymphocyte T-Cell Subsets in Mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 1998; 62(3): 434-437.
- Mizuno T. Reishi, *Ganoderma lucidum* and *Ganoderma tsugae*: bioactive substances and medicinal effects. *Food Rev Int* 1995; 11(1): 151-166.
- Mizushima Y, Hanashima L, Yamaguchi T, Takemura M, Sugawara F, Saneyoshi M, Matsukage A, Yoshida S.; Sakagushi K A. mushroom fruiting body-inducing substance inhibits activities of replicative DNA polymerases. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249: 17-22.
- Moammir Aziz, Farrukh Afaq, Nihal Ahmad. Prevention of ultraviolet-B radiation damage by resveratrol in mouse skin is mediated via modulation in survivin. *Photochem Photobiol* 2005 Jan-Feb; 81(1): 25-31.

- Modified apple polysaccharide prevents against tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated colon cancer: role of galectin-3 and apoptosis in cancer prevention. *Eur J Nutr* 2012 Feb; 51(1): 107-17. doi:10.1007/s00394-011-0194-3. Epub 2011 Apr 24.
- Moertel CG, Ames MM, Kovach JS, Moyer TP, Rubin JR, Tinker JH. "A pharmacologic and toxicological study of amygdalin". *JAMA* 1981; 245(6): 591-4. doi:10.1001/jama.245.6.591. PMID 7005480.
- Moertel CG, Fleming TR, Rubin J et al. "A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer". *N Engl J Med* 1982; 306(4): 201-6. doi:10.1007/s00520-006-0168-9. PMID 7033783.
- Moghadasian M H. Pharmacological properties of plant sterols in vivo and in vitro observations. *Life Sci* 2000; 67: 605-15.
- Mok MH, Fricker AC, Weil A, Kew JN. Electrophysiological characterisation of the actions of kynurenic acid at ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology* 2009; 57: 242-249.
- Moldavan MG, Grodzinskaya AA, Wasser SP, Storozhu VM. Effects of higher basidiomycetes mushrooms on the hippocampal slices in rat. *Int. J. Med. Mushrooms* 1999; 1: 173-180.
- Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012; 55: 429-436.
- Monagas M, Andres-Lacueva C, Casas R, Urpí-Sardà M, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Regular consumption of cocoa powder with milk increases HDL cholesterol and reduces oxidized LDL levels in subjects at high-risk of cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 1046-1053.
- Moncada S, Bolanos JP. Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration. *J Neurochem* 2006; 97: 1676-1689.
- Moncalvo JM, Ryvarden L A. Nomenclatural study of the Ganodermataceae Donk; *Synopsis Fungorum* 11; Fungiflora: Oslo, Norway 1997; 114.
- Monge-Rojas R, Colón-Ramos U, Jacoby E, Mozaffarian D. Voluntary reduction of trans fatty acids in Latin America and the Caribbean: current situation. *Rev Panam Salud Publica* 2011; 29: 126-9.
- Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Is obesity replacing or adding to under nutrition? Evidence from different social classes of Brazil. *Public Health Nutrition* 2002; 5: 105-112.
- Montero R, Sánchez-Alcázar JA, Briones P et al. "Analysis of coenzyme Q₁₀ in muscle and fibroblasts for the diagnosis of CoQ₁₀ deficiency syndromes". *Clin Biochem* 2008; 41(9): 697-700. doi:10.1016/j.clinbiochem.2008.03.007. PMID 18387363.
- Montgomery P, Richardson AJ. Ácidos grasos omega 3 para el trastorno bipolar. *Cochrane*. Publicado: 21 enero 2009.
- Mora JR, Bono MR, Manjunath N et al. Selective imprinting of gut-homing T cells by Peyer's patch dendritic cells. *Nature* 2003; 424: 88-93.
- Morale Sarah E, Hoffman Dennis R et al. Duration of long-chain polyunsaturated fatty acids availability in the diet and visual acuity. *Early Human Development* 2005; 81: 197-203.
- Morales A, Soza M A. Complicaciones Neurológicas de la Enfermedad Celíaca Cuadernos de Neurología. XXXI: 2007. Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Morales P, Brignardello J, Gotteland M. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. *Rev Med Chil* 2010; 138: 1020-7.
- Morales S, Gomez-Cabello A, Gonzalez-Aguero A, Casajus JA, Ara I, Vicente-Rodriguez G. [Sedentarism and physical fitness in postmenopausal women]. *Nutr Hosp* 2013 Jul-Aug; 28(4): 1053-9. PMID 23889621.
- Moreiras O. Tablas de composición de alimentos. Pirámide. Madrid: UCM; 2011.
- Moreiras Tuni O, Varela Mosquera G. Consumo de alimentos en Galicia. La Dieta Atlántica. Fundación Española de la Nutrición 2004. Ruiz de las Heras A. Complejo Hospitalario de Navarra.
- Moreno JJ, Carbonell T, Sánchez T, Miret S, Mitjavila MT. Olive oil decreases both oxidative stress and the production of arachidonic acid metabolites by the prostaglandin G/H synthase pathway in rat macrophages. *Am J Clin Nutr* 2001; 131: 2145-3149.
- Moreno Villegas JM. Flora bacteriana intestinal. *An Pediatr. Monogr* 2006; 4(1): 12-9.
- Morgan SL, Baggott JE, Alarcon GS. "Methotrexate in rheumatoid arthritis: folate supplementation should always be given". *BioDrugs* 1997; 8(1): 164-175. Click here to request reprint from publisher.
- Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcon GS. "Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: Implications for cardiovascular disease prevention". *Journal of Rheumatology* 1998; 25(3): 441-6. PMID 9517760.
- Mori K, Obara Y, Hirota M, Azumi Y, Kinugasa S, Inatomi S, Nakahata N. Nerve growth factor-inducing activity of *Hericum erinaceus* in 1321N1 human astrocytoma cells. *Biol Pharm Bull* 2008; 31(9): 1727-1732.
- Morris M C, Evans D A, Bienias J L, Tangney C and Wilson R S. Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology* 2004; 62, 1573-1579. doi:10.1212/01.WNL.0000123250.82849.B6.
- Morris MC, Sacks F, Rosner B: Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523-533.
- Morrison LD, Smith DD, Kish SJ. "Brain S-adenosylmethionine levels are severely decreased in Alzheimer's disease". *J Neurochem* 1996; 67(3): 1328-31. PMID 8752143.
- Morros Sarda A, Martínez Díaz. El aceite de oliva desde el punto de vista médico. Ed. El Olivo SLL 2000. Composición del aceite de oliva. <http://es.wikipedia.org/wiki/Aceitedeoliva>.
- Mortensen SA, Leth A, Agner E, Rohde M. "Dose-related decrease of serum coenzyme Q₁₀ during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors". *Molecular aspects of medicine* 1997; 18 (Suppl): S137-44.
- Mosquera JD, Brec A J, Rumalle Gómara E, Gómez C, Márquez M, Sanz M. "Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en población adulta de Logroño, La Rioja". *Clin Invest Arterioscl* 2000; 12: 199-208.
- Mostofsky E, Rice, Levitan EB, Mittleman MA. El consumo habitual de café y el riesgo de insuficiencia cardíaca: Una dosis-respuesta metaanálisis *Circ del corazón* no 2012 Jul 1; 5(4): 401-5.

- Mott GE, Lewis DS, McGill HC. Deferred effects of preweaning nutrition on lipid metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1991; 623: 70-80.
- Moyer VA. US. Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013; 158: 691-6.
- Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, Stampfer MJ, Willett WC, Siscovick DS, Rimm EB. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; 111: 157-164.
- Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005; 112: 1945-1952.
- Mozaffarian D, Gottdiener JS, Siscovick DS. Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics. *Am J Cardiol* 2006; 97: 216-222.
- Mozaffarian D, Pasty BM, Rimm EB, Lemaitre R, Burke G, Lhyles M et al. Fish intake and risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 368-373.
- Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296: 1885-1899.
- MRSA (Infección áurea de estafilococo resistente a la Metilicina) <http://biblio.upmx.mx/Estudios/Documentos/adiccioncafeina024.asp>.
- Muccioli G et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol. Syst. Biol.* 2010; 6: 392.
- Mueller A, Raptis J, Rice PJ, Kalbfleisch JH, Stout RD, Ensley HE, Browder W, Williams DL. The influence of glucan polymer structure and solution conformation on binding to (1,3)-beta-D-glucan receptors in a human monocyte-like cell line. *Glycobiology* 2000; 10: 339-346.
- Munroe JA. Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome. *J Integrative Medicine* 2004; 8: 101-108.
- Mukamal S, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern med* 2006; 166: 2145-50.
- Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. "Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects". *Journal of the American Medical Association* 1988; 260(21): 3141-3145. PMID 3184392.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial research Group: "Multiple risk factor intervention trial. Risk Factor Changes and mortality results". *Jama* 1982; 248: 1.465-1.477.
- Munchener Medizinische Wochenschrift (Germany) 1997; 139/12: 34-37.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296(23): 2832-2838. (PubMed).
- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62(1): 60-65. (PubMed).
- Munro I C et al. Soy isoflavones: a safety review. *Nutrition Reviews* 2003; 61(1): 1-22.
- Muñoz-Arribas A, Vila-Maldonado S, Pedrero-Chamizo R, Espino L, Gusi N, Villa G, González-Gross M, Casajús JA, Ara I y Gómez-Cabello A. Grupo de Investigación GENU D Toledo. Universidad de Castilla La Mancha. España. Grupo de investigación ImFINE. Evolución de los niveles de condición física en población octogenaria y su relación con un estilo de vida sedentario. *Nutr Hosp* 2014; 29: 894-900.
- Muralidharan S, Ambade A, Fulham MA, Deshpande J, Catalano D, Mendrek P. *Immunol* 2014; 15, 193(4): 1965-1987.
- Murcia A, Jiménez A, Martínez Tomé M. "Vegetables antioxidant losses during industrial processing and refrigerated storage". *"Food Research Internacional"* 2009; 42(8): 1046-105.
- Murcia A, Ma Jiménez A, Martínez-Tomé M. Vegetables antioxidant losses during industrial processing and refrigerated storage" (Pérdida de antioxidantes en las verduras durante el proceso industrial y el refrigerado). *Food Research Internacional* 2009; 42(8): 1046-105.
- Murkies A., Wilcox G., Davis S.R. Clinical review 92, Phytoestrogens. *J Clin. Endocrinol. Metab* 1998; 83: 297-303.
- Murphy JM, Pagano ME, Nachmani J. The relationship of school breakfast to psychosocial and academic functioning: Cross-sectional and longitudinal observations in an inner-city school sample. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 899-907.
- Murray M T. A comprehensive review of Vitamin C. *American Journal of Natural Medicine* 1996; 3(6): 11.
- Murray PR, Rosenthal KS; Michael A. Pfaller MA. "Flora microbiana comensal y patógena en el ser humano". En Patrick R. Murray. *Microbiología Médica* 2009; 6 Ed (6a edición). España: Elsevier-Mosby. pp. 73-76. ISBN 978-84-8086-465-7.
- Must A et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 1350-1355.
- Must A, Lipman RD. Childhood energy intake and cancer mortality in adulthood. *Nutrition Reviews* 1999; 57: 21-24.
- Myron H Weinberger. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans, *Hypertension* 1996; 27: 481-490.
- Myzak MC, Karplus PA, Chung FL, et al. A novel mechanism of chemoprotection by sulforaphane: inhibition of histone deacetylase. *Cancer Res* 2004; 64: 5767-74.
- Nestler, JE Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. See comment in PubMed Commons below. *N Engl J Med* 1999 Apr 29; 340(17): 1314-20.
- Netsu S, Konno R, Odagiri K, Soma M, Fujiwara H, Suzuki M. Oral eicosapentaenoic acid supplementation as possible therapy for endometriosis. *Fertility and Senility* 2008 Oct 90; Suppl 2: 1496-1502.
- Nettleton JA. Omega 3 Fatty acids: Comparison of plant and seafood sources in human nutrition. *Journal of the American Dietetic Association. JAM DIET ASSOC* 1991; 91(3): 331-337.

- Neufingerl N, Zebregs YE, Schuring EA, Trautwein EA. Effect of cocoa and theobromine consumption on serum HDL-cholesterol concentrations: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1201-1209.
- Neumann MA, Gibson RA. Effect of maternal docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on breast milk composition. *Europ Jnl of Clin Nut* 1996; 50: 352-357.
- Neuringer M. Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results and implications. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 2565-2675.
- New SA et al. "Dietary influence on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health", *American J Clin Nutr* 2000; 71(1): 142-51.
- Newmark HL, Rao CV, Reddy BS. "Chemopreventive effect of squalene on colon cancer". *Carcinogenesis* 1998; 19: 287-90.
- Nicolás Olea. "Nos están envenenando con impunidad". *Discovery Salud. Sumario nº 172*, 2010DSALUD.COM.
- Nicoletti A, Pugliese P, Nicoletti G, et al. Voluptuary hábitos y subtipos clínicos de la enfermedad de Parkinson: estudio de casos y controles FRAGAMP *Mov Disorders* 2010 30 Oct; 25(14): 2387-94.
- Niemoller TD and Bazan NG. Docosahexaenoic acid Prostaglandins Lipid Mediators 2010; 91: 85-89.
- Niers Laetitia, Stasse-Wolthuis Marianne et al. Nutritional Support for the Infant's Immune System. *Nutrition Reviews* 2007; 65(8): 347-360.
- Nimptsch K, Rohrmann S, Kaaks R, Linseisen J. Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality: results from the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr* 2010 Mar 24.
- Nishida C, Uauy R. WHO Scientific Update on health consequences of Trans fatty acids: introduction. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S1-S4.
- Nishizawa K, Torii K, Kawasaki A. Antidepressant-like effect of *Cordyceps sinensis* in the mouse tail suspension test. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 1758-62.
- Nishizuka Y. "Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses" (abstract). *Faseb J* 1995; 9(7): 484-96. PMID 7737456.
- Niveles altos de un metabolito del colesterol, elevan el riesgo de un cáncer de mama. *Science* (2013) doi:10.1126/science. 1241908.
- Niwa Y, Sumi H, Kawahira K, Terashima T, Nakamura T, Akamatsu H: Protein Oxidative damage in the stratum corneum: evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan. *Br J Dermatol* 2003; 149: 248-54.
- Niyake Y et al. Soya isoflavones and prevalence of allergic rhinitis in Japanese women: the Osaka maternal and Child Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6): 1176-83.
- Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney J. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 79-86.
- Noakes et al. Augmentation des caroténoides alimentaires lors de la consommation de stérols ou stanols végétaux pour obtenir le maintien des taux de caroténoides. *Am J Clin Nutr* 2001.
- Noda-Shokkin. A preparation for kidney treatment possessing antiinflammatory activity, obtained from Basidiomycetes, e. g. *Lentinus*, *Pleurotus*, *Flammulina*, and *Tricholoma* 1988; Patent JPJ 61171428 (1986) JP 85-11888.
- Noguchi N, Niki E. *Free Radical Biology & Medicine* 2000; 28, 1538-1546.
- Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira Moriyama L et al. El meta-análisis de las características no motoras y factores de riesgo para la enfermedad de Parkinson temprana *Ann Neurol* 2012 Dec; 72(6): 893-901.
- Nozaki H, Itonori S, Sugita M, Nakamura K, Ohba K, Suzuki A, Kushi Y. Mushroom acidic glycosphingolipid induction of cytokine secretion from murine T cells and proliferation of NK1.1 alpha/beta TCR-double positive cells in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373(3): 435-9.
- Núñez-Córdoba J, Martínez González M A, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Beunza J J, y Alonso A. Consumo de alcohol Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet, the PREDIMED Study Investigators. *N Engl J Med*. 2013; doi:10.1056/NEJMoa1200303.
- Núñez-Córdoba J M, Martínez-González M A, Bes-Rastrollo J, Toledo E M, Beunza A y Alonso A. Consumo de alcohol e incidencia de hipertensión en una cohorte mediterránea: el estudio SUN. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(6): 633-41.
- Nutall SL, Martin U, Sinclair AJ, Kendall MJ. Glutathione: in sickness and in Health. *Lancet* 1998; 352: 645-646.
- Nutrient Data Products and Services, Nutrient Data: Reports by Single Nutrients. Retrieved on 2007-08-12.
- Nydahl M C, Gustafsson I B and Vessby B. "Lipid-lowering diets enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids but low in saturated fatty acids have similar effects on serum lipid concentrations in hyperlipidemic patients". *Am J Clin Nutr* 1994; 59,115-122.
- Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L et al. A placebo controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999; 134: 15-20.
- Ody P. Complete Guide to Medicinal Herbs. New York, NY: Dorling Kindersley Publishing 2000; p. 48. ISBN 0-7894-6785-2.
- Ogawara H. Use and specificity of genistein as inhibitors of protein-tyrosine kinase. *Methods Enzymol* 1991; 201: 362-70.
- Ohnaka K, Ikeda M, Maki T et al. Efectos del consumo de 16 semanas de café instantáneo cafeína y descafeinado en el metabolismo de la glucosa en un ensayo controlado aleatorio. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 207426.
- Ohsawa Y, Yucawa M et al. Studies on constituents of fruit body of *Polyporus Umbellatus* and their cytotoxic activity. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 1992; 40: 143-47.
- Ohtsuka et al. Polysaccharides having an anticarcinogenin effect and method of producing them from species of Basidiomycetes. *Citeseer* 1973. <https://chineseherbinfo.com/all-single-herbs-alphabetically/>.

- Ohshima M, Tanaka T, Ito T et al. "Antitumor agents 200. Cytotoxicity of naturally occurring resveratrol oligomers and their acetate derivatives". *Bioorg Med Chem Lett* 1999; 9: 3057-3060.
- Okasha M et al. Determinants of adolescent blood pressure: findings from the Glasgow University student cohort. *Journal of Human Hypertension* 2000; 14: 117-124.
- Okereke O I, Rosner B A, Kim D H, Kang J H, Cook N R, Manson J E et al. Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women. *Ann Neurol* 2012; 72: 124-134. doi:10.1002/ana.23593.
- Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, Hamalainen P, Ihantola-Vormisto A, Muurasniemi-Isoviita L et al. Prevention of travellers' diarrhea by *Lactobacillus GG*. *Ann Med* 1990; 22: 53-6.
- Okuyama Hirohmi, Ichikawa Yuko, Sun Yueji, Hamazaki Tomohito, Lands William EM. "ω3 fatty acids effectively prevent coronary heart disease and other late-onset diseases: the excessive linoleic acid syndrome". *World Review of Nutritional Dietetics (Karger)* 96 (Prevention of Coronary Heart Disease) 2007; 83-103. doi:10.1159/000097809. ISBN 3-8055-8179-3. PMID 17167282.
- Olaf Adam, Peter Schauder, Günter Ollenschläger: *Ernährungsmedizin: Prävention und Therapie* 2006; 3ª edición, Elsevier, Urban&FischerVerlag ISBN 978-3-437-22921-3, p. 463.
- Oleocantal. <http://wikipedia.org/wiki/oleocantal>.
- Oliveira PA, Arantes-Rodrigues R, Vasconcelos Nóbrega C. Animal models of urinary bladder cancer and their application to novel drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery* 2014; 9(5): 485-503. Online publication date: 1-May-2014. [Cross Ref].
- Olivia I Okereke MD SM, Bernard A Rosner PhD, Dae H Kim MD, Jae H Kang ScD, Nancy R Cook ScD, JoAnn E Manson MD DrPH, Julie E Buring ScD, Walter C Willett MD DrPH, Francine Grodstein ScD. Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women. *Annals of Neurology* 29 October 2012; 72(4): 627.
- O'Mahony CM, Clarke G, Gibney S, Dinan TG, Cryan JF. Strain differences in the neurochemical response to chronic restraint stress in the rat: Relevance to depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. November Journal 2010. doi:10.1016/j.pbb.2010.11.012.
- O'Malley D, Julio Pieper M, Gibney SM, Dinan TG, Cryan JF. Distinct alterations in colonic morphology and physiology in two rat models of enhanced stress-induced anxiety and depression-like behaviour *Stress: The International Journal on the Biology of Stress* 2010; 13, (2): 114-122.
- Omega 3 Fatty Acids and Saw Palmetto. *Letter. Prostate Forum. Solving the Puzzle* 2000; 5: 7.
- Omenn GS, Goodman GE et al, Effect a combination of beta-carotene and Vitamin A on Lung cancer and cardiovascular disease. *NEJM* 1996; 334: 1150-1155.
- OMS. Carcinogenicidad del consumo de carne roja y de la carne procesada. Octubre de 2015. <http://www.who.int/features/qa/cancer-red-meat/es/>.
- Onakpoya IJ, Posadzki PP, Watson LK et al. The efficacy of long-term conjugated linoleic acid (CLA) supplementation on body composition in overweight and obese individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr* 2012; 51(2): 127-34.
- Onat A, Uyarel H, Hergenç G, et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1055-1062.
- Ongrádi J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. *Immun* 2010; Ageing 7, 7.
- Ooi VEC, Liu F. Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide protein complexes. *Curro Med. Chem* 2000; 7: 715-729.
- Organización "Sustain. Reino Unido prohíbe la comida basura en televisión. <http://www.ecologiaverde.com/reino-unido-prohibe-la-comida-basura-en-televisión/> 11 mar. 2010.
- Orru M, Bakešová J, Brugarolas M, Quiroz C, Beaumont V, Goldberg SR, Lluís C, Cortés A, Franco R, Casadó V et al. Striatal pre and postsynaptic profile of adenosine A2A receptor antagonists. *PLoS One* 2011; 6, e16088.
- Ortega Carnicer J et al. Sobredosis de metformina secundaria a insuficiencia renal aguda: A propósito de 6 observaciones. *Med. Intensiva [online]* 2007; vol.31, n.9 [citado 2009-08-07], pp. 521-525. Disponible en: [2]. ISSN 0210-5691.
- Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(5): 1083-1087. (PubMed).
- Otles S, Cagindi O, Akcicek E. "Probiotics and health" (PDF). *Asian Pacific Journal of cancer prevention* 2003; 4(4): 369-372.
- Ou B, Hampsch-Woodill M, Prior R. "Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe". *J Agric Food Chem* 2001; 49(10): 4619-26. PMID 11599998.
- Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Würtele G, Spiegelharder B, Bartsch H. Olive oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol* 2000b; 1: 107-112.
- Owen RW, Haubner R, Würtele G, Hull We, Spiegelharder B, Bartsch H. Olives and Olive in cancer prevention. *European Journal of Cancer Prevention* 2004; 13: 319-326.
- Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelharder B, Bartsch H. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, sarcosinoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000a; 38: 647-659.
- Packer L, Cadenas E. "Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects". 2nd Edition 2011 USA; Taylor & Francis Group: 406.
- Packer L, Suzuki YJ. Vitamin E and alpha-lipoate: role in antioxidant recycling and activation of the NF-kappa B transcription factor. *Mol Aspects M* 1993; 14: 229-239.
- Packer L, Witt E, Tritschler H. Alpha-Lipoic Acid as a Biological Antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine* 1995; 19(2): 227-250.
- Pagano R, Negri E, Decarli A, La Vecchia C. Coffee drinking and prevalence of bronchial asthma. *FREE TO VIEW. Chest* 1988; 94(2): 386-389. doi:10.1378/chest.94.2.386.
- Página sobre el Cardo Mariano en U.S. Department of Health & Human Services, NCCAM.

- Paidós '84. T.1. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Editorial Bernard Krief. 1985.
- Palacios Gil Antuñano N, Montalvo Zenarruzabeitia Z, Ribas Camacho AM. Alimentación, Nutrición e Hidratación en el deporte. Editado por el Consejo Superior de Deportes con la Colaboración de Compañía de Servicios de Bebidas Refrescantes, S.L. (Coca-Cola España) Madrid, 663-09-051-X. Depósito Legal: M-14321-2009.
- Palatnik A, Frolov K, Fux M et al. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacology* 2001; 21: 335-339. <http://www.doctorsofusc.com/condition/document/124723>.
- Palazón J, Cusidó RM, Morales C. Metabolismo y significación biológica de los polifenoles del vino, Grupo de Biotecnología Vegetal, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona 2001, nº 9.
- Palmer C et al. Development of the human infant intestinal microbioma. *Plos Biol* 2007; 5(7): e177.
- Palombo P, Fabrizi G, et al. Beneficial Long-Term Effects of Combined Oral/Topical Antioxidant Treatment with the Carotenoids Lutein and Zeaxanthin on Human Skin: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Skin Pharmacol Physiol* 2007; 20: 199-21.
- Palou A, Oliver C, Pico, C. Los esteroles vegetales en la alimentación funcional. Alimentación, Nutrición y Salud 2007; 14(4): 102-110.
- Pan WH, Wang CY, Li LA, Kao LS, Yeh SH. No significant effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure and calcium metabolism in elderly Chinese. *Chin J Physiol* 1993; 36(2): 85-94. (PubMed).
- Pandha HS, Kirby, R.S. PC-SPES: phytotherapy for prostate cancer. *Lancet* 2002, 359: 2213-2215.
- Paolisso G, D'Amore A, Galzerano D, et al. Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16(11): 1433-1437. (PubMed).
- Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'Onofrio F. Pharmacologic doses of vitamin E improves insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 1993; 57(5): 650-656. (PubMed).
- Paolisso G, Di Maro G, Galzerano D, et al. Pharmacological doses of vitamin E and insulin action in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(6): 1291-1296. (PubMed).
- Paolisso G, Taglismonte MR, Barbieri M et al. Chronic vitamin E administration improves brachial reactivity and increases intracellular magnesium concentration in type II diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 109-115.
- Pappolla M, Bozner P, Soto C, Shao H, Robakis NK, Zagorski M, Frangione B, Ghiso J. "Inhibition of Alzheimer beta-fibrillogenesis by melatonin". *J Biol Chem* 1989; 273(13): 7185-8. doi:10.1074/jbc.273.13.7185. PMID 9516407.
- Pappolla MA, Sos M, Omar RA, Bick RJ, Hickson-Bick DL, Reiter RJ, Efthimiopoulos S, Robakis NK. "Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide". *J. Neurosci* 1997; 17(5): 1683-90. PMID 9030627.
- Paramo J, Orbe MJ et al. Papel de los antioxidantes en la prevención de enfermedad cardiovascular, *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 629-635.
- Park HS, Cho HY, Ha YL, Park JH. Dietary conjugated linoleic acid increases the mRNA ratio of Bax/Bcl-2 in the colonic mucosa of rats. *J Nutr Biochem* 2004; 15(4): 229-235.
- Park JH et al. Sulforaphane inhibits the Th2 immune response in ovalbumin-induced asthma. *BMB Rep* 2012; 45(5): 311-316.
- Park SK, Jung IC, Lee WK, Lee YS, Park HK, Go HJ, Kim K, Lim NK, Hong JT, Ly SY, Rho SS. "A combination of green tea extract and L-theanine improves memory and attention in subjects with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study". *Journal of Medicinal Food* 2011; 14(4): 334-343. doi:10.1089/jmf.2009.1374. PMID 21303262.
- Parks B et al. Genetic control of obesity and gut microbiota. *Cell Metabolism* 2013; 17: 141-152.
- Parvati Dadwal, Neemat Mahmud, Laleh Sinai, Ashkan Azimi, Michael Fatt, Fredric E Wondisford, Freda D Miller, Cindi M. Morshead. Activating Endogenous Neural Precursor Cells Using Metformin Leads to Neural Repair and Functional Recovery in a Model of Childhood Brain Injury. *Stem Cells Report* 2005; 5, (2): 166-173.
- Pasche B, Serhan CN et al. Is C-reactive protein an inflammation opsonin that signals colon cancer risk? *Jama* 2004; 291: 623-4.
- Pase MP, Scholey AB, Pipingas A, Kras M, Nolidin K, Gibbs A, Wesnes K, Stough C. Cocoa polyphenols enhance positive mood states but not cognitive performance: a randomized, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2013 May; 27(5): 451-8.
- Patel S, Goyal A. Recent developments in mushrooms as anti-cancer therapeutics: a review. *3 Biotech* 2012 Mar; 2(1): 1-15. Epub 2011 Nov 25.
- Patrick J D B, Johan H L. Plants Sterol and Sterolins: A Review of Their Immune-Modulating Properties. *Alternative Medicine Review* 1999; 4: 170-177.
- Patrick R Murray, Ken S Rosenthal, Michael A Pfaller. "Flora microbiana comensal y patógena en el ser humano". En Patrick R. Murray. Microbiología Médica 6 Ed (6a edición) 2009: España: Elsevier-Mosby. pp. 73-76. ISBN 978-84-8086-465-7.
- Paul K Crane MD, Rod Walker, Rebecca A Hubbard, Ge Li, David M Nathan, Hui Zheng, Sebastien Haneuse, Suzanne Craft, Thomas J Montine, Steven E Kahn, Wayne McCormick, Susan M McCurry, James D Bowen, and Eric B Larson. Glucose Levels and Risk of Dementia. *N Engl J Med* 2013; 369: 540-548 August 8, 2013 doi:10.1056/NEJMoa1215740.
- Paul P, Unnikrishnan MK, Nagappa AN. Phytochemicals as radio-protective agents-a review. *Indian J Nat Prod Res* 2011; 2: 137-150.
- Pauling Linus. How to Live Longer and Feel Better. W. H. Freeman and Company 1986. ISBN 0-380-70289-4.
- Paulis L, Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res* 2007; 56: 671-84.

- PCBs. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo de España: Ficha internacional de seguridad química del PCB (Aroclor 1254).
- Peiretti P G, Gai F. "Fatty acid and nutritive quality of chia (*Salvia hispanica* L) seeds and plant during growth.". *Animal Feed Science and Technology* (2/4)2009; 148: 267-275. doi:10.1016/j.anifeeds.2008.04.006. ISSN 0377-8401.
- Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1474-9.
- Pelligrino DA, Xu HL, Vetri F. Caffeine and the control of cerebral hemodynamics. *J. Alzheimer's Dis* 2010; 20: S51-S62.
- Pendleton M, Brown S, Thomas C, Odle B. Potential toxicity of caffeine when used as a dietary supplement for weight loss. *J Diet Suppl* 2012; 9: 293-298.
- Peng-Fei He, Liang He, An-Qiang Zhang, Xing-Li Wang, Liang Qu, Pei-Long Sun. Structure and chain conformation of a neutral polysaccharide from sclerotia of *Polyporus umbellatus*. *Carbohydrate Polymers* 2017; 155: 61-67. Online publication date: 1-Jan-2017. [CrossRef].
- Penny M, Kris-Etherton, PhD, RD; William S. Harris PhD; Lawrence J. Appel, MD, MPH. Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease for the Nutrition Committee. *Circulation* 2002; 106: 2747-2757.
- Pereira CF, de Oliveira CR. "Oxidative glutamate toxicity involves mitochondrial dysfunction and perturbation of intracellular Ca²⁺ homeostasis". *Neuroscience Research* 2000; 37(3): 227-36. doi:10.1016/S0168-0102(00)00124-3. PMID 10940457.
- Pereira M, Rodrigues E, Paula A, Regina L, Mantovani MS. Cytotoxicity, genotoxicity and antimutagenicity of hexane extracts of *Agaricus blazei* determined in vitro by the comet assay and CHO/HGPRT gene mutation assay. *Toxicology in Vitro* 2005 July; 19(4): 533-9. doi:10.1016/j.tiv.2004.12.005. Source: PubMed.
- Pérez Bermúdez B M, Aranda Vizcaíno A, Rodríguez de Cía J, Corvalán Prano C, Fernández Felipe C. Prevalencia de hipovitaminosis D en población trabajadora sanitaria 2012.
- Pérez-Cruz E, Asbun-Bojalil J, Reyes-Marín A, Rodríguez-Wong U, Jannet Ruiz-Pérez N, Sánchez-Navarrete J, Montes-Vera MDR, Jorge Cruz-Rico J. Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en pacientes con cáncer. *Rev Hosp Jua Mex* 2013; 80(1): 20-27.
- Pérez G, Pena A, Sala J, Roset PN, Masia R, Marrugat J and the Regicor Investigators: "Acute Myocardial infarction care fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Girona, Spain". *Int J Epidemiol* 1998; 27: 599-604.
- Pérez Gil Jesús. El sistema surfactante pulmonar. *Revista Investigación y Ciencia*, febrero 2010.
- Perez-Jimenez E, Espino A., López-Segura F et al. Lipoprotein-concentrations in normolipidemic males consuming oleic acid-rich diets from two different sources: olive oil and oleic acid-rich sunflower oil. *Am. J. Clin. Nutr* 1995; 62,769-775.
- Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, Bonanome A, Colomer R, Corella-Piquer D, Covas I, Chamorro-Quirós J, Escrich E, Gaforio JJ, Garcia Luna PP, Hidalgo L, Kafatos A, Kris-Etherton PM, Lairon D, Lamuela-Raventós R, López-Miranda J, López-Segura F, Martínez-González MA, Mata P, Mataix J, Ordovas J, Osada J, Pacheco-Reyes R, Perucho M, Pineda-Priego M, Quiles JL, Ramirez-Tortosa MC, Ruiz-Gutierrez V, Sánchez-Rovira P, Solfrizzi V, Soriguer-Escofet F, de la Torre-Fornell R, Trichopoulos A, Villalba-Montoro JM, Villar-Ortiz JR, Visioli F. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest* 2005; Jul; 35(7): 421-4.
- Pérez Jiménez F et al. Commentary International conference on the healthy effect of virgin olive oil. Coordinator: F Perez-Jimenez. Consensus report, Jaen (Spain) 2004. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(7): 421- 424.
- Pérez-Jiménez F, Lista JD, Pérez-Martínez P, López-Segura F, Fuentes F, Cortes B, Lazano A, López-Miranda J. Olive oil and haemostasis: a review on its healthy effects. *Public Health Nutr* 2006; 9: 1083-1088.
- Perez-Jimenez F, Mata P, López-Miranda J. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis* 2002; 163: 385-98.
- Pérez-Segura P. "Hábitos de vida saludables, género y cáncer". *Arbor* 2015; 191(773): a232. doi:http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3002.
- Perona JS, Cabello-Moruno R, Ruiz-Gutierrez V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 429-445.
- Perreti M, Chiang N, La M et al. Endogenous lipid and peptide derived antiinflammatory pathways generated with glucocorticoid and aspirin treatment activate the lipoxin A84) receptor. *Nat Med* 2002; 8: 1296-302.
- Persky VW et al. Effect of soy protein on endogenous hormones in post-menopausal women. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 143-53.
- Peter Mathes. *Ratgeber Herzinfarkt* 2006; 5ª edición, Springer, ISBN 978-3-7985-1569-7, p. 37.
- Peters U, Chatterjee N et al. Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(12): 1267-1274. (PubMed).
- Petersen PE et al. Dental caries and dental health behaviour situation among 6- and 12-year- old urban schoolchildren in Madagascar. *African Dental Journal* 1991; 5: 1-7.
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352(23): 2379-2388. (PubMed).
- Petinato AA. Effects of Nutrition, Puberty, and Gender on Bone Ultrasound Measurements in Adolescents and Young Adults. *J Adolescent Health* 2006; 39: 828-834.
- Petroni A, Blasevich, M, Salami M et al. Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oi. *Thromb Res* 1995; 15,151-160.

- Pezet R, Gindro K, Viret O, Spring JL. "Glycosylation and oxidative dimerization of resveratrol are respectively associated to sensitivity and resistance of grapevine cultivars to downy mildew". *Physiological and Molecular Plant Pathology* 2004; 65.
- Pfeifer BL, Pirani JF, Hamann SR, Klippel KF. PC-SPES, a dietary supplement for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2000; 85: 481-485.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1633-1637. (PubMed).
- Pham NA, Jacobberger JW, Schimmer AD et al. The dietary isothiocyanate sulforaphane targets pathways of apoptosis, cell cycle arrest, and oxidative stress in human pancreatic cancer cells and inhibits tumor growth in severe combined immunodeficient mice. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 1239-48.
- Philip P et al. The effects of coffee and napping on nighttime highway driving: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016; 144: 785-91.
- Phillips KM, Ruggio DM, Exler J, Patterson KY. Sterol composition of shellfish species commonly consumed in the United States. *Food Nutr Res* 2012; 56: 18931.
- Picard H. Utilización terapéutica de los oligoelementos. Malaga: Sirio; 1995.
- Pietrzik Klaus, Lynn Bailey, Barry Shane. "Folic Acid and L-5-Methyltetrahydrofolate Comparison of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics". *Clinical Pharmacokinetics* 2010; 49(8): 535-548. doi:10.2165/11532990-000000000-00000. PMID 20608755.
- Piirainen L, Haahtela S, Helin T, Korpela R, Haahtela T, Vaarala O. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on rBet v1 and rMal d1 specific IgA in the saliva of patients with birch pollen allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 338-42.
- Pina DI, Ferreira SR, Vernetta AT, Cantón OS, Smith MM, Tizziano LG, Albert EH. Optimización de la función intestinal en pacientes con fibrosis quística mediante la administración de probióticos. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69: 501-5.
- Pinsornsak P, Niempoo S. The efficacy of Curcuma Longa L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. *J Med Assoc Thai* 2012 Jan; 95 Suppl 1: S51-8.
- Pirodda A, Raimondi MC, Ferri GG. "Exploring the reasons why melatonin can improve tinnitus". *Med Hypotheses* 2010; 75 (2): 190-1. doi:10.1016/j.mehy.2010.02.018. PMID 20207491.
- Pisani P et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
- Pita Rodríguez Gisela. "Ácido fólico y vitamina B₁₂ en la nutrición humana". Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia (La Habana, Cuba: Ciencias Médicas. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, Ministerio de Salud Pública) 1998; 12(2): 107-119. ISSN 1561-2996. OCLC 54623324.
- Pitt J, Roth W, Lacor P, Blankenship M, Velasco P, De Felice F, Breslin PA, Klein WL. Alzheimer's-associated A-beta oligomers show altered structure, immunoreactivity and synaptotoxicity with low doses of Oleocanthal. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 240: 189-197.
- Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: Mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005; 96: 15D-22D.
- Plat J, Mensink RP. Plant stanol esters lower serum triacylglycerol concentrations via a reduced hepatic VLDL-1 production. *Lipids* 2009; 44: 1149-53.
- Plaza Pérez I, Villar Alvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez, F, Márquez Galán A, Rabkin S W, Chen Y, Leiter L, Liu L, Reeder BA. Risk factor correlates of body mass index. Canadian Heart Health Survey Research Group". *CMAJ* 1997; 157(1): 526-531.
- Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe Hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(12): 1463-1470. (PubMed).
- Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitanen M, Tiittanen M, Vaarala O, et al. *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN- gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 131-6.
- Polyporus. Antienviejecimiento: http://spanish.everychina.com/f-z52d92a2/p-98040820-chinese_herbal_medicine_polyporus_umbellatus_for_anti_aging.html.
- Pottala JV, Garg S, Cohen BE, Whooley MA, Harris WS. Blood Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Predict All-Cause Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease – The Heart and Soul Study. *Circulation, Cardiovascular Quality and Outcomes* 2010; 3: 406-412.
- Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in post-menopausal women. *Am. J. Clin Nutr* 1998; 68: 1375S-1379S.
- Potter SM. Soya protein and cardiovascular disease: the impact of bioactive components in soy. *Nutr Reviews* 1998; 56(8): 231-235.
- Pownall HJ. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral compositions of high-density and low- density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999; 143: 285-97.
- Prada, J. L. "Efectos de dos dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados de diferente origen sobre la composición en ácidos grasos de ésteres de colesterol y fosfolípidos de las lipoproteínas de baja densidad". Tesis Doctoral. Córdoba.
- Pradeep J Nathan, Kristy Lu M. Gray and C. Oliver. "The Neuropharmacology of L-Theanine(N-Ethyl-L-Glutamine) A Possible Neuroprotective and Cognitive Enhancing Agent". *Journal of Herbal Pharmacotherapy* 2006; 6(2): 21-30. doi:10.1080/J157v06n02_02.
- Prakash S et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Bio- logics: Targets and Therapy* 2011: 571-86.
- Pramil NS, Kristen NA, Orlich MJ, Wesley J, Purty A, Jayakaran SJ, Rajarsm S and Sabaté J. Global epidemiology of obesity, vegetarian dietary patterns, and non-communicable disease in Asian Indians. First published May 21, 2014, doi:10.3945/ajcn.113.071571. *Am J Clin Nutr* July 2014; 100. Supplement 1 359S-364S.

- Prestia D, Colicchio S, Perugi G. "A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation". *Curr Neuropharmacol* 2010; 8(3): 287-304. doi:10.2174/157015910792246227. PMC 3001221. PMID 2010; 21358978.
- Principales Causas de Mortalidad en España. Centro Nacional de Epidemiología 1988.-Pringsheim T, Davenport W, Mackie G et al. "Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis". *Can J Neurol Sci* (March 2012); 39(2 Suppl 2): S1-S9. PMID 22683887.
- Prior R, Wu X, Schaich K. "Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements". *J Agric Food Chem* 2005; 53(10): 4290-302. PMID 15884874.
- Priya DK, Gayathri R, Gunassekaran GR, Murugan S and Sakthisekaran D. Inhibitory Effect of Sulforaphane against Benzo(a)pyrene Induced Lung Cancer by Modulation of Biochemical Signatures in Female Swiss Albino Mice. *Asian Journal of Biochemistry* 2011; 6: 395-405.
- "Probiotics" [Probióticos] (HTML). "Página oficial de la FAO". ESTUDIO FAO ALIMENTACION Y NUTRICION (2006). <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512s/a0512s00.pdf>.
- Profilaxis del cáncer. Sociedad Española de Oncología (SEOM).
- Programa nacional de almuerzos escolares, Programa de desayunos escolares, Comida estival y Programa de atención alimentaria para niños y adultos. Registro Federal 2000, 7 CFR partes 210, 215, 220, 225, 226: 12429-12442.
- "Properly Timed Light, Melatonin Lift Winter Depression By Syncing Rhythms". National Institute of Mental Health. 2006-05-01. Retrieved 2011-08-17.
- Proyecto Predimed (Prevención con Dieta Mediterránea). Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CiberObn), dependiente del Instituto de Salud Carlos III. Predimed, realizado entre 2003 y 2011.
- Qiaoxia Zhang, Jianyong Wu, Zongding Hu, Duan Li. Induction of HL-60 apoptosis by ethyl acetate extract of *Cordyceps sinensis* fungal mycelium. *Life Sciences* 2004; 75(24-29): 2911-2919.
- Qin J A. metagenome wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60.
- Qin J et al. MetaHIT Consortium. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59-65.
- Qin J, Li Y, Cai Z et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60.
- Quak SH, Tan SP. Use of soy-protein formulas and soy food for feeding infants and children in Asia. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(6): 1444S-1446S.
- Queipo Ortuño MI, Boto Ordóñez M, Mora Murri, Gómez Postigo M, Estruch R, Cardona Díaz F, Andrés Lacueva C and Tinahones FJ. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2012; doi:10.3945/ajcn.111.027847 ajcn.027847.
- Rahar S, Swami G, Nagpal N, Nagpal MA, Singh GS. Preparation, characterization, and biological properties of β glucans. *J Adv Pharm Technol Res* 2011 Apr; 2(2): 94-103.
- Rainer J Klement and Ulrike Kämmerer. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8: 75.
- Rajaratnam S, Bano Z. Pleurotus mushrooms. Parte 1 A: Morfology, life cycle, taxonomy, breeding and cultivation. *CRR Critical Reviews in Food Science* 1987; 26: 157-223.
- Ramirez Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr* 2009; 101: 541-550.
- Ranhein T, Halvorsen B. Coffee consumption and human health beneficial or detrimental? Mechanisms for effects of coffee consumption on different risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 274-84.
- Ranich T, Bhatena SJ, Velasquez MT. Protective effects of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J Ren Nutr* 2001; 11(4): 183-93.
- Rao A, Balachandran B. "Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases". *Nutr Neurosci* 2002; 5(5): 291-309. PMID 12385592.
- Rao CV, Newmark HL, Reddy BS. "Chemopreventive effect of squalene on colon cancer". *Carcinogenesis* 1998; 19: 287-90.
- Rao SS, Najam R, Hernández AG. Libro Blanco de los Omega-3 (eBook online). *Acidos Grasos Omega-3 y salud*. Panamericana 2014. Edición: 2ª EAN: 9788498357486.
- Raoult D. Probiotics and obesity: a link? *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(9): 616.
- Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S et al. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349(9067): 1715-1720. (PubMed).
- Raúl de la Puente. Metagenómica. Esa valiosa desconocida. *Journal of Feelsynapsis (JoF)*. ISSN 2254-3651. 2013; (12): 60-65.
- Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 119-21.
- Rautiainen S, Akesson A et al. Multivitamin use and the risk of myocardial infarction: a population-based cohort of Swedish women. *Am J Clin Nutr*. 22 de septiembre de 2010.
- Ravelli AC et al. Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Archives of Disease in Childhood* 2000; 82: 248-252.
- Ray Sahelian MD. "SAM-e supplement benefits for depression and side effects by Ray Sahelian MD, mood, liver, and arthritis, dosage 100 mg, 200 mg". 5 de mayo de 2009.
- Ray Sahelian MD. Fenugreek seed extract for Polycystic Ovary Syndrome. *Natural Healing Secrets Newsletter* by Dr. Ray Sahelian MD 2016; vol. 13. Issue 9.
- Rayo Llerena I, Marín Huerta E. Vino y corazón. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 435-49.
- Rayssiguier Y et al. "Inflammatory response in magnesium deficiency", *Advances in Magnesium Research*, 1: Magnesium in Cardiology, Smetana R. ed., John Libbey and Co, London 1995, 415-416.

- Real Decreto 1669/2009, de 6 de noviembre, por el que se modifica la norma de etiquetado sobre propiedades nutritivas de los productos alimenticios, aprobada por el Real Decreto 930/1992, de 17 de julio.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
- Reaven PD, Herold DA, Barnett J, Edelman S. Effects of Vitamin E on susceptibility of low density lipoprotein and low-density lipoprotein subfractions to oxidation and on protein glycation in NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18(6): 807-816. (PubMed).
- Rechner AR, Kuhnle G, Bremmer P, Hubbard GP, Moore KP, Rice Evans CA. The metabolic fate of dietary polyphenols in humans. *Free Rad Biol Med* 2002; 33: 220-35.
- Redovniković IR, Delonga K, Mazor S, Dragović Uzelac V, Caric M, Vorkapic Furac J. Polyphenolic content and composition, and antioxidative activity of different cocoa liquors. *Czech J Food Sci* 2009; 27, 330-337.
- Reiser RB et al. Studies on a possible function for cholesterol in milk. *Nutrition Reports International* 1979; 19: 835-849.
- Reisman J, Schachter HM and Blackman J. Treating asthma with omega 3 fatty acid: whwer is the evidence? A systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6: 26.
- Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Korkmaz A, Fuentes-Broto L, Hardman WE, Rosales-Corral SA, Qi W. A walnut-enriched diet reduces the growth of LNCaP human prostate cancer xenografts in nude mice. *Cancer Invest* 2013 Jul; 31(6): 365-73. doi:10.3109/07357907.2013.800095. Epub 2013 Jun 11.
- Reiter RJ, Tan DX. "Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart." *Cardiovasc Res* 2003; 58(1): 10-9. doi:10.1016/S0008-6363(02)00827-1. PMID 12667942.
- Relación de los alimentos basura con el incremento de enfermedades mentales, como depresión, esquizofrenia, Alzheimer y déficit de atención. (Salud, ABC, 21-01-2006).
- Relativo a la ansiedad. (Applied Psychophysiology& Biofeedback; 2012; 26(2).
- Relman D A. "Learning about who we are". *Nature* 486: 194-195. Junio de 2012.
- Ren MQ, Kuhn G, Wegner J, Chen J. Isoflavones with multi-biological and clinical properties. *Eur J Nutr* 2001 Aug; 40(4): 135-46.
- Rena G, Ewan R, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetología* 2013; 56: 1898-1906.
- Renaud S, De Lorgeril M. Wine, alcohol. French paradox for coronary. *Hearth disease* 1992; 339: 1523-5.
- Rénaud SC, Guéguen R, Schenker J and d'Houtaud A. "Alcohol and mortality in middle-aged men from Eastern France". *Epidemiology* 1998; 9: 184-188.
- Report of the British Nutrition Foundation's Task Force. Unsaturated fatty acids: Nutritional and physiological significance. Chapman & Hall. Londres, 1992.
- Requena I. La Gimnasia de la Eterna Juventud. Guía fácil de Qi Gong. Rubin Boock. Barcelona 1996.
- Requena I. "Qi Gong". Gimnasia China. Los Libros de la Liebre de Marzo, Barcelona 1993.
- Reunanen A, Heliovaara M, Aho K. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 360: 1477-8.
- Reyes C Macedo y Ramírez Jorge F. Vélez-Ruiz. Physicochemical and Flow Properties of a Seated Yogurt Enriched with Microcapsules containing Omega 3 Fatty Acids. *Inf Technol* 2015; 26: 5. La Serena 2015. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642015000500012>.
- Reyes Caorsi Walter. Tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular: Realidad y perspectivas. *Revista Uruguaya de Cardiología*. Diciembre 2009; Vol 24, nº 3, Montevideo.
- Reynolds CA, Gatz M, Prince J A, Berg S and Pedersen N L. Serum lipid levels and cognitive change in late life. *J AM Geriatr Soc* 2010; 58, 501-509. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02739.x.
- Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathia B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Jama* 2003; 289: 579-88.
- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306-14.
- Rich-Edwards JW et al. Birth weight and the risk of type II diabetes mellitus in adult women. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130: 278-284.
- Richard A et al. Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology 2006; 2º Edición, Editorial. Lippincott Williams & Wilkins 2006; ISBN 0781782155 ISBN 9780781782159.
- Richardson AJ, Calvin CM, Clisby C et al. Fatty acid deficiency signs predict the severity of reading and related difficulties in dyslexic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63(1-2): 69-74.
- Richardson T, Baker J, Thomas PW, Meckes C, Rozkovec A D, Kerr. Ensayo de control aleatorio que investiga la influencia de café en la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con elevación del segmento ST infarto de miocardio QJM 2009 Aug; 102(8): 555-61.
- Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Glynn RJ, Henkens CH. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *Jama* 1994; 272: 929-33.
- Riedl MA, Saxon A, Díaz Sánchez D. Oral sulforaphane increases Phase II antioxidant enzymes in the human upper airway. *Clinical Immunology* March 2009; 130(3): 244-251.
- Rietveld A, Wiseman S. Antioxidant effects of tea: evidence from human clinical trials. *J Nutr* 2003; 133(10): 3285S-3292S. PMID 14519827.
- Rigotti A. "Absorption, transport, and tissue delivery of vitamin E". *Mol. Aspects Med* 2007; 28(5-6): 423-36. doi:10.1016/j.mam.2007.01.002. PMID 17320165.
- Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC et al. Prospective Study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991, 338, 464-468.
- Ritz SA, Wan J, Díaz Sánchez D. Sulphoraphane-estimated fase II enzyme induction inhibits cytokine production by airway epithelial cells stimulated with diesel extract. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292(1): L33-9.
- Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328(20): 1450-1456. (PubMed).

- Riobó P, Bretón I, en nombre de la Federación Española de Sociedades Científicas de Alimentación, Nutrición y Dietética (FESNAD) Ingesta de grasas *trans*; situación en España. Intake of trans fats; situation in Spain Nutr Hosp 2014; 2(4). <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.29.4.7337>.
- Riobó Serván P, eds. Mujer adulta y menopausia. En Ortega R M, eds Nutrición en la población femenina. Desde la infancia a la edad adulta., Madrid. Ergón 2007; 93-100.
- Ríos Cañavete JL. Ganoderma Lucidum, un hongo con propiedades inmunoestimulantes. Revista Fitoterapia 2008; 8: 2.
- Ristic V and Ristic G. Role and importance of dietary polyunsaturated fatty acids in the prevention and therapy of atherosclerosis. Med Pregl 2003; 56(1-2): 50-3.
- Ritz SA, Wan J, Diaz-Sánchez D. Sulphane-stimulated phase II enzyme induction inhibits cytokine production by airway epithelial cells stimulated with diesel extract. AM J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 292(1): L33-9.
- Rob Urgert et al. "Levels of the Cholesterol-Elevating Diterpenes Cafestol and Kahweol in Various Coffee Brews". J Agric Food Chem 1995; 43(8): 2167-2172. doi:10.1021/jf00056a039.
- Robards K, Kerr A, Patsalides E. "Rancidity and its measurement in edible oils and snack foods. A review". Analyst 1988; 113(2): 213-24. PMID.
- Roberfroid M B. Concepts and strategy of functional food science: the European perspective. Am J Clin Nutr 2000; 71(suppl): 1660S-4S.
- Robert Clarke et al. "Folate, Vitamin B12, and Serum Total Homocysteine Levels in Confirmed Alzheimer Disease". Arch Neurol 1998; 55(11): 1449-1455. doi:10.1001/archneur.55.11.1449.
- Robert A Kazmierczak, Bettina Gentry, Tyler Mumm, Heide Schatten, Abraham Eisenstark. Salmonella Bacterial Monotherapy Reduces Autochthonous Prostate Tumor Burden in the TRAMP Mouse Model. PLOS ONE, 2016; 11(8): e0160926 doi:10.1371/journal.pone.0160926.
- Roberts SB. Prevention of hypertension in adulthood by breastfeeding? Lancet 2001; 357: 406-407.
- Robertson et al. Reduced GABAergic Action in the Autistic Brain. Current Biology 2015; doi:10.1016/j.cub.2015.11.019.
- Robledo Teresa, de la Agencia de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Comer tres piezas de fruta diaria y mantener el peso ayuda a sentirse más saludable de mayor. Newslwttter Elsevier. JANO.es.28 de Mayo de 2013.
- Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. British Journal of Nutrition 2013; 109: S21-S26.
- Roc Ordman. "The Scientific Basis of the Vitamin C Dosage Of Nutrition Investigator". Beloit College. Archivado desde el original el 22 de noviembre de 2015.
- Rodizo MR, Mendoza MC. Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr 16S: fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica. Enferm Infecc. Microbiol Clin 2004; 22(4): 238-45.
- Rodrigo L. Calcoprotectina fecal. Rev Esp Enferm Dig 2007; 99: 12. Madrid.
- Rodríguez-Amaya D. "Food carotenoids: analysis, composition and alterations during storage and processing of foods". Forum Nutr 56: 35-7. PMID 15806788.
- Rodríguez G, Sarria A, Moreno LA, Fleta J, Bueno M. Nuevos métodos para la evaluación del estado nutricional del niño y adolescente. Nutr Clin 2000; 20: 912.
- Rodríguez JM, Jiménez E, Merino V, Maldonado A, Marín ML, Fernández L, Martín R. "Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas" (PDF). Acta Pediatr Esp 2008; 66(2): 77-82.
- Rodríguez-Rodríguez R, Herrera MD, Perona SJ, Ruiz-Gutiérrez V. Potential vasorelaxant effects of oleanolic acid and erythrodilol, two triterpenoids contained in "orujo" olive oil, on rat aorta. Br J Nutr 2004; 92: 635-42.
- Rogler Gerhard MA et al. tabaco, weight gain, microbiota. Plos One 2011 March.
- Romeo J, Gonzalez-Gross M, Warnberg J, et al. Effects of moderate beer consumption on blood lipid profile in healthy Spanish adults. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2008; 18: 365-72.
- Romeo J, González-Gross M, Wärnberg J, Diaz LE, Marcos A. Effects of moderate beer consumption on blood lipid profile in healthy Spanish adults. Nutr Metab Cardio Dis 2008; 18: 365-72.
- Romina Di Giuseppe, Augusto Di Castelnuovo, Floriana Centritto, Francesco Zito, Amalia De Curtis, Simona Costanzo, Branislav Vohnout, Sabina Sieri, Vittorio Krogh, Maria Benedetta Donati, Giovanni De Gaetano, Licia Lacoviello. Regular consumption of dark chocolate is associated with low serum concentrations of C-reactive protein in a healthy Italian population. The Journal of nutrition, 2008; 138(10): 1939-45.
- Roquer J, Segura T, J Serena. La disfunción endotelial J. Castillo, enfermedad vascular e ictus: estudio ARTICO Cerebrovasc Dis 2009; 27 Suppl 1: 25-37.
- Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. Am J Clin Nut 2003; 78 (Suppl.): 617S-625S.
- Rosales Francisco, Reznick Steven et al. Comprensión del papel de la nutrición en el desarrollo cerebral y conductual de los niños pequeños y los niños en edad preescolar: identificación y neutralización de las barreras metodológicas. Nutr Neurosci 2009; 12(5): 190-202.
- Rosberg Cody Eva, Stanton Catherine, O'Mahony Liam, et al. Recombinant lactobacillus expressing linoleic acid isomerase can modulate the fatty acid composition of host adipose tissue in mice. Microbiology 2011; 157(Pt 2): 609-15.
- Rosen C. Osteoporosis. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders 2011: chap 251.
- Rosenbaum, JF, Fava M, Falk WE, Pollack MH, Cohen LS, Cohen BM, Zubenko GS. "The antidepressant potential of oral S-adenosyl-L-methionine". Acta Psychiatrica Scandinavica 1990; 81(5): 432-6. doi:10.1111/j.1600-0447.1990.tb05476.x. PMID 2113347.
- Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ. "Effect of melatonin on tinnitus". Laryngoscope 1998; 108 (3): 305-10. doi:10.1097/00005537-199803000-00001. PMID 9504599.

- Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, Watts GF. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007; 21(4): 297-36.
- Ross GD, Vetvicka V, Yan J, Xia Y, Vetvicková J. Therapeutic intervention with complement and beta-glucan in cancer. *Immunopharmacology* 1999 May; 42(1-3): 61-74.
- Rossell MS, Appleby PN, Spencer EA, Key TJ. Soy intake and blood cholesterol concentrations: a cross sectional study of 1033 pre and post-menopausal women in the Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(5): 1391-6.
- Rotstein NP, Aveldafio MI, Barrantes FJ, Roccamo AM, Politi IE. Apoptosis to Retinal Photoreceptors During Development In Vitro: Protective Effect of Docosahexaenoic. *Acid J Neurochem* 1997; 69(2): 504-13.
- Rotstein NP, Politi IE, German OI, Girotti-R. Protective effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress-induced apoptosis of retina photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 May; 44(5): 2252-9.
- Roy Upton et al. *Ganoderma lucidum*. Standards of Analysis. Quality Control and Therapeutics. American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. Reishi Mushrooms Editor: Roy Upton Herbalist. April 2006.
- Ruano J, López-Miranda J, Delgado-Lista J, Fernández J, Caballero J, Covas MI, Jiménez Y, Perez-Martinez P, Marin C, Fuentes F, Perez-Jiménez F. Intake of phenol-rich virgin olive oil improves the postprandial prothrombotic profile in hypercholesterolemic patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 341-346.
- Ruano J, López-Maranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Pérez-Martinez P, Lazano A, Gomez P, Jiménez Y, Perez-Jimenez F. Phenolic content of virgin olive oil improves ischaemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1864-1868.
- Ruiz Alvarez V, Puig Peña Y, Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista cubana de investigaciones biomédicas* 2010; 29(3): 364-397. ISSN 0864-0300.
- Ruiz Canela et al. Efecto de una Intervención intensiva sobre el estilo de vida a base de una Dieta Mediterránea Tradicional con restricción de energía, actividad física y tratamiento conductual sobre la prevención de Enfermedad Cardiovascular. Estudio Predimed-Plus. Proyecto de Investigación. Versión 23. Junio 2014.
- Ruiz Canela M y Martínez González MA. El aceite de oliva extra-virgen obtiene una reducción relativa del riesgo de arteriopatía periférica (66%). *The Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2014.
- Ruiz Gutierrez V F J, Muriana G, y Villar J. El aceite de oliva virgen y las enfermedades cardiovasculares. Perfil lipídico en plasma y composición lipídica de la membrana de eritrocito humano. *Grasas y Aceites* 1998; 49: (1): 9-29.
- Rule D C, Broughtan KS, Shellito SM and Maiorano G. Comparison of muscle fatty acid profiles and cholesterol concentrations of bison, beef cattle, elk and chicken". *Journal of Animal Science* 2002; 80: 1202-1211.
- Ruma V, Matthews, Rowena G. "Cobalamin-dependent methionine synthase". *The FASEB journal (Federation of American societies for experimental biology)* 1990; 4(5): 1450-1459.
- Ruano J, López-Miranda J, Delgado-Lista J, Fernández J, Caballero J, Covas MI, Jiménez Y, Perez-Martinez P, Marin C, Fuentes F, Perez-Jiménez F. Intake of phenol-rich virgin olive oil improves the postprandial prothrombotic profile in hypercholesterolemic patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 341-346.
- Ruano J, López-Maranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Pérez-Martinez P, Lazano A, Gomez P, Jimenez Y, Perez-Jimenez F. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1864-1868.
- Ruiz Alvarez V, Puig Peña Y, Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista cubana de investigaciones biomédicas* 2010; 29(3): 364-397. ISSN 0864-0300.
- Ruiz Canela et al. Efecto de una Intervención intensiva sobre el estilo de vida a base de una Dieta Mediterránea Tradicional con restricción de energía, actividad física y tratamiento conductual sobre la prevención de Enfermedad Cardiovascular. Estudio Predimed-Plus. Proyecto de Investigación. Versión 23. Junio 2014.
- Ruiz Canela M y Martínez González MA. El aceite de oliva extra-virgen obtiene una reducción relativa del riesgo de arteriopatía periférica (66%). *The Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2014.
- Ruiz Gutierrez V F J, Muriana G, y Villar J. El aceite de oliva virgen y las enfermedades cardiovasculares. Perfil lipídico en plasma y composición lipídica de la membrana de eritrocito humano. *Grasas y Aceites* 1998; 49: (1): 9-29.
- Ruusunen A et al. Coffee, tea and caffeine intake and the risk of severe depression in middle-aged Finnish men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Public Health Nutr* 2010; 13(8): 1215-1220.
- Ryan K et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature* 2014. doi:10.1038/nature 13135.
- Rydberg B, Lindahl T. "Nonenzymatic methylation of DNA by the intracellular methyl group donor S-adenosyl-L-methionine is a potentially mutagenic reaction". *EMBO J* 1982; 1(2): 211-6. PMC 553022. PMID 7188181.
- Ryu JE. Caffeine in human milk and in serum of breastfed infants. *Dev Pharmacol Ther* 1985; 8: 329-37.
- Ryzenkov VE, Molokowsky DS, Joffe DV. Hypolipidemic action of glycine and its derivatives. *Voprosy Meditsinskoi Khimii* 1984; 30: 78-80.
- Saaksjarvi K, Knekt P, Rissanen H, Laaksonen MA, Reunanen A, Männistö S. Estudio prospectivo de consumo de café y el riesgo de la enfermedad de Parkinson *Eur J Clin Nutr* 2008 Jul; 62(7): 908-15.
- Saban Ruiz J. Control global del Riesgo Cardiometaabólico. Editorial Díaz de Santos. Madrid 2012.
- Sabaté J. Nut consumption, vegetarian diets, ischemic Heart Diseases risk and all-cause mortality: evidence from epidemiological studies. *J Nutr* 1999; 70 Suppl: S500-3.
- Sabu M Chacko, Priya T Thambi, Ramadasan Kuttan and Ikuo Nishigaki. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chinese Medicine* 2015; 13. DOI: 10.1186/1749-8546-5-13.
- Sacks FM y Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *American Journal of Medicine* 2002; 113(9B): 13S-24S.

- Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multi-center controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Annals of Epidemiology* 1995; 5: 108-18.
- Sacristán Rubio A. Extracto de la Ponencia en el Congreso organizado por la Fundación Española de Medicina Estética y Longevidad (FEMEL). Noviembre 2015.
- Said H, Ortiz A, McCloud E, Dyer D, Moyer M, Rubin S. "Biotin uptake by human colonic epithelial NCM460 cells: a carrier-mediated process shared with pantothenic acid.". *Am J Physiol* 1998; 275(5 Pt 1): C1365-71. PMID 9814986.
- Saija A, Scalese M, Lanza M, Marzullo D, Bonina F, Castell F. Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes. *Free Radic Biol Med* 1995; 19: 481-6.
- SaJohnson KA, Bernard MA, Funderburg K. Vitamin nutrition in older adults. *Clin Geriatr Med* Noviembre 2002; 18(4): 773-99.
- Sakemi T et al. Effect of soy protein added to casein diet on the development of glomerular injury in rats. *Am J Nephrol* 2002; 22(5-6): 548-54.
- Salas Salvadó Jordi, Rubio Miguel A, Barbany Montserrat et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(5): 184-96.
- Salazar Martínez et al. "Coffee Consumption and Risk for Type 2 Diabetes Mellitus". *Ann Intern Med* 2004; 140(1): 1-8.
- Salem JR, Litman B, Kim H-Y et al. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids* 2001; 36: 945-59.
- Salmerón J, Hu F, Manson J, Stampfer M, Graham A, Colditz H, Rimm E, Willett W. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1019-26.
- Salmon-Chemin L, Buisine E., Yardley V, Kohler S, Debreu MA, Landry V, Sergheraert Ch, Croft SL, Krauth-Siegel RL, Davioud-Charvet E. 2- and 3-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as subversive substrates of trypanothione reductase and lipoamide dehydrogenase from *Trypanosoma Cruzi*: synthesis and correlation between redox cycling activities and in vitro cytotoxicity. *Journal of Medicinal Chemistry* 2001; 44: 548-565.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. "Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis". *Arch Intern Med* 2003; 163(21): 2594-602. doi:10.1001/archinte.163.21.2594. PMID 14638559.
- Salway JG, Finnegan JA, Barnett D et al. Effect of myo-inositol on peripheral-nerve function in diabetes. *Lancet* 1978; 2: 1282-1284. <http://www.doctorsofusc.com/condition/document/125035%22%20%5C1%20%22ref13>.
- Sambia G, Mango D, Signorile PG. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7: 105-11.
- Samsell A et al. Glyphosate, pathways to modern Diseases: Celiac sprue and gluten intolerance. *Interdiscip Toxicol* 2013; 6(4): 159-184.
- San Giovanni JP, Chew EY: The role of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 87-138.
- Sánchez Claudia D. Surfactante pulmonar. R.ISSN 0718-0918. Octubre 2004; Vol 1, N° 1.
- Sánchez-González C, Ciudad C J, Noé V and Izquierdo-Pulido M. Walnut polyphenol metabolites, urolithins A and B, inhibit the expression of the prostate-specific antigen and the androgen receptor in prostate cancer Cells. *Food Funct* 2014; 5, 2922. DOI: 10.1039/c4fo00542b.
- Sánchez-Villegas A and Martínez-González MA. Diet, a new target to prevent depression? *BMC Medicine* 2013; 11: 3. DOI: 10.1186/1741-7015-11-3.
- Sánchez Villegas A, Toledo E, de Irala J, Ruiz-Canela M, Pla-Vidal J and Martínez-González M. Fast-food and commercial baked goods consumption and the risk of depression. *Public Health Nutrition* 2012; 15(03): 424-432.
- Sandberg A. "Bioavailability of minerals in legumes". *Br J Nutr* 2002; 88 Suppl 3: S281-5. PMID 12498628.
- Sang-Ki Park, In-Chul Jung, Won Kyung Lee, Young Sun Lee, Hyoung Kook Park, Hyo Jin Go, Kiseong Kim, Nam Kyoo Lim, Jin Tae Hong, Sun Yung Ly, and Seok Seon Rho. "A Combination of Green Tea Extract and L-Theanine Improves Memory and Attention in Subjects with Mild Cognitive Impairment: A Double-Blind Placebo-Controlled Study". *Journal of Medicinal Food* 2011; 14(4): 334-343. doi:10.1089/jmf.2009.1374.
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336(17): 1216-1222. (PubMed).
- Santacruz A, Collado MC, Azcona C et al. Weight loss influences gut microbial composition in overweight adolescents". *Obesity* 2009; 23: 1-10.
- Santamaría GV et al. Flora cutánea como protección y barrera de la piel normal. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2002; vol. 11, Núm. 1.
- Santiago Palacios, María Jesús Cancelo, María Rosario Castaño, Aquilino García, Jesús J. de la Gándara, Xavier Pintó, Rafael Sánchez Borrego, Gerard Bannenberg, Emilio Gil. Recomendaciones de ingesta de omega-3 en los diferentes periodos de la vida de la mujer. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2013; 57(1): 45-51.
- Santiago S, Zubietta MI, Martínez JA. Alimentación de la madre durante la gestación y la lactancia. En: Bueno M, Sarria A, Pérez González JM, eds. *Nutrición en Pediatría*. 3a ed. Madrid, Ergon 2007; 285-303.
- Santos C, Costa J, Santos J, Vaz-Carneiro A, la ingesta de cafeína Lunet N y la demencia: Revisión sistemática y meta-análisis de Alzheimer Dis J 2010; 20 Suppl 1: S187-204.
- Santos C, Lunet N, Azevedo A, de Mendonca A, K Ritchie, la ingesta de cafeína Barros H. se asocia con un menor riesgo de deterioro cognitivo: un estudio de cohorte de Portugal J Alzheimer Dis 2010; 20 Suppl 1: S175-85.

- Santos DA, Silva AM, Baptista F, Santos R, Vale S, Mota J et al. Sedentary behavior and physical activity are independently related to functional fitness in older adults. *Experimental Gerontology* 2012 Dec; 47Q2): 908-12. PMID 22884978.
- Santos I, Victora C, Huttly S, Carvalhal J. Caffeine intake and low birth weight: A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 620-7.
- Sanz Y, Collado MC, Dalmau J. "Contribución de la microbiota intestinal y del género "Bifidobacterium" a los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos gastrointestinales" (PDF). *Acta Pedr Esp* 2006; (España: Ediciones Mayo) 64(2): 74-78. ISSN 2014-2986.
- Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Acta Pediatr Esp* 2009; 67: 437-42.
- Sapolsky, citado por Ebrí B. La Otra Cara de la Medicina. ¿Hacia dónde vamos? Mira Editores. Zaragoza, 2002.
- Sara-Jayne Long, David Benton. Effects of Vitamin and Mineral Supplementation on Stress, Mild Psychiatric Symptoms, and Mood in Nonclinical Samples: A Meta-Analysis. *Psychosom Med* PSY.0b013e31827d5fbd; publicado por adelantado el 29 de enero de 2013, doi:10.1097/PSY.0b013e31827d5fbd.
- Sarah C Markt. <http://www.infosalus.com/salud-bienestar/noticia-melatonina-puede-reducir-riesgo-cancer-prostata-20140120091726.html>. Consultado el 18 de febrero de 2016.
- Sara-Jayne Long, David Benton. Effects of Vitamin and Mineral Supplementation on Stress, Mild Psychiatric Symptoms, and Mood in Nonclinical Samples: A Meta-Analysis. *Psychosom Med* PSY.0b013e31827d5fbd; publicado por adelantado el 29 de enero de 2013, doi:10.1097/PSY.0b013e31827d5fbd.
- Sarria A, Moreno A. Alimentación del adolescente. En: *Nutrición en Pediatría*. Segunda edición. Bueno M, Sarria A, J Pérez-González. Ergon 2003; 207-2162.
- Sarter B. "Coenzyme Q₁₀ and cardiovascular disease: a review". *Journal of Cardiovascular Nursing* 2002; 16(4): 9-20. doi:10.1097/00005082-200207000-00003. PMID 12597259.
- Satel S. Is caffeine addictive? A review of the literature. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2006; 32: 493-502.
- Sato M, Uzu K, Yoshida T, Hamad EM, Kawakami H, Matsuyama H, Abd El-Gawad IA, Imaizumi K. Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats. *Br J Nutr* 2008; 99: 1013-7.
- Satoh A, Tsuji S, Murakami N, Urami M, Nakagawa K, Ishikura M, Katagiri M, Koga Y, Shirasawa T. Preliminary Clinical Evaluation of Toxicity and Efficacy of a New Astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* Extract. *J Clin Biochem Nutr* 2009 May; 44(3): 280-284. doi:10.3164/jcbs.08-238. PMID: PMC2675019.
- Savvani A, Petraki C, Msaouel P, Diamanti E, Xoxakos I, Koutsilieris M. IGF-IEc expression is associated with advanced clinical and pathological stage of prostate cancer. *Anticancer Res* 2013 Jun; 33(6): 2441-5.
- Saxelin M. *Lactobacillus GG*. A human probiotic strain with thorough clinical documentation. *Food Reviews International* 1997; 13: 293-313.
- Saxelin M, Lassig A, Karjalainen H, Tynkkynen S, Surakka A, Vapaatalo H, et al. Persistence of probiotic strains in the gastrointestinal tract when administered capsules, yoghurt, or cheese. *Int J Food Microbiol* 2010; 144: 293-300.
- Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean Diet and Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology* 2009; 66(2): 216-225.
- Schaffer M, Schaffer PM, Zidan J, Bar Sela G. Curcuma as a functional food in the control of cancer and inflammation *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011 Nov; 14(6): 588-97. doi:10.1097/MCO.0b013e32834bfe94.
- Schappi MG, Jaquet V, Belli DC, Krause KH. Hyperinflammation in chronic granulomatous disease and anti-inflammatory role of the phagocyte NADPH oxidase. *Semin Immunopathol* 2008; 30: 255-271.
- Schenk M, Mueller C. The mucosal immune system at the gastrointestinal barrier. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 391-409.
- Scheuner MT. "Genetic predisposition to coronary artery disease". *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 251-260.
- Schloss Patrick. Identificar qué funciones de la Microbiota intestinal evitan la formación de tumores. *Revista mBio de la Sociedad Americana de Microbiología* 2015.
- Schmitt JA et al. General methodological considerations for the assessment of nutritional influences on human cognitive functions. *Eur J Nutr* 2005; 44: 459-464.
- Schneider JM, Fujii ML, Lamp CL, Lönnerdal B, Zidenberg-Cherr S. The prevalence of low serum zinc and copper levels and dietary habits associated with serum zinc and copper in 12- to 36- month-old children from low-income families at risk for iron deficiency. *J Am Diet Assoc* 2007; 107(11): 1924-9.
- Schneider Y, Vincent F, Duranton B et al. "Anti-proliferative effect of resveratrol, a natural component of grapes and wine, on human colonic cancer cells". *Cancer Lett* 2000; 158: 85-91.
- Schoenfeld PS et al. The microbiota and bariatric surgery: it's a bug's life. *Gastroenterology* 2012; 142: 399-408.
- Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2009; 28: 517-24.
- Schonfeld P, Waitzack I. Fatty acids decrease mitochondrial generation of reactive oxygen species at the reverse. *Biochim Biophys Acta* 2007 Aug; 1767(8): 1032-40.
- Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot LD, Streppel M, Gardiner J, Ordóñez-Mena JM, Perna L, Wilsgaard T, Rathmann W, Feskens E, Kampman E, Siganos G, Njølstad I, Mathiesen EB, Kubínová R, Paják A, Topor-Madry R, Tamosiunas A, Hughes M, Kee F, Bobak M, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H. Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *British Medical Journal* 2014; Jun 17; 348: g3656. doi:10.1136/bmj. g3656.
- Schrezenmeier J, Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics-approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 361S-4S.
- Schubert M et al. "Milk-based phospholipids increase morning cortisol availability and improve memory in chronically stressed men". *Nutrition Research* 2011; 31(6): 413-420. doi:10.1016/j.nutres.2011.05.012.

- Schubert R, Fischer R, Hain R, Schreier PH, Bahnweg G, Ernst D, et al. An ozone responsive region of the grapevine resveratrol synthase promoter differs from the basal pathogen responsive sequence. *Plant Mol Biol* 1997; 34: 417-26.
- Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr* 2010; 169(2): 149-64.
- Schulz RJ. Homocysteine as a biomarker for cognitive dysfunction in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 718-23. [PubMed abstract].
- Schulze-Bergkamen H, Krammer P. Apoptosis in Cancer. Implications for therapy. *Semin Oncol* 2004; 31(1): 90-119.
- Schwartz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 190-5.
- Scott HR, McMillan DC, Brown DJ, et al. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 40(3): 295-9.
- Scragg R, Khaw KT, Murphy S. Effect of winter oral vitamin D3 supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49(9): 640-646. (PubMed).
- Segalà Laura, Forte Mayte, Ortega Melissa R, Delgado Silvia, Rammohan Kottil and Levin Bonnie E. Moderate Caffeine Intake and Verbal Memory in Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Journal of Caffeine Research*. September 2016, 6(3): 134-138. doi:10.1089/jcr.2016.0005.
- Segura F, Blanco A, Jimenez-Pereperez J and Perez-Jimenez F. Influence of the SstI polymorphism at the apolipoprotein C-III gene locus on the plasma LDL-cholesterol response to dietary monounsaturated fat". *Am J Clin Nutr* 1997; 66,97-103.
- Sekiya N. Inhibitory effects of triterpenes isolated from Chuling (*Polyporus umbellatus* Fries) on free radicals-induced lysis of red Blood cells. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(5): 817-821.
- Selma MV, Espín JC and Tomás-Barberán FA. Interaction between Phenolics and Gut Microbiota: Role in Human Health. *J. Agric. Food Chem* 2009; 57(15): 6485-6501. doi:10.1021/jf902107d.
- Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL et al. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1995 Nov 1; 76(12): 974-7.
- Sen AP et al. "Use of magnesium in traumatic brain injury". *Neurotherapeutics* 2010, 7(1): 91-9.
- Sensuke Konno, Shahrad Aynehchi, Daniele J Dolin, Alec M Schwartz Muhammad S, Choudhury Hiroshi Tazaki. Anticancer and Hypoglycemic Effects of Polysaccharides in Edible and Medicinal Maitake Mushroom International Journal of Medicinal Mushrooms Volume 4, 2002 Issue 3 11 pages. doi:10.1615/IntJMedMushr.v4.i3.10 [Grifola frondosa (Dicks.: Fr.) S. F. Gray].
- Sentí, M, Aubó C, Bosch M, Pasevi M, Pena A, Masiá R, Marrugat J and the REGICOR Investigators: "Platelet glycoprotein IIb/IIIa genetic polymorphism is associated with plasma fibrinogen levels in myocardial infarction patients". *Clin Biochem* 1998; 31: 647-651.
- Sentí M, Bosch M, Aubó C, Elosua R, Masiá R, Marrugat J, for the REGICOR Investigators: "Relationship of abdominal adiposity and dyslipidemic status in women with a common mutation in the lipoprotein lipase gene". *Atherosclerosis* 2000; 150: 135-141.
- Sentí M, Elosua R, Tomás M, Sala J, Masiá R, Ordovás JM, Marrugat J, for the REGICOR Investigators: "Physical activity modulates the combined effect of a common variant of the lipoprotein lipase gene and smoking on serum triglyceride levels and high-density lipoprotein cholesterol in men". *Hum Genet* 2001; 109: 385-392.
- Sentí M, Tomás M, Marrugat J, Elosua R, for the REGICOR Investigators: "Para oxonase1 – 192 polymorphism modulates the nonfatal myocardial infarction risk associated with decreased HDLs". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 415-420.
- Sentí M, Tomás M, Vila JS. Arrugat infarction risk and Gin/Arg 192 variants of the human paraoxonase1 gene: the REGICOR study". *Atherosclerosis* 2001; 156: 443-449.
- Serhan CN, Chiang NO and Van Dyke TE. Resolving inflammation: usual anti-inflammatory and pro resolution lipid mediators. *Nature Rev Immunol* 2008; 8: 349-61.
- Serham CN, Gotlinger K, Hong S et al. Antiinflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol* 2006; 176: 1848-59.
- Serham CN, Hamberg M, Samuelsson B. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 5335-9.
- Serham CN, Sheppard KA. Lipoxin formation during human neutrophil-platelet interactions: evidence for the transformation of leukotriene A4 by platelet 12-lipoxygenase in vitro. *J Clin Invest* 1990; 85: 772-80.
- Serhan CN, Arita M, Hong S and Gotlinger K. Resolvins, docosatrienes and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers *Lipids* 2004; 39, 1125-1132.
- Serhan CN, Gotlinger K, Hong S and Arita M. Resolvins, docosatrienes and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their aspirin-triggered endogenous epimers: an overview of their protective roles in catabasis. *Prostaglandins Other Lipid Mediators* 2004; 73,155-172.
- Serra Grabulosa JM et al. Glucose and caffeine effects on sustained attention: an exploratory fMRI study. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 543-52.
- Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300(18): 2123-2133. (PubMed).
- Sesso HD, Cook NR, Buring JE et al. Alcohol Consumption and the Risk of Hypertension in Women. *Hypertension* 2008; 51: 1080-7.
- Setchell KDR, Brown NM, Desai P, Zimmer-Nechemias L, Wolfe EB, Brashear WT et al. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J Nutr* 2001; 131: 1362S-75S.

- Seth A, Yan F, Polk DB, Rao RK. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1060-9.
- Sethi N, Robilotti E, Sadan Y. "Neurological manifestations of vitamin B-12 deficiency. The internet journal of nutrition and wellness 2004; 2(1). doi:10.5580/5a9.
- Severus WE, Littman AB, Stoll AL. Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* Nov-Dec 2001; 9(6): 280-93.
- Shaheen SO, Sterne JA, Thomson RL, Songhurst CE, Mergetts BM, Burney PG. Dietary antioxidants and asthma in adults: population based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 164: 1823-18.
- Shamsuddin AM. Metabolism and cellular functions of IP6: a review. *Anticancer Res* 1999; 19(5A): 3733-3736.
- Shamsuddin AM. Reduction of cell proliferation and enhancement of NK-cell activity. 1992. US patent 5.082.833.
- Shamsuddin AM, Ullah A, Chakravarty AK. Inositol and inositol hexaphosphate suppress cell proliferation and tumor formation in CD-1 mice. *Carcinogenesis* 1989; 10(8): 1461-3. Shamsuddin AM, Vucenik I, Cole KE. IP6: a novel anti-cancer agent. *Life Sci* 1997; 61: 343-354.
- Shamsuddin AM, Vucenik I. Mammary tumor inhibition by IP6: a review. *Anticancer Res* 1999; 19(5A): 3671-3674.
- Shapiro TA, Fahey JW, Wade KK, et al. Human metabolism and excretion of cancer chemo protective glucosinolates and isothiocyanates of cruciferous vegetables. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 1091-1100.
- Shashidhar MG, Giridhar P, Udaya Sankar K, Manohar B. Bioactive principles from *Cordyceps sinensis*: A potent food supplement. A review. *Journal of Functional Foods* 2013; 5: 1013-1030.
- Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, Morland K, Harris JA. "Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects". *Epidemiology* 1995; 6(3): 219-226. PMID 7619926.
- Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. "Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential". *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790 (Aug 4): 1149-60. doi:10.1016/j.bbagen.2009.07.026. PMC 2756298. PMID 19664690.
- Shea MK. Vitamin K and Vitamin D Status: Associations with Inflammatory Markers in the Framingham Offspring Study" *American Journal of Epidemiology* 2007. Published on-line ahead of print, doi:10.1093/aje/kwm306.
- Shehzad A, Ha T, Subhan F, Lee YS. New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. *Eur J Nutr*. 2011 Apr; 50(3): 151-61. doi:10.1007/s00394-011-0188-1. Epub 2011 Mar 27.
- Shekelle PG, Morton SC, Jungvig LK et al. Effect of supplemental vitamin E for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Gen Intern Med* 2004; 19(4): 380-389. (PubMed).
- Sheng-Hong Li, Xue-Mei Niu, Stefan Zahn, Jonathan Gershenzon, Jennie Weston, Bernd Schneider. "Diastereomeric stilbene glucoside dimers from the bark of Norway spruce (*Picea abies*)". *Phytochemistry* 2008; 69: 772-782.
- Shi J. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2000; 40: 1-42.
- Shimazu T, Inoue H, Sasazuki S et al. El consumo de café y el riesgo de cáncer de endometrio: un estudio prospectivo en Japón *Int J Cancer* 2008 15 Nov; 123(10): 2406-10.
- Shimizu M, Kubota M, Tanaka T, Moriaki H. "Nutraceutical approach for preventing obesity-related colorectal and liver carcinogenesis". *International Journal of Molecular Sciences* 2012; 13(1): 579-95. doi:10.3390/ijms13010579. PMC 3269707. PMID 22312273.
- Shimizu S, Kitada H, Yokota H, Yamakawa J, Murayama T, Sugiyama K, Izumi H, Yamaguchi N. Activation of the alternative complement pathway by *Agaricus blazei* Murill. *Phytomedicine* 2002 Sep; 9(6): 536-45.
- Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(17): 1301-1311. (PubMed).
- Shinichi Kuriyama, Atsushi Hozawa, Kaori Ohmori, Taichi Shimazu, Toshifumi Matsui, Satoru Ebihara, Shuichi Awata, Ryoichi Nagatomi, Hiroyuki Arai, and Ichiro Tsuji. "Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project". *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2): 355-361.
- Shinichi Kuriyama MD PhD, Taichi Shimazu MD, Kaori Ohmori MD PhD, Nobutaka Kikuchi MD, Naoki Nakaya PhD, Yoshikazu Nishino MD PhD, Yoshitaka Tsubono MD PhD, Ichiro Tsuji MD PhD. Green Tea Consumption and Mortality Due to Cardiovascular Disease, Cancer and All Causes in Japan. The Ohsaki Study. *Jama* September 13, 2006; 296(10) doi:10.1001/jama.296.10.1255.
- Shinichi Kuriyama. The Relation between Green Tea Consumption and Cardiovascular Disease as Evidenced by Epidemiological Studies. *The Journal of nutrition* 2008; 138(8): 1548S-1553S.
- Shirazi A, Ghobadi G, Ghazi-Khansari M. "A radiobiological review on melatonin: a novel radioprotector". *J Radiat Res* 2007; 48 (4): 263-72. doi:10.1269/jrr.06070. PMID 17641465.
- Shouji N, Takada K, Fukushima K, Hirasawa M. Anticaries effect of a component from shiitake (an edible mushroom). *Caries Res* 2000 Jan-Feb; 34(1): 94-8. *Anticaries effect of a component from shiitake (an edible mushroom)*.
- Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LK, Ruan Z, Gao Y, Zheng W. Soy food Intake during Adolescence and Subsequent Risk of Breast Cancer among Chinese Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2001; 10: 483-488.
- Sialvera TE, Pounis GD, Koutelidakis AE, Richter DJ, Yfanti G, Kapsokefalou M, et al. Phytosterols supplementation decreases plasma small and dense LDL levels in metabolic syndrome patients on a westernized type diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 843-8.
- Siasos G, Oikonomou E, Chrysoshoou C et al. El consumo de un tipo griego hervido de café se asocia con mejoría de la función endotelial. *El Ikaría Estudio Vasc Med* 2013; 18 de Mar.

- Siemann EH and Creasy LL. "Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine". *Am J Enol Vitic* 1992; 43: 49-54.
- Siervogel RM, Wisemandle W, Maynard LM, Gui SS, Chemlea WC, Towne B. "Lifetime overweight status in relation to serial changes in body composition and risk factors for cardiovascular disease: The Feels Longitudinal Study". *Obes Res* 2000; 8: 422-430.
- Sies H. "Oxidative stress: oxidants and antioxidants". *Exp Physiol* 1997; 82(2): 291-5. PMID 9129943.
- Siitonen S, Vapaatalo H, Salminen S, Gordin A, Saxelin M, Wikberg R et al. Effect of *Lactobacillus* GG yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhea. *Ann Med* 1990; 22: 57-9.
- Silva Couto J. Evaluation of *Coriolus versicolor* Supplementation in HPV Patients. Presented at the First Annual Monro Medical Lecture Series: HPV and Cervical Cancer: New Developments September 23rd, 2006.
- Silva J. Couto Evaluation of *Coriolus versicolor* Supplementation in HPV Patients. Presented at the First Annual Monro Medical Lecture Series: HPV and Cervical Cancer: New Developments, September 23rd, 2006; Royal College of Physicians, London, United Kingdom.
- Silva TMS, Cámara CA, Barbosa TP, Soares AZ, Da Cunha LC, Angelo C. Pinto A C, Vargas M D. Molluscicidal activity of synthetic lapachol amino and hydrogenated derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2005; 13: 193-196.
- Silver MA, Langsjoen PH, Szobo S, Patil H, and Zelinger A. Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q10 to reverse that dysfunction. *Am J Cardiol* 2004 Nov; 15; 94(10): 1306-10.
- Simon JA. ES Hudes. "Relationship of ascorbic acid to blood lead levels". *JAMA* 1999; 281(24): 2289-93.
- Simon JA, Hodgkins ML, Browner WS, Neuhaus JM, Bernert JT, Hulley SB. Serum Fatty Acids and the Risk of Coronary Heart Disease. *American Journal of Epidemiology* 1995; 142(5): 469-476.
- Simons FE, Becker AB, Simons KJ, Gillespie CA. The bronchodilator effect and pharmacokinetics of theobromine in young patients with asthma. *Allergy Clin Immunol* 1985; 76, 703-707.
- Simons LA. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 737-40.
- Simonsen Neal et al. Omega-3 tejido adiposo y omega-6 ácidos grasos contenidos y cáncer de mama en el Estudio EURAMIC. *American Journal of Epidemiology* 1998; 147(4): 342-52.
- Simonsson M, Soderlind V, Henningson M et al. Café previene eventos tempranos en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno y modula el estado de los receptores hormonales. *Cancer Causes Control* 2013; 15 de Feb.
- Simopoulos A P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids", Dossier: Polyunsaturated fatty acids in biology and diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2002; 56(8): 365-379.
- Simpson HW. "Chronobiotics: Selected Agents of Potential Value in Jet Lag and other Dyschronisms". In Shevin FE, Hagberg F. *Chronobiology: Principles and Application to Shifts in Schedules*. Berlin: Springer 1979; p. 433. ISBN 978-90-286-0940-2.
- Sinchai T, Plasen S, Sanvarinda Y, Jaisin Y, Govitrapong P, Morales N P, Ratanachamnong P, Plasen, D. Caffeine potentiates methamphetamine-induced toxicity both in vitro and in vivo. *Neurosci Lett* 2011; 502: 65-69.
- Sinclair DA. Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. *Mech Ageing Dev* 2005; 126(9): 987-1002.
- Singh RB, Wander GS, Rastogi A, Shukla PK, Mittal A, Sharma JP, Mehrotra SK, Kapoor R, Chopra RK. Mehrotra Randomized double-blind placebo-controlled trial of Coenzyme Q10 in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12(4): 347-53.
- Singh SV, Srivastava SK, Choi S et al. Sulforaphane induced cell death in human prostate cancer cells is initiated by reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005; 280: 19911-24. Epub 2005 Mar 11.
- Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomized trials. *Lancet* 2001; 357: 413-419.
- Sircar R. "Effect of melatonin on cocaine-induced behavior sensitization". *Brain Res* 2000; 857(1-2): 295-9. doi:10.1016/S0006-8993(99)02460-9. PMID 10700581.
- Siscovick DS, Raghunathan E, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, Bovbjerg V, Arbogast P, Smith H, Kushi LH, Cobb LA, Copass MK, Psaty BM, Lemaitre R, Retzlaff B. Childs M, Knopp RH. Dietary Intake and Cell Membrane Levels of Long-Chain n-3 Fatty Acids and the Risk of Primary Cardiac Arrest. *Journal of the American Medical Association* 1995; 274: 1363-1367.
- Sissi Wachtel Galor, John Yuen, John A Buswell and Iris F Benzie. Chapter 9. *Ganoderma lucidum* (Lingzhi or Reishi). A Medicinal Mushroom Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition. Editors: Iris F. F. Benzie and Sissi Wachtel Galor. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011; ISBN-13: 978-1-4398-0713-2.
- Sjögren P, Rosell M, Skoglund-Andersson C, Zdravkovic S, Vessby B, De FU, Hamsten A, Hellenius ML, Fisher RM. Milk-derived fatty acids are associated with a more favourable LDL particle size distribution in healthy men. *J Nutr* 2004; 134: 1729-35.
- S Khalesi S, J Sun J, Buys RN, Jayasinghe R. Effect of probiotics on Blood pressure a systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials *Hypertension* 2014; 64: 897-903. doi:10.1161/Hypertension-HA.114.03469.
- Slatore CG, Littman AJ, Au DH, Satia JA, White E. Long-term use of supplemental multivitamins, vitamin C, vitamin E, and folate does not reduce the risk of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(5): 524-530. (PubMed).
- Sloan-Kettering Cancer Center Memorial. <https://www.mskcc.org/>.
- Slominsky B.A. Hidrolysis of galactooligosaccharides by commercial preparations of α galactosidase and β fructofuranose: potential for use as dietary additives. *J of Science and Agriculture* 1994; 65: 323-30.
- Slutsky I et al. "Enhancement of synaptic plasticity through chronically reduced Ca^{2+} flux during uncorrelated activity", *Neuron* 2 dic2004; 44(5): 835-49.

- Small EJ, Frohlich MW, Bok R, Shinohara K, Grossfield G, Rozenblat Z, Kell WK, Corry M, Reese DM. Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3595-3603.
- Smillie LD et al. Caffeine enhances working memory for extraverts. *Biol Psychol* 2010; 85: 496-8.
- Smit HJ, Gaffan EA, Rogers PJ. Methylxanthines are the psycho-pharmacologically active constituents of chocolate. *Psychopharmacology* 2004; 176: 412-419.
- Smit HR, Rogers PJ. Effects of low doses of caffeine on cognitive performance, mood and thirst in low and higher caffeine consumers. *Psychopharmacology* 2000; 152: 167-173.
- Smith AB, Sperry JB, Han O. Syntheses of (-) Oleocanthal, a natural NSAID found in extra virgin olive oil, the (-)-deacetoxyleuropein aglycone, and related analogues. *J Org Chem* 2007; 72: 6891-6900.
- Smith AL (Ed) et al. Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press 1997. ISBN 0-19-854768-4.
- Smith AP. Caffeine at work. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 441-45.-Smith AP. Caffeine, cognitive failures and health in a non-working community sample. *Human Psychopharmacology* 2009; 24(1): 29-34.
- Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Strawderman ULM, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998; 52: 257-260.
- Smith GD, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *British Medical Journal* 1993; 306: 1367-1373.
- Smith J, Rowan N, Sullivan R. Medicinal Mushrooms. Their Therapeutic Properties and Current Medical Usage with Special Emphasis on Cancer Treatment; Special Report Commissioned by Cancer Research UK; The University of Strathclyde in Glasgow 2002; 256.
- Smith Rowan and Sullivan. Medicinal mushrooms: their therapeutic properties and current medical usage with special emphasis on cancer treatments. Medicinal mushrooms 2002.
- Smith TJ, Yang JY, Seril DN, Liao J, Kim S. Inhibition of (methylnitrosamino)-1 (3-pyridyl)-1-butanone induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. *Carcinogenesis* 1998; 19: 703-6.
- Snowdon DA and Phillips RL. Coffee consumption and risk of fatal cancers. *American Journal of Public Health* August 1984; 74(8): 820-823. doi:10.2105/AJPH.74.8.820.
- So Young Park and Darrick SH L. Kim *Nat Prod* 2002; 65(9): 1227-1331. eoi: 10.1021/np010039xPublicationDate (web): August 17, 2002. Discovery of Natural Products from *Curcuma longa* that Protect Cells from Beta Amyloid Insult: A Drug Discovery Effort against Alzheimer's Disease.
- Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF and Casini A. Effectiveness of the Mediterranean diet: can it help delay or prevent Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2010; 20(3): 795-801. doi:10.3233/JAD-2010-1418.
- Sola R, Motta C, Maille M, Bargallo M T, Boinsier C, Richard J L and Jacotot B. "Dietary monounsaturated fatty acids enhance cholesterol efflux from human fibroblasts. Relation to fluidity, phospholipid fatty acid composition, overall composition, and size of HDL3". *Arterioscler Thromb* 1998; 13(49): 958-966. Fasc 1.
- Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. The world of resveratrol. *Adv Exp Med Biol* 2001; 492: 159-82.
- Soleas G J, Grass L, Joseph P D, Goldberg D M. & Diamandis E P. *Clinical Biochem* 2002; 35, 119-124.
- Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Wolozin B, Macdonald S W, Winblad B et al. Serum total cholesterol, statins and cognition in non-demented elderly. *Neurobiol Aging* 2009; 30, 1006-1009. doi:10.1016/J.Neurobiolaging2007.09.012.
- Solomon EP, Berg LR, Martin DW. "Biología". Introducción a la Biología celular". 8ª edición. ... Editorial McGraw-Hill 2006.
- Solomon P Wasser. Reishi or Ling Zhi (*Ganoderma lucidum*). Institute of Evolution, University of Haifa, Mount Carmel, Haifa, Israel. *Encyclopedia of Dietary Supplements* 2005: DOI: 10.1081/E-EDS-120022119.
- Solowiej E, Kasprzycka-Guttman T, Fiedor P, Rowinski, Chemoprevention of Cancerogenesis, the role of sulforaphane. *Acta Pol Pharm* 2003; 60: 97-100.
- Soo TS. Effective dosage of the extract of *Ganoderma lucidum* in the treatment of various ailments. In *Mushroom Biology and Mushroom Products*; Royle, Ed; The Pennsylvania State University 1996; 177-185.
- Soria Gómez E, Guzmán K, Pech-Rueda O, Montes-Rodríguez CJ, Cisneros M, Prospéro-García O. Oleoyl ethanolamide affects food intake and sleep-waking cycle through a hypothalamic modulation. *Pharmacol Res* 2010; 61: 379-384.
- Sorimachi K, Akimoto K, Koge T. Inhibitory Effect of *Agaricus blazei* Murill Components on Abnormal Collagen Fiber Formation in Human Hepatocarcinoma Cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 72(2), 621-623.
- Soy Protein-based Formula: Recommendations for use in Infant Feeding. Committee on Nutrition Pediatrics 1998; 101; 148-153.
- Sperduto RD, Hu TS, et al. The Linxian cataract studies: two nutrition intervention trials. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1246-53.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Traht I, Spence DW, Poeggeler B, Hardeland R, Cardinali DP. "Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action". *Int J Neurosci* 2009; 119(6): 821-46. doi:10.1080/00207450802328607. PMID 19326288.
- Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Elliott H, Walker C, Mehta P, Shoukru S et al. The silicon content of beer and its bioavailability in healthy volunteers. *Br J Nutr* 2004; 91: 403-9.
- St Léger AS, Cockrane AL and Moore F. "Ischaemic Heart disease and wine". *Lancet* 1979; 1: 1017-1020.
- Staffan Enorell, ANDERS AHLBOM, ROLF ERWALD, GQRAN JACOBSON,, INGER LINDBERG-NAVIER, ROBERT OLIN, BO TORNBERG and KARL-LUDVIG WIECHEL. DIET AND PANCREATIC CANCER: A CASE-CONTROL STUDY. *Am J Epidemiol* 1986; 124(6): 894-8.
- Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18(2): 343-351. (PubMed).
- Stabler, Allen RH, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76: 871-881.
- Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. "Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of total coronary heart disease". *Hypertension* 1989; 13(5 suppl): 12-112.

- Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328(20): 1444-1449. (PubMed).
- Stampfer MJ, Kang JH, Chen J, Cherry R, Grodstein F. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N Engl J Med* 2005; 32: 245-53.
- Standridge JB, Zylstra RG, Adams SM. Alcohol consumption: an overview of benefits and risks. *South Med J* 2004; 97: 664-72.
- Stanhope KL, Schwarz JM, Havel PJ. "Adverse metabolic effects of dietary fructose: results from the recent epidemiological, clinical, and mechanistic studies". *Curr Opin Lipidol* 2013 Jun; 24(3): 198-206. doi:10.1097/MOL.0b013e3283613bca.
- Starks MA, Starks SL, Kingsley M, Purpura M and Jäger R. "The effects of phosphatidylserine on endocrine response to moderate intensity exercise". *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2008; 5: 11. doi:10.1186/1550-2783-5-11. PMID 18662395.
- Starrett W, Blake DJ. Sulforaphane inhibits de novo synthesis of IL-8 and MCP-1 in human epithelial cells generated by cigarette smoke extract. *J Immunotoxicol* 2011 Jun; 8(2): 150-8. Epub 2011 Mar 14.
- Statish H, Raman D, Shivanada BG, Kshama D, Rajest MS, Deepak M, Shivanada TN. Antirolithiatic herbal drugs, a review. *Biomed* 2006; 1(2): 95-99.
- Stefka A T, Feehley P, Nagler CCR. Gut bacteria that protect against food allergen sensitization. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2014; DOI: 10.1074/pnas. 1412008111.
- Steggerda FR, Richards EA, Rackis J.J. 1996, Effects of various soy bean products of flatulence in the adult man. *Sociology and Experimental biology and Medicine* 1996; 121, 1235.
- Stein Emil Vollse, Robert Clarke, Sarah Lewington, Marta Ebbing, Jim Halsey et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50 000 individuals. *The Lancet* 23 March 2013; 381(9871): 1029-1036.
- Steinkellner H, Rabot S, Freywald C et al. Effects of cruciferous vegetables and their constituents on drug metabolizing enzymes involved in the bioactivation of DNA-reactive dietary carcinogens. *Mutat Res* 2001; 480-481: 285-97.
- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: A review. *J Am Diet Assoc* 1996; 98: 1027-39.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347(9004): 781-786. (PubMed).
- Steve Creeley. Citado por Muccioli G et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol.* 2010; 6: 392.
- Steven I, Zentali, Deck J, Abate M, Watkins B, Lipp J. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Clinical Nutrition* 1995; 62: 761-68.
- Stevens JF, Page JE. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: To your good health! *Phytochemistry* 2004; 65: 1317-30.
- Stoneham M, Goldacre M, Seagratt V, Leicester Gill. Olive oil, diet and colorectal cancer: an ecological study and a hypothesis. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 756-760 doi:10.1136/jech.54.10.756.
- Strandwitz P et al. Gaba Modulating Bacteria of the Human Gut Microbiome. Annual meeting of the American Society for Microbiology 2016.
- StssYyYChlu SW, Wang ZM, Leung TM, Moore D. Nutritional value of Ganoderma extract and assessment of its genotoxicity and antigenotoxicity using comet assays of mouse lymphocytes. *Food Chem. Toxicol* 2000; 38: 173-178.
- Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. "Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus". *N Engl J Med* 1995; 333(9): 550-4. doi:10.1056/NEJM199508313330903. PMID 7623903.
- Suárez Zamorano N, Fabbiano Salvatore, Mirko Trajkovski et al. Microbiota depletion promotes browning of White adipose tissue and reduces Obesity. *Nature Medicine* 2015; 21, 1497-1501 doi: 10.1038/nm.3994.
- Suay I, Arenal F, Asensio F.J, Basilio A, Cabello MA, Diez MT, Garcia JB, del Val, AG, Corrochategui J, Hernández P, Pelaez F, Vicente MF. Screening of Basidiomycetes for antimicrobial activities. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2000; 78: 129-139.
- Subcutaneous adipose tissue. Després et al. *BMJ* 2001.
- Subramanian S, Sathish Kumar D, Arulselvan P, Senthilkumar G P. *Journal of Plant Sciences* 2006; 1(4): 348-355.
- Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 101-14.
- Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal Mushrooms and Cancer Therapy. *Perspectives in Biology and Medicine* 2006; 49(2): 159-70.
- Sun Yu, Yang Shuxia, Tu Ping, Song Jiquan, Ding Yangfeng. Effect of Chinese medicinal herbs on human scalp hair growth in vitro. *Chinese Journal of Dermatology* 2005; 38(5): 303-305.
- Sun y et al. New antiinflammatory ergostane-type ecdysteroids from the sclerotium of *Polyporus Umbellatus*. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* 2008; 18: 3417-20.
- Surh YJ. "Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances". *Mutat Res* 1999; 428: 305-327.
- Suzuki Daisetsu Teitaro. A brief history of early Chinese philosophy. *Probsthain. Co. Londres*, 1914; 15-16.
- Suzuki T, Yamauchi K et al.; Blood coagulability and fibrinolity activity before and after physical training during recovery phase of acute miocardial infarction. *Clin Cardiol* 1992; 15: 358-364.
- Swann J et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *PNAS* 2011; 108 (suppl. 1): 4523-4530.
- Switzer K, Fan Y, Wang N, McMurray D, Chapkin R. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids promote activation-induced cell death in Th1-polarized murine CD4+T-cells. *J Lipid Res* 2004; 45: 1482-1492.

- Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 871-81.
- Tae Il Kim, Dong Yeon Yuk, Sang Gi Park, Hyoung Kook Park, Yeo Kyeung Yoon, Ki Wan Oh, Jin Tae Hong. "Improvement of Memory Impairment by the Combination of Green Tea Extract and L-Theanine through Inhibition of Acetylcholinesterase Activity in Mice". *Laboratory Animal Research* 2008; 24(1): 1-164.
- Tae Won Kim, Jong-Hyun Jeong, and Seung-Chul Hong. The Impact of Sleep and Circadian Disturbance on Hormones and Metabolism. *International Journal of Endocrinology* 2015; Volume 2015, Article ID 591729, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/591729>.
- Taher, Muhammad et al. "A proanthocyanidin from *Cinnamomum zeylanicum* stimulates phosphorylation of insulin receptor in 3T3-L1 adipocytes" (PDF). Retrieved 2008-05-11.
- Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murill and its mechanism of action. *J Nutr* 2001 May; 131(5): 1409-13.
- Takashi Mizuno, Cun Zuhan. Maitake, *Grifola frondosa*: Pharmacological effects. *Journal Food Reviews International* 1995; 11(1): 135-149. <http://dx.doi.org/10.1080/87559129509541024>.
- Takashi Mizuno, Ohsawa K, Hagiwara N, Kuboyama R. Fractionation and Characterization of Antitumor Polysaccharides from Maitake, *Grifola frondosa*. *Agric Biol Chem* 50 1986; (7): 1679-1688.
- Takashi YAMADA, Takehiko TERASHIMA, Hiroyuki HONMA, Shinichi NAGATA, Tsutomu OKUBO, Lekh Raj JUNEJA, Hidehiko YOKOGOSHI. "Effects of Theanine, a Unique Amino Acid in Tea Leaves, on Memory in a Rat Behavioral Test". *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. Biochemistry & Molecular Biology Notes* 2008; 72(5): 1356-1359. doi:10.1271/bbb.70669.
- Takezaki T et al. La dieta y los factores de riesgo del cáncer de pulmón en japonés con especial referencia al consumo de pescado y adenocarcinomas. *British Journal of Cancer* 2001; 84(9): 1199-1206.
- Talalay P, Zhang Y. Chemoprotection against cancer by isothiocyanates and glucosinolates. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 806-10.
- Tamura R, Tanebe K, Kawaniishii C, Toriichi K, Ono T. Effects of lentinan on abnormal ingestive behaviors induced by tumor necrosis factor. *Physiol Behav* 1997 Mar; 61(3): 399-410.
- Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Paredes SD, Reiter RJ. "Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity". *Obes Rev* 2011; 12 (3): 167-88. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x. PMID.
- Tan F et al. Tracking of cardiovascular risk factors and a cohort study on hyperlipidemia in rural schoolchildren in Japan. *Journal of Epidemiology* 2000; 10: 255-261.
- Tandon VK, Chor RB, Singh RV, Raib S, Yadava DB. Design, synthesis and evaluation of novel 1, 4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2004; 14: 1079-1083.
- Tandon VK, Yadav DB, Singh RV, Chaturvedi AK, Shukla PK. Synthesis and biological evaluation of novel (L)- α -amino acid methyl ester, heteroalkyl, and aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and antibacterial agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2005; 15: 5324-5328.
- Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(6): 1478-1483. (PubMed).
- Tanskanen A et al. Heavy coffee drinking and the risk of suicide. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(9): 789-791.
- Tantamango YM, Knutsen SF, Beeson WL, Fraser G, Sabate J. Foods and food groups associated with the incidence of colorectal polyps: the Adventist Health Study. *Nutr Cancer* 2011; 63(4): 565-72. doi:10.1080/01635581.2011.551988.
- Tao Y, Drabik KA, Waypa TS, Musch MW, Alverdy JC, Schneewind O et al. Soluble factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C1018-30.
- Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttilä T. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol* 2009; Mar; 66(3): 382-9. doi:10.1001/archneurol.2008.596.
- Tarozzi A, Morroni F, Merlicco A, Herelia S, Angeloni S, Cantelli-Forti G and Hrelia P. Sulforaphane as an inducer of glutathione prevents oxidative stress-induced cell death in a dopaminergic-like neuroblastoma cell line. *Journal of Neurochemistry* 2008; 111(5): 1161-1171. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06394.
- Sun A, Jean-San Chia, Chun-Pin Chiang, Shu-Ping Hsuen, Jia-Ling Du, Chia-Wei Wu and Won-Bo Wang. The Chinese Herbal Medicine Tien-Hsien Liquid Inhibits Cell Growth and Induces Apoptosis in a Wide Variety of Human Cancer Cells. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. May 2005; 11(2): 245-256. doi:10.1089/acm.2005.11.245.
- Tavani A, Vecchia C L. Coffee and cancer: a review of epidemiological studies, 1990-1999. *European Journal of Cancer Prevention* August 2000.
- Taylor MJ, Carney SM, Goodwin GM, Geddes JR. "Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *Journal of Psychopharmacology* 2004; 18(2): 251-6. PMID 15260915.
- Té verde, mejora fibromas uterinos sintomáticos. <http://guidewhat.com/los-remedios-caseros/remedios-caseros-para-los-fibromas.php>.
- Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, McGrath BP, Malan E, Gan TE, Peverill RE. Dietary soy containing phytoestrogens does not activate the hemostatic system in post-menopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 1936-41.
- Teissier E, Nohara A, Chinetti G, Paumelle R, Cariou B, Fruchart JC, Brandes RP, Shah A, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor α induces NADPH oxidase activity in macrophages, leading to the generation of LDL with PPAR- α activation properties. *Circ Res* 2004; 95: 1174-82.

- Teixeria MJ, Almeida YM, Viana JR, Holanda JG, Rodríguez TP, Prata JRC, Coelho ICB, Rao VS, Pompeu MML. In vitro and in vivo leishmanicidal activity of 2-hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-1,4-naphthoquinone (lapachol). *Phytotherapy Research* 2001; 15: 44-48.
- Teixeira SR et al. Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes and nephropathy. *J. Nutr* 2004; 134(8): 1874-80.
- Tenkanen L, Ahonen M et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer* 2004; 108(1): 104-108. (PubMed).
- Terhakovec AM et al. Age-related changes in cardiovascular disease risk factors of hypercholesterolaemic children. *Journal of Pediatrics* 1998; 132: 414-420.
- The Alpha Tocopherol, Beta Carotene, Cancer prevention Study Group, *NEJM* 1994; 330: 15,1029-1035.
- The Human Microbiome Project Consortium. "A framework for human microbiome Research" *Nature* 486: 216-221. Junio de 2012. doi:10.1038/nature11209.
- The Human Microbiome Project Consortium. "Structure, function and diversity of the healthy human microbiome" *Nature* 486: 208-214. Junio de 2012. doi:10.1038/nature11234.
- The Journal of Interferon. Research 4(1984): 223-233.
- The Lords of the Human Genome. Eat to live or live to eat? *Cell* 2013; 155: 5-7.
- The National Osteoporosis Foundation (NOF) Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. Washington. DC 2013.
- Thibault A, Samid D, Tompkins AC, Figg WD, Cooper MR, Hohl RJ, Trepel J, Liang B, Patronas N, Venzon DJ, Reed E, Myers CE. "Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer". *Clinical Cancer Research* 1996; 2(3): 483-91. PMID 9816194.
- Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361, 477-485.
- Thom E. The Effect of Chlorogenic Acid Enriched Coffee on Glucose Absorption in Healthy Volunteers and Its Effect on Body Mass When Used Long-term in Overweight and Obese People doi:10.1177/147323000703500620 *Journal of International Medical Research* November 2007; 35(6): 900-908.
- Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen H. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 605-11.
- Thompson et al (citado por Ortega R). Deshidratación, tipos, causas y consecuencias. Universidad Complutense de Madrid, 2008.
- Thompson GR, Grundy SM. History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 3D-9D.
- Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Factores de riesgo de hemorragia cerebral en la era de la hipertensión bien controlada. Melbourne Estudio de Factores de Riesgo (MERFS) Grupo Stroke 1996 Nov; 27(11): 2020-5.
- Tikkanen MI et al. Dietary soy derived isoflavone phytoestrogens, could they have a role in coronary heart disease prevention? *Biochem Pharmacol* 2000; 60(1): 1-5.
- Tilg H, Moschen A. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* gutjnl-2014- 306928. Published Online First: 15 May 2014.
- Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, Versteegh FG. "Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study". *Eur J Pediatr* 2003; 162 (7-8): 554-5. doi:10.1007/s00431-003-1207-x. PMID 12783318.
- Toledo E et al. Mediterranean Diet With Olive Oil Might Cut Breast Cancer Risk *JAMA Intern Med.* Doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4838 [publicado en línea el 14 de septiembre 2015].
- Tolerancia del café en la adolescencia. http://www.consumer.es/web/es/alimentacion/aprender_a_comer_bien/infancia_y_adolescencia/2004/11/11/111716.php.
- Tomás Barberán FA, Clifford MN. Flavanones, chalcones and dihydrochalcones nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric* 2000; 80: 1073-80.
- Tomás-Barberán FA, Espín JC. Phenolic compounds and related enzymes as determinants of quality in fruits and vegetables. *J Sci Food Agric* 2001; 81: 853-76.
- Tomás-Barberán FA, Ferreres F, Gil MI. Antioxidant phenolic metabolites from fruit and vegetables and changes during postharvest storage and processing. En: Attaur. Rahman ed. *Studies in Natural products Chemistry*. Amsterdam: Elsevier 2000; 23: 739-95.
- Tomás Barberán FA, Gil MI, Cremin P. HPLC-DAD-ESIMS phenolic compounds in nectarines, peaches. *Agric Food Chem* 2001; 49: 47: 48-60.
- Tomás-Barberán F A. Los polifenoles de los alimentos y la Salud. *Alimentación, Nutrición y Salud* 2003; Vol 10(2), 41-53.
- Tomera JF. "Current knowledge of the health benefits and disadvantages of wine consumption". *Trends Sci Tech* 1999; 10: 129-138.
- Topkan E, Tufan H, Yavuz AA, Bacanlı D, Onal C, Kosdak S, Yavuz MN. "Comparison of the protective effects of melatonin and amifostine on radiation-induced epiphyseal injury". *Int J Radiat Biol* 2008; 84 (10): 796-802. doi:10.1080/09553000802389678. PMID 18979313.
- Torres Morera LM. NAC y Glutathión Tratado de cuidados críticos y emergencias 2001; P. 1468.
- Torun B, Davies PSW, Livingstone MBE. Energy requirements and dietary energy recommendations for children and adolescents 1 to 18 years old. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50 (Suppl1): 37-81.
- Toshiro W, Takako Y, Hitoko T, Jiang S, Mazumder T, Shiro N, Keisuke T. Antihypertensive, effect of GAMMA-Aminobutyric Acid-Enriched *Agaricus blazei* on Spontaneously Hypertensive Rats. *Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology* 2002; Journal Code: F0895A. ISSN: 1341-027X. 49(3): 166-173.

- Toth JO, Luu B, Ourisson G. Ganoderic acid T and Z: cytotoxic triterpenes from *Ganoderma lucidum* (Polyporaceae). *Tetrahedron Lett* 1983; 24: 1081-1084.
- Toyomura K, Kono S. Soybeans, Soy Foods, Isoflavones and Risk of Colorectal Cancer: a Review of Experimental and Epidemiological Data. *Asian Pac J Cancer Prev* 2002; 3(2): 125132.
- Transcriptoma humano. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432287>.
- Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser. *Int J Obes* 2012.
- "Trabajar de noche aumenta probabilidad de sufrir cáncer". (Diciembre 2007). Consultado el 22 de febrero de 2014.
- Traber MG. Does vitamin E decrease heart attack risk? Summary and implications with respect to dietary recommendations. *J Nutr* 2001; 131(2): 395S-397S. (PubMed).
- Traber MG. Utilization of vitamin E. *Biofactors* 1999; 10(2-3): 115-120. (PubMed).
- Traber MG. Vitamin E In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 396-411.
- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489, 242-249.
- Trepanowski JF, Farney TM, McCarthy CG, Schilling BK, Craig SA, Bloomer RJ. The effects of chronic betaine supplementation on exercise performance, skeletal muscle oxygen saturation and associated biochemical parameters in resistance trained men. *J Strength Cond Res* 2011 Dec; 25(12): 3461-71.
- Tresguerres JA et al. *Fisiología Humana*. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A.U. 3ª Edición. Madrid 2005.
- Trevisson E, Dimauro S, Navas P, Salviati L. "Coenzyme Q deficiency in muscle". *Curr Opin Neurol* 2011; 24(5): 449-56. doi:10.1097/WCO.0b013e32834ab528. PMID 21844807.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608.
- Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S, Tzala L, Gnardellis C, Rimm E, Trichopoulos D. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995; Jan 18; 87(2): 110-6.
- Trilling JS, Froom J. "The urgent need improve hypertension care". *Arch from Med* 2000; 9: 794-801.
- Trivedi B. Microbiome. *Nature* 2012; 492: S60-S61.
- Trostchansky A, Rubbo H. Nitrate fatty acids: mechanisms of formation, chemical characterization and biological properties. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 1887-1896.
- Trujillo J, Ordovas J M y Perez-Jimenez F. Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb* 1996; 16, 82-88.
- Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407(6806): 908-913.
- Donath M Y. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Universitätsspital Basel*, 2012.
- Tse WS et al. Caffeinated coffee enhances co-operative behavior in the Mixed Motive Game in healthy volunteers. *Nutr Neurosci* 2005; 12: 21-27.
- Tseng E, Scott-Ramsay EA, Morris ME. Dietary organic isothiocyanates are cytotoxic in human breast cancer MCF-7 and mammary epithelial MCF-12A cell lines. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004; 229: 835-42.
- Tucker KL et al. "Potassium, magnesium and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women", *Am J Clin Nutr* 1999 Abril; 69(4): 727-36.
- Tucker KL, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Qiao N, Hannan MT, Sripanyakorn S et al. Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1188-96.
- Tunstall Pedoe H, Kuulasmik K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amougel P, for the Monica Project: "Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality. 10 year results from 37 Vho Monica project populations". *Reiter RJ, Lancet* 1999; 353: 1.547-1557.
- Tuomilehto J, Hu G, Bidel S. Coffee consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004; 291: 1213-19.
- Tuomilehto J, Tikkanen MJ, Höglström P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Piironen V, Toivo J et al. Safety assessment of common foods enriched with natural nonesterified plant sterols. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 684-91.
- Turek FW, Gillette MU. "Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists". *Sleep Med* 2004; 5(6): 523-3 Cassone VM (noviembre de 1990). "Efectos de la melatonina sobre los sistemas circadianos de vertebrados". *Tendencias Neurosci* 2004; 13(11): 457-64. doi:10.1016/0166-2236 (90) 90099-V. PMID 1701579.
- Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3(4): 213-23.
- Turnbaugh P, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol* 2009; 587.17, 4153-4158.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T et al. A core guts microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009 Jan 22; 457(7228): 480-4.
- Turnbaugh P, Jeffrey I. Gordon. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol* 2009; 587(17): 4153-4158.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444(7122): 1027-31.
- Turner D, Steinhart AH, Griffiths AM. Ácidos grasos omega-3 (aceite de pescado) para el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa. *Cochrane*, 8 Octubre 2008.
- Turrens JF, Lariccia J and Gopal Nair M. "Resveratrol has no effect on lipoprotein profile and does not prevent peroxidation of serum lipid in normal rats". *Free Rad Res* 1997; 27: 557-562.
- Turunen M, Olsson J, Dallner G. "Metabolism and function of coenzyme Q". *Biochim Biophys Acta* 2004; 1660(1-2): 171-99. PMID 1457233.

- Tyler G Graham, Drew Ramsey. *The Happiness Diet: A Nutritional Prescription for a Sharp Brain, Balanced Mood, and Lean, Energized Body*. Rodale Press. Inc 2012; ISBN: 9781609618971.
- Tynkkynen S, Singh KV, Varmanen P. Vancomycin resistance factor of *Lactobacillus rhamnosus* GG in relation to enterococcal vancomycin resistance (van) genes. *Int J Food Microbiol* 1998; 41: 195-204.
- Tzounis X, Rodriguez Mateos A, Vulevic J, Gibson GR, Kwik Uribe C, Spencer JP. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93, 62-72.
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: The Surgeon Generals Report on Nutrition and Human Services. Public Health Service 1988.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group". "Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*Lancet* 1998; 352(9131): 854-65. doi:10.1016/S0140-6736(98)07037-8. PMID 9742977.
- Un Muley, Muley P, Shah M. café para reducir el riesgo de diabetes tipo 2 ? : una revisión sistemática *Curr Diabetes Rev* 2012 Mayo; 8(3): 162-8.
- United States Environmental Protection Agency. https://en.wikipedia.org/wiki/United_States_Environmental_Protection_Agency.
- Universidad Johns Hopkins. Ambulatory Pediatrics 2001; 1(2): 104-107.
- Upadhyay SN, Dwarakanath BS, Ravindranath T, Mathew TL. Chemical radioprotectors. *Defen Sci* 2005; 55: 403-25.
- Urgert R, van Vliet T, Zock P, Katan M. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: A randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1107-1.
- Urquiaga I y Leighton I. *Alimentos Mediterráneos*. Ed. Pontificia Universidad Católica de Chile 2007.
- USDA, Food and Nutrition Service. File SE, Jarrett N, Fluck E et al. Eating soya improves human memory. *Psychopharmacology* 2001; 157: 430-6.
- Ushiroyama T et al. Effect of continuous combined therapy with vitamin K2 and vitamin D3 on bone mineral density and coagulofibrinolys function in postmenopausal women, *Maturitas* 2002, 41: 211-221.
- Usmani OS, Belvisi MG, Patel HJ, Crispino N, Birrell MA, Korbonits M, Korbonits D, Barnes PJ, Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough. *FASEB J* 2005; 19, 231-233.
- Uz T, Akhisaroglu M, Ahmed R and Manev H. "The pineal gland is critical for circadian Period expression in the striatum and for circadian cocaine sensitization in mice". *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(12): 2117-23. doi:10.1038/sj.npp.1300254. PMID 12865893.
- Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The "perfect storm" for type1 diabetes: the complex interplay between intestinal micro- biota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes* 2008; 57: 2555.
- Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, Pelled D, Brichon G, Zwingelstein G, Bodennec J. "Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids.". *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 87(5): 1170-1180. PMID 18469236. <http://www.ajcn.org/cgi/content/abstract/87/5/1170>.
- Vakhapova V et al. Phosphatidylserine Containing ω -3 Fatty Acids May Improve Memory Abilities in Non-Demented Elderly with Memory Complaints: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial 2010; 29. doi:10.1159/000310330.
- Valcárcel Yolanda. Contaminación química. Universidad Juan Carlos I. <https://www.linkedin.com/in/yolanda-valcarcel-8835b680>.
- Valenzuela A. Ácidos grasos con isomería trans I. Su origen y los efectos en la salud. *Rev Chil Nutr* 2008; 35: 162-71.
- Valenzuela B A. COFFEE, CAFFEINE, AND ITS EFFECTS ON CARDIOVASCULAR HEALTH AND MATERNAL HEALTH. Centro de Lípidos, INTA, Universidad de Chile y Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Santiago, Chile 2009.
- Valeria Pala, Vittorio Krogh, Paola Muti, Véronique Chajès, Elio Riboli, Andrea Micheli, Mitra Saadatian, Sabina Sieri, Franco Berrino. "Erythrocyte Membrane Fatty Acids and Subsequent Breast Cancer: a Prospective Italian Study". *JNCL* 2001; 93. PMID 11459870.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
- Vallés Belsue F. Aceite de oliva y salud. *Revista Corazón y Salud* 2005; 35. Fundación Española de Corazón.
- Van Biervliet JP et al. Plasma apoprotein and lipid patterns in newborns: influence of nutritional factors. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1981; 70: 851-856.
- Van Coppenolle F, Le Bourhis X, Carpentier F, Delaby G, Cousse H, Raynaud JP, Dupouy JP, Prevarskaya N. Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: Comparison with finasteride. *Prostate* 2000; 43: 49-58.
- Van Dam and Hu. Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Association* 2005; 294: 97-104.
- Van Dam RM. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33: 1269-1283.
- Van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2005; 294: 97-104.
- Van den Bogaard B, Draijer R, Westerhof BE, Van den Meiracker AH, Van Montfrans GA, Van den Born BJ. Effects on peripheral and central blood pressure of cocoa with natural or high-dose theobromine: A randomized, double blind crossover trial. *Hypertension* 2010, 56: 839-846.
- Van der Gaag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, Nikkari S, Hendriks HF. Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. *Lancet* 2000; 355: 1522-29.
- Van der Pols J, Heinen M et al. Serum Antioxidants and Skin Cancer Risk: An 8-Year Community-Based Follow-up Study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1167-1173. Published online March 2009; 31.

- Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999; 135: 564-8.
- Van Dongen HP et al. Caffeine eliminates psychomotor vigilance deficits from sleep inertia. *Sleep* 2001; 24: 813-9.
- Van Guelpen B. "Folate in colorectal cancer, prostate cancer and cardiovascular disease". *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(5): 459-73. doi:10.1080/00365510601161513. PMID 17763182.
- Vanitallie TB, Nonas C, Di Rocco A, Boyar K, Hyams K, Heymsfield SB. Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology* 2005; 64: 728-730.
- Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Lawson LD, Ransom D K and Hughes B G. Inhibition of whole blood platelet-aggregation by compounds in garlic clove extracts and commercial garlic products. *Throm* 1992; 65: 141-156.
- Van Popele NM, Grobbee De Bots MI et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454-60.
- Van Poppel G, Verhoeven DT, Verhagen H, Goldbohm RA. Brassica vegetables and cancer prevention. Epidemiology and mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 1999; 472: 159-68.
- Vanschoonbeek, Kristof et al. "Cinnamon Supplementation Does Not Improve Glycemic Control in Postmenopausal Type 2 Diabetes Patients". Retrieved 2008-05-11.
- Vaqueiroa M, Baréb M, Antona E, Andreua E, Moyac A, Samperec R, Villard E y Gimeno C, en representación del grupo de estudio D'AVIS. Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años. 2006.
- Varela G. Guía de alimentación y menopausia. Madrid. Italfarmaco, S.A 2008.
- Varela G. Nutrición en la etapa fértil de la mujer. Bases en la promoción de la salud y en la prevención de malformaciones congénitas en los posibles descendientes. En Ortega R M, eds Nutrición en la población femenina. Desde la infancia a la edad adulta. Madrid, Ergón 2007; 31-38.
- Varela Moreiras G, Avila J, Cuadrado C, del Pozo S, Ruiz E, Moreiras O. Evaluation of food and dietary patterns in Spain by the Food Consumption Survey: Updated information. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 537-543.
- Varney ME, Buchanan JT, Dementieva Y, Hardman WE, Sollars VE. A high omega-3 fatty acid diet has different effects on early and late stage myeloid progenitors. *Lipids* 2011 Jan; 46(1): 47-57. doi:10.1007/s11745-010-3491-3. Epub 2010 Oct 31.
- Varney ME, Hardman WE, Sollars VE. Omega 3 fatty acids reduce myeloid progenitor cell frequency in the bone marrow of mice and promote progenitor cell differentiation. *Lipids Health Dis*. 2009 Mar 18; 8: 9. doi:10.1186/1476-511X-8-9.
- Vázquez A, Liu J, Zhou Y Oltvai Z. "Catabolic efficiency of aerobic glycolysis: the Warburg effect revisited". *BMC systems biology* 2010; 4(58). doi:10.1186/1752-0509-4-58.PMC 2880972. PMID 20459610.
- Vega Lopez S, Lichtenstein AH. Dietary protein type and cardiovascular disease risk factors. *Prev Cardiol* 2005; 8(1): 31-40.
- Vegetarian Diets: American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: Vegetarian Diets. *J Am Diet Assoc*. 2009; 109: 1266-1282.
- Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, Carrieri V, Albano O. "Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease". *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(9): 407-15. doi:10.3109/00365528909093067. PMID 2781235.
- Verhoeven DT, Goldbohm RA, van Poppel G et al. A review of mechanisms underlying anticarcinogenicity by brassica vegetables. *Chem Biol Interact* 1997; 103: 79-129.
- Verlangieria AJ, Kapeghiana JC, El-Dean S, Bush M. Fruit and vegetable consumption and cardiovascular mortality, Medical Hypotheses 1985; 16(1): 7-15.
- Verspohl, Eugen J, Bauer K, Neddermann E et al. "Antidiabetic effect of Cinnamomum cassia and Cinnamomum zeylanicum In vivo and In vitro". *Phytotherapy Research* 2005; 19(3): 203-206. doi:10.1002/ptr.1643. PMID 15934022.
- Vernani K, Garg S. Herbal medicines for sexually transmitted diseases and AIDS. *J Ethnopharmacol* 2002; 80: 49-66.
- Vertuani S, Angusti A, Manfredini S. "The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview". *Curr Pharm Des* 2004; 10(14): 1677-94.
- Veses Alcobendas AM. Asociación entre el consumo moderado de cerveza tradicional y sin alcohol y la composición corporal. Grupo de Inmunonutrición. Dpto. Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN), Instituto del Frío. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. CSIC. Directora de la Investigación: Ascensión Marcos.2011.
- Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivelles AA, Tapsell LC, Nälsén C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffettone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH. KANWU Study Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001; Mar; 44(3): 312-9.
- Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA, Bixler EO, Prolo P, Lin HM et al. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2002; 51, 887-892.
- Vichuda L, Matthev WS, Wien M, and Sabaté J. The risk of child and adolescent overweight is related to types of food consumed. *Nutr J* 2011; 10: 71. Published online 2011 Jun 24. doi:10.1186/1475-2891-10-71. PMCID: PMC3130644.
- Vidal Valverde C, Pérez López M y Rojas Hidalgo E. Pectic substances in raw and coked, fresh or processed Spanish vegetables. *J Agric Food Chem* 1983; 31: 949-953.
- Vidavalur R, Otani H, Singal PK, Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11: 217-25.
- Viegas O et al. "Inhibitory effect of antioxidant rich marinades on the formation of heterocyclic aromatic amines in pan-fried beef". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.

- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5): 842-856. (PubMed).
- Vijayalaxmi, Meltz ML, Reiter RJ, Herman TS, Kumar KS. "Melatonin and protection from whole-body irradiation: survival studies in mice". *Mutat Res* 1999; 425 (1): 217. doi:10.1016/S0027-5107(98)00246-2. PMID 10082913.
- Vijayalaxmi, Reiter RJ, Herman TS, Meltz ML. "Melatonin and radioprotection from genetic damage: in vivo/in vitro studies with human volunteers". *Mutat Res* 1996; 371 (3-4): 221-8. doi:10.1016/S0165-1218(96)90110-X. PMID 9008723.
- Vijayalaxmi, Reiter RJ, Herman TS, Meltz ML. "Melatonin reduces gamma radiation-induced primary DNA damage in human blood lymphocytes". *Mutat Res* 1998; 397 (2): 203-8. doi:10.1016/S0027-5107(97)00211-X. PMID 9541644.
- Viljanen et al. Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A et al. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2005b; 115: 1254-9.
- Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005a; 16: 65-71.
- Villanueva Cristina M, Cantor Kenneth P, Cordier Sylvaines, Jaakkola Jouni J K, King Will D, Lynch Charles F, Porru Stefano, Kogevinas Manolis. Disinfection Byproducts and Bladder Cancer: A Pooled Analysis. *Epidemiology* 2004; 15(3): 357-367. doi:10.1097/01.ede.0000121380.02594.fc.
- Villar Alvarez F, Banegas JR, De Mata Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. "Los factores de.
- Vinson JA. *Adv. Exp Med Biol* 1998; 439: 151-64.
- Vinson JA. Caffeine and incident hypertension in women. *JAMA* 2006; 295: 2135-9.
- Viollot B et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci* 2012; 122(6): 253-270.
- Virchow et al. Intolerance to Tartrazine in Aspirin-Induced Asthma: Results of a Multicenter Study. *Respiration* 1988; 53: 20-23.
- Virginia Robles, Alonso y Francisco Guarner. Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. (*Nutr Hosp* 2013; 28: 553-557). doi:10.3305/nh.2013.28.3.6601.
- Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Mursu J, Tuomainen TP, Korhonen MJ, Valkonen VP, Seppanen K, Laukkanen JA, Salonen JT. Mercury, fish oils and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease, and all-cause mortality in men in eastern Finland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 228-233.
- Visoli F and Galli C. "Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation". *Life Sci* 1994; 55, 1965-1971.
- Visoli F, Caruso D, Grande S, Bosisio R, Villa M, Galli Get al. Vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. *Eur J Nutr* 2005; 44: 121-7.
- "Vitamin and mineral requirements in human nutrition, 2ª ed ". World Health Organization 2004.
- "Vitamin C Foundation's RDA".
- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361(9374): 2017-2023. (PubMed).
- Vogiatzoglou A et al. "Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community dwelling elderly". *Neurology* 2008; 71(11): 826-832. doi:10.1212/01.wnl.0000325581.26991.f2.
- Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgi R. Non celiac gluten questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol* 2013; 10(5): 383-92. doi:10.1038/cmi.2013.28.
- Voll Reinhold, Werner Fritz. *Manual de Electroacupuntura*. Editorial Literaria de Medicina, S. L Stuttgart L Cuarta edición. Febrero de 1978.
- Von Holtz Rebeca L. β -sitosterol activates the sphingomyelin cycle and induces apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Nutrition and Cancer* 1998; 32(1).
- Von Kries R et al. Breast feeding and obesity: cross-sectional study. *British Medical Journal* 1999; 319: 147-150.
- Von Kries R et al. Does breast-feeding protect against childhood obesity? *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2000; 478: 29-39.
- Vos M, Esposito G, Edirisinghe JN, Vilain S, Haddad DM, Slabbaert JR, Van Meensel S, Schaap O, De Strooper B, Meganathan R, Morais VA, Verstreken P. Vitamin K2 is a mitochondrial electron carrier that rescues pink1 deficiency *Science* 2012 Jun 8; 336(6086): 1306-10. doi:10.1126/science.1218632. Epub 2012 May 10.
- Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001; 103: 2674-2680.
- Vrieze A et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010; 53: 606-613.
- Vrieze A, Holleman F, Zoetendal G, de Vos WM, Hoesktra JB, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2001; 53: 606-13.
- Vucenik I, Kalebic T, Tantivejkul K et al. Novel anticancer function of inositol hexaphosphate: inhibition of human rhabdomyosarcoma in vitro and in vivo. *Anticancer Res* 1998; 18(3A): 1377-1384.
- Vucenik I, Shamsuddin AM. Protection against cancer by dietary IP6 and inositol. *Nutr Cancer* 2006; 55(2): 109-25. (REVIEW).
- Wade Carlson. *Carlson Wade's amino acids book*. New Canaan CT: Keats Publishing Inc 1985.
- Wagner CL, Greer FR and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *American Academy of Pediatrics*. 2008; 122(5): 1142-1152. (PubMed).

- Wahle KW, Carusi D, Ochoa JJ, Quiles JL. Olive oil and modulation of cell signaling in Disease prevention. *Lipids* 2004; 39: 1223-1231.
- Waldram A, Holmes E, Wang Y, et al. Top-down systems biology modeling of host metabolite type microbiome associations in obese rodents. *J Proteome Res* 2009; 8(5): 2361-75.
- Walerta F, Ruiz Mora J, Campos Segura M, Serrano MJ, Gaforio JJ. El escualeno, componente minoritario del aceite de oliva y su relación con el cáncer. I Congreso de Cultura del olivo. Instituto de Estudios Giennenses. Jaén 2007; 765-782.
- Walker A, Parkhill J. Fighting obesity with bacteria. *Science* 2013; 341: 1069-1070.
- Walker SP et al. The effects of birth weight and postnatal linear growth on blood pressure at age 11-12 years. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2001; 55: 394-398.
- Waliszewski K, Blasco G. Propiedades nutraceuticas del licopeno, *Salud Publica Mex* 2010; 52: 254-265.
- Wang A, Cockburn M, Ly T, Bronstein JM, Ritz B. The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. *Occupational Environmental Medicine* 2014; 71: 275-281.
- Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS, Lau J. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary and secondary prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 5-17.
- Wang HX and Ng TB. Eryngii a novel antifungal peptide from fruiting bodies of the edible mushroom *Pleurotus eryngii*. *Peptides* 2004; 25(1).
- Wang HX and Ng TB. Purification of a laccase from fruiting bodies of the mushroom *Pleurotus eryngii*. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2006; 69(5): 521-525.
- Wang HY et al. The second national survey of oral health status of children and adults in China. *International Dental Journal* 2002; 52: 283-290.
- Wang J, Gallagher D, DeVito LM, Cancino GI, Tsui D, He L, Keller GM, Frankland PW, Kaplan DR, Miller FD. Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation. *Cell Stem Cell* 2012 Jul 6; 11(1): 23-35. doi:10.1016/j.stem.2012.03.016.
- Wang JS, Jen CJ, and Chen III: Effects of exercise training and deconditioning on platelet function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1668-1674.
- Wang L S, Huang YW, Sugimoto Y, Liu S, Chang HL, Ye W, Shu S, Lin YC. "Conjugated linoleic acid (CLA) up-regulates the estrogen-regulated cancer suppressor gene, protein tyrosine phosphatase gamma (PTP gamma), in human breast cells". *Anticancer Res* 2006 Jan-Feb; 26(1A): 27-34. PubMed.gov 2006.
- Wang LW et al, 1964. <http://chineseherbinfo.com/zhu-ling-polyporus-sclerotium-grifola-mushroom>.
- Wang N, Silver DL, Thiele C, Tall AR. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) functions as a cholesterol efflux regulatory protein. *J Biol Chem* 2001; 276: 23742-7.
- Wang NQ, Jiang LD, Zhang XM, Li ZX. Effect of dongchong xiaocao capsule on airway inflammation of asthmatic patients China Journal of Chinese Materia Medica 2007; 32(15): 1566-1568. PMID 17972591.
- Wang Q, Ding ZH, Liu JK, Zheng YT. Xanthohumol, a novel anti HIV-1, agent purified from hops *Humulus lupulus*. *Antiviral Res* 2004; 64: 189-94.
- Wang SY, Hsu ML, Hsu HC, Tzeng HC, Lee S.S, Shiao MS, Ho CK. The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophage and T lymphocytes. *Int J Cancer* 1997; 70: 699-705.
- Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RBS, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471-2477.
- Wang XC, Zyang J, Yu X, Han L, Zhou ZT, Zyang Y, Wang JZ. "Prevention of isoproterenol-induced tau hyperphosphorylation by melatonin in the rat". *Sheng Li Xue Bao* 2005; 57(1): 7-12. PMID 15719129.
- Wang Y, Liu H, Witting PK, Stasch JP, Hahn M, Chang S, Rivathanathamrong D, Wu BJ, Ball HJ. Kyneurine is an endothelium derived relaxing factor produced during inflammation. *Nature Medicine* 2010; 16(3) 279-85. DOI: 10.1038/nm 2092.
- Wang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Antikainen R, Mahonen M, Mannisto S, Katzmarzyk PT, Hu G Coffee consumption and the risk of heart failure in Finnish men and women. *Heart* 2011; 97: 44-48.
- Wang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P et al. El consumo de café y el riesgo de insuficiencia cardíaca en los hombres y las mujeres del corazón 2011 de enero finlandeses; 97(1): 44-8.
- Wang YH, Ye J, Li CL, Cai SQ, Ishizaki M, Katada M. An experimental study on anti-aging action of Cordyceps extract]. *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo Zhongyao Zazhi = China Journal of Chinese Materia Medica China (Diario de la materia médica china)* 2004; 29(8): 773-776 [2004, 29(8): 773-776. PMID 15506292.
- Wang YY, Khoo KH, Chen ST, Lin CC, Wong CH, Lin CH. Studies on the immunomodulating and antitumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides: functional and proteomic analyses of a fucose-containing glycoprotein fraction responsible for the activities. *Bioorg Med Chem* 2002; 10: 1057-1062.
- Wang Z et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63.
- Wang Z, Wang Z, Liang Z, Liu J, Shi W, Bai P, Lin X, Magaye R, Zhao J. Expression and clinical significance of IGF-1, IGFBP-3, and IGFBP-7 in serum and lung cancer tissues from patients with non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2013 Oct 16; 6: 1437-44. doi:10.2147/OTT.S51997.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity, mortality and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet* 1998; 351: 1603-1608.
- Warburg O. "On the Origin of Cancer Cells". *Science* 1956; 123(3191): 309-14. Doi: 10.1126/Science.123.3191.309. PMID 13298693.
- Warburg O, Posener K, Negelein E: Ueber den Stoffwechsel der Tumoren; *Biochemische Zeitschrift* 1924; 152: 319-344. Reimpreso en Ingles bajo el título: On metabolism of tumors por O. Warburg, Editorial: Constable, Londres 1930.
- Wardas J. Neuroprotective role of adenosine in the CNS. *Pol J Pharmacol* 2002; 54: 313-26.

- Wardlaw GM y Snook JT. Effect of diets high in butter, corn oil, or high-oleic acid sunflower oil on serum lipids and apolipoproteins in men. *American Journal of Clinical Nutrition* 1990; 51: 815-821.
- Warner D, Sheng H, Batinić-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol* 2004; 207(18): 3221-31. PMID 15299043.
- Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol* 2002; 60: 258-274.
- Wasser SP, Weis, AL. Medicinal Mushrooms. *Ganoderma lucidum*, (Curtis: Fr.), P. Karst; Nevo, E. Eds.; Peledfus Publ House: Haifa, Israel, 1997; 39.
- Wasson RG. Soma: Divine Mushroom of Immortality. Harcourt Brace Jovanovich. Inc.: Los Angeles, CA, USA 1968; 80-92.
- Watanabe F, Katsura H, Takenaka S, Fujita T, Aba K, Tamura Y, Nakatsuka T, Nakano Y. "Pseudovitamin B 12 is the predominant cobamide of an algal health food, spirulina tablets. *Journal of agricultural and food chemistry* 1999; 47(11): 4736-4741. doi:10.1021/jf990541b. PMID 10552882.
- Water L and Robert A and Jirtle Randy L. Transposable Elements: Targets for Early Nutritional Effects on Epigenetic Gene Regulation. *Cell Biol*, August 2003; 23(15): 5293-5300. doi:Mol.
- Watson, citado por Ebrí Torné B, en *La Otra Cara de la Medicina ¿Hacia dónde vamos?* Mira Editores, 2002.
- Wattenberg LW. Chemoprevention of pulmonary carcinogenesis by myo-inositol. *Anticancer Res* 1999; 19: 3569-3661. "http://www.doctorsofusc.com/condition/document/125035%22%20%5C%20%22ref15.
- Webb P, Lopez GN, Uth RM, Kushner P J. Tamoxifen activation of the estrogen receptor. *Mol Endocrin* 1995, 9: 443-56.
- Webster Ross G et al. Association of Coffee and Caffeine Intake with the Risk of Parkinson Disease. *JAMA*, May 24, 2000; 283: 20.
- Wedick NM, Brennan AM, Sun Q, Hu FB, Mantzoros CS, van Dam RM. Efectos del café cafeína y descafeinado sobre factores de riesgo biológicos para la diabetes tipo 2: Un ensayo controlado aleatorio. *Nutr J* 2011; 10: 93.
- Wei Zheng, Timothy J Doyle, Lawrence H. Kushi, Thomas A Sellers, Ching Ping Hong and Aaron R Folsom. Tea Consumption and Cancer Incidence in a Prospective Cohort Study of Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol* 1996; 144(2): 175-182.
- Weight control and physical activity. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Handbooks of Cancer Prevention 2002; vol. 6.
- Weingärtner O, Böhm M and Laufs U. "Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolaemia". *Eur Heart J* 2009 Feb; 30(4): 404-409. PMID: PMC2642922.
- Weishaupt JH, Bartels C, Pölkner E, Dietrich J, Rohde G, Poeggeler B, Mertens N, Sperling S, Bohn M, Hüther G, Schneider A, Bach A, Sirén AL, Hardeland R, Bähr M, Nave KA, Ehrenreich H. "Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment". *J Pineal Res* 2006; 41 (4): 313 23. doi:10.1111/j.1600-079X.2006.00377.x. PMID 17014688.
- West AL, Oren GA, Moroi SE. Evidence for the use of nutritional supplements and herbal medicines in common eye diseases. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(1): 157-166. (PubMed).
- Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362(9393): 1389-1400. (PubMed).
- Whincup P, Cook D. Blood pressure and hypertension. In: Kuh D, Ben-Shlomo Y, eds. *A life course approach to chronic disease epidemiology*. Oxford University Press 1997; 121-144.
- White J. (lead reviewer). National Cancer Institute (NCI) "PDQ Coenzyme Q10". NCI. National Institutes of Health, US Dept of Health and Human Services (14 de mayo de 2014).
- WHO Report, AIDS Epidemic Update. *Epidemiology* 2002.
- WHO/FAO. Diet, Nutrition and the prevention of Chronic Diseases. Geneva, 28 January-1 February 2002.
- Widhalm K, Brazda G, Schneider B, Kohl S. Effect of soy protein diet versus standard low fat, low cholesterol diet on lipid and lipoprotein levels in children with familial or polygenic hypercholesterolemia. *Pediatr J*. July 1993; 123(1): 30-4.
- Wilcox J N, Blumenthal B F. Thrombotic mechanism in atherosclerosis, potential impact of soy protein. *Journal of Nutrition* 1995; 125, 631S 638S.
- William Rea. El 95% de patologías tienen relación con el medioambiente. <http://www.fundacion-alborada.org/2013-02-09-12-15-36/344-william-rea-qel-95-de-patologias-tienen-relacion-con-el-medioq>.
- Willatts JS, Forsyth MK, DiModugno S, Varna M, Colvin. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *The Lancet* 1998; vol. 352, August 29.
- Willett WC, Stampfer MJ. *Práctica Clínica*. What vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J Med*. 20 de diciembre de 2001; 345(25): 1819-24. See more at: http://lafuentezuela.com/ver.php?categoria=153&id_noticia=5913#sthash.JLPABIV2.dpuf.
- Williams CA, Grayer, RJ. "Anthocyanins and other flavonoids". *Nat Prod Rep* 2004; 21: 539-573.
- Williams CM, Francis-Knapper JA, Webb D, Brookes CA, Zampelas A, Tredger JA, Wright J, Meijer G, Calder PC, Yaqoob P, Roche H y Gibney MJ. Cholesterol reduction using manufactured foods high in monounsaturated fatty acids: a randomized crossover study. *British Journal of Nutrition* 1999; 81: 439-446.
- Wilkinson EG, Arnold RM, Folkers K. Bioenergetics in clinical medicine. VI adjunctive treatment of periodontal disease with coenzyme Q10. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975; 12(1): 111-24.
- Wilson AC et al. Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. *British Medical Journal* 1998; 316: 21-25.
- Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR et al. El consumo de café y el riesgo de cáncer de próstata y la progresión de los Profesionales de la Salud de seguimiento de estudios. *J Natl Cancer Inst* 2011 Jun 8; 103(11): 876-84.
- Wilson KM, Shui IM, Mucci LA, Giovannucci E. Calcium and phosphorus intake and prostate cancer risk: a 24-y follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2015 Jan; 101(1): 173-83.
- Will Clower. *Eat Chocolate, Lose Weight: New Science Proves You Should Eat Chocolate Every Day*. Editorial Rodale 2014.

- Wingard DL et al. Is breast-feeding in infancy associated with adult longevity? *American Journal of Public Health* 1994; 84: 1456-1462.
- Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett W, Curhan G. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA* 2005; 294: 2330-5.
- Winkel-Shirley B. "Flavonoid Biosynthesis. A Colorful Model for Genetics, Biochemistry, Cell Biology, and Biotechnology". *Plant Physiology* 2001; 126: 485-493.
- Winkel-Shirley B. "It takes a garden. How work on diverse plant species has contributed to an understanding of flavonoid metabolism". *Plant Physiology* 2001; 127: 1399-1404.
- Wilson J, Gelb A. "Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics". *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14(1): 66-79. PMID 11773828.
- Wirtz PH PhD, Roland von Känel MD, Rebecca E Meister MS, Angela Arpagaus MS, Sibylle Treichler BS, Ulrike Kuebler PhD, Susanne Huber, Ulrike Ehlert PhD. Dark Chocolate Intake Buffers Stress Reactivity in Humans. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(21): 2297-2299. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.580.
- Wiseman H, O'Reilly J, Adlercreutz H, Mallet A, Howey E, Rowland I. Isoflavones phytoestrogen consumed in soy decrease f2-isoprostane concentration and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in human. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 395-400.
- Wiseman S A, Mathot J N, de Fouw NJ and Tijburg L B. Dietary non-tocopherol antioxidants present in extra virgin olive oil increase the resistance of low density lipoproteins to oxidation in rabbits. *Atherosclerosis* 1996; 120, 15-23.
- Witschi A, Junker E, Schranz C, Speck RF, Lauterburg BH. Supplementation of N-acetylcysteine fails to increase glutathione in lymphocytes and plasma of patients with AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995; 11: 141-3.
- Witschi A, Reddy S, Stofer B, Lauterburg BH. The systemic availability of oral glutathione. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 667-9.
- Woda H, Goto H, Hagiwara S, Yamamoto Y. Redox status of coenzyme Q10 is associated with chronological age. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(7): 1141-2.
- Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, Rasmussen DD. "Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat". *Endocrinology* 2000; 141 (2): 48797. doi:10.1210/en.141.2.487. PMID 10650927.
- Won K J, Lee S Ch, Lee H, Lee S, Fang Z, Choi O, Jin M, Kim J, Park T, Choi W, Kim S K, Kim B. Cordycepin Attenuates Neointimal Formation by Inhibiting Reactive Oxygen Species Mediated Responses in Vascular Smooth Muscle Cells in Rats. *Journal of Pharmacological Sciences* 2009; 109(3): 403-412.
- Wong CP, Bray TM and Ho E. Induction of pro inflammatory response in prostate cancer epithelial cells by activated macrophages. *Can Letters* 2008; 276(1): 38-46. PMCID: PMC2684862.
- Wong YY, Moon A, Duffin R, Barthet-Barateig A, Meijer HA., Clemens MJ, Mo CH. Cordycepin Inhibits Protein Synthesis and Cell Adhesion through Effects on Signal Transduction. *J Biol Chem* 2010 January 22; 285(4): 2610-2621.
- Woo HJ, Park KY, Rhu Ch H, Lee W H, Choi BT, Kim GY, Park YM, Choi YH. Lapachone, a quinone isolated from *Tabebuia avellaneda*, induces apoptosis in HepG2 hepatoma cell line through induction of bax and activation of caspase. *Journal of Medicinal Food* 2006; 9(2): 161-168.
- Wood R, Pitchford P, Markel P. *New Whole Foods Encyclopedia: A Comprehensive Resource for Healthy Eating*. Penguin Books. April 2010.
- Woolf N, Davies M J, Poole Wilson P A, Sheridan D J. "Atheroma". Science Press Ltd 1990; London.
- Work group for clasification of Eating Disorders in Child and Adolescent, eating disturbances. *Int J Eat Disord* 2007; 40: S117-S152.
- World Health Organization. Active ageing a policy framework. *Aging Male* 2002; 5(1): 1-37.
- Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población a 1 de enero de 2013. Estadísticas de Migraciones 2012. Datos provisionales. Ministerio de Sanidad y Política Social 2013.
- World Health Organization. Global recommendations of physical activity for health. 2010.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: "Obesity: Preventing and managing the global epidemic". Who Technical report Series, 894. Ginebra, 2000.
- World Health Organization report. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control., World Health Organization; 2011. (Consultado 15 Agosto 2016). Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/.
- Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-7.
- World Health Organization: "Society of Hypertension. Statement on management of hypertension. World Health Organization International Society of Hypertension Writing Group". *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1.983-1.992.
- World Health Organization/Tufts University School of Nutrition Science and Policy. Keep fit for life: meeting the nutritional needs of older persons. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 2002.
- World Health Organization: "Who International Society of Hypertension (ISH) Statement on management of hypertension". *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1.983-1.992.
- Wostyn P, van Dam D, Audenaert K, de Deyn PP. Increased cerebrospinal fluid production as a possible mechanism underlying Caffeine's protective effect against Alzheimer's disease. *Int J Alzheimer's Dis* 2011; 2011.
- Wright GA, Baker DD, Palmer MJ, Stabler D, Mustard JA, Power EF, Borland AM, Stevenson PC. Caffeine in floral nectar enhances a pollinator's memory of reward. *Science* 2013; 339, 1202-1204.
- Wu AH, Stanczyk FZ, Martínez C, Tseng CC, Hendrich S, Murphy P, Chaikiitsilpa S, Stram DO, Pike MC. A controlled 2-modietary fat reduction and soy supplementation study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(5) 1133-41.

- Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian American. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1491-6.
- Wu GS, Zhang LY, Okuda H. Inhibitive effect of umbellatus polyporus polysaccharide on cachexic manifestation induced by toxohormone-L in rats. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1997Apr; 17(4): 232-3.
- Wasser S. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Applied Microbiology and Biotechnology*, November 2002; 60(3): 258-274. DOI: 10.1007/s00253-002-1076-1077.
- Wu GS, L Y Zhang, H Okuda. Inhibitive effect of umbellatus polyporus polysaccharide on cachexic manifestation induced by toxohormone-L in rats. Article in *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi* = Chinese journal of integrated traditional and Western medicine/Zhongguo Zhong xi yi jie he xue hui, *Zhongguo Zhong yi yan jiu yuan zhu ban* 1997; 17(4): 232-3. doi: 10.1007/BF02935130.
- Wu KJ, Hsieh MT, Wu CR, Madera GT, Chen YF. Té verde extracto mejora los déficits de aprendizaje y memoria en ratas isquémicas a través de su componente activo polifenol epigallocatequina-3- galato por la modulación del estrés oxidativo y la neuroinflamación. *Evid Based Complemento Alternat Med* 2012; 2012: 163106.
- Wu RR, Zhao JP, Jin H et al. "Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial". *JAMA* 2008; 299(2): 185-93. doi:10.1001/jama.2007.56-b. PMID 18182600.
- Wu Y, Antony S, Meitzler JL, Doroshow JH. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers. *Cancer Lett* 2013 Aug 26; doi:pii:S0304-3835(13)00589-2. 10.1016/j.canlet.2013.08.014.
- Wu YT, Lin LC, Tsai TH. Measurement of free hydroxytyrosol in micro dialysates from blood and brain of anesthetized rats by liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr A* 2009; 1216: 3501-3507.
- Wyman M, Leonard M, Morledge T. "Coenzyme Q10: a therapy for hypertension and statin-induced myalgia?". *Cleve Clin J Med* 2010; 77(7): 435-42. doi:10.3949/ccjm.77a.09078. PMID 20601617.
- Wynder EL, Hall NEL and Polansky M. Epidemiology of coffee and pancreatic cancer. *Cancer Research* 1983; 43(8).
- Xia et al. Physical exercise endothelium reparative capacity. *Aging Cell* 2012; 11: 111-119.
- Xianquan S, Shi J, Kakuda Y, Yueming J. "Stability of lycopene during food processing and storage". *J Med* 2005; *Food* 8(4): 413-22. PMID 16379550.
- Xiao-Han Tang, Moo-Jin Suh, Rong Li, and Lorraine J. Gudas. Cell proliferation inhibition and alterations in retinol esterification induced by phytanic acid and docosahexaenoic acid. First Published on October 26, 2006, doi: 10.1194/jlr.M600419-JLR200. *The Journal of Lipid Research* 2007; 48: 165-176.
- Xiao H, Yang CS, Li S, Jin H, Ho CT. Patel T. Monodemethylated polymethoxyflavones from sweet orange (*Citrus sinensis*) peel inhibit growth of human lung cancer cells by apoptosis. *Mol Nutr Food Res* 2009 Mar; 53(3): 398-406. doi:10.1002/mnfr.200800057.
- Xiaofeng Yu, Zhijun Bao, Jian Zou and Jie Dong. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studie. *BMC Cancer* 2011; 11: 96. doi:10.1186/1471-2407-11-96.
- Xie B, Gilliland FD, Li Y, Rockett HR. Effects of Ethnicity, Family Income and Education on Dietary Intake among Adolescents. *Preventive Medicine* 2003; 36: 30-40.
- Xingqun Li, Wen Xu. TLR4-mediated activation of macrophages by the polysaccharide fraction from *Polyporus umbellatus* (pers.) Fries. *Journal of Ethnopharmacology* 2011; 135(1) 26: 1-6.
- Xingwang Ye, Xiang Gao, Tammy Scott and Katherine L Tucker. Habitual sugar intake and cognitive function among middle-aged and older Puerto Ricans without diabetes. *Br J Nutr* 2011; 106: 1423-32.
- Xochitl C. Morgan, Curtis Huttenhower. *Human Microbiome Analysis* 2012; Chapter 12: PLOS Published: December 27, 2012. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002808>.
- Xu CF et al. Reported in Zhu J S, Halpern GM, Jones K. The Scientific rediscovery of a precious ancient Chinese herbal regimen: *Cordyceps sinensis*: Part I. *J Alt Comp Med* 2008; 4(3): 289-303.
- Xu CP, Liu WW, Liu FX, Chen S, Liao FQ, Xu Z, Jiang LG, Wang CA, Lu XH. A double-blind study of effectiveness of *hericium erinaceus* pers therapy on chronic atrophic gastritis. A preliminary report. *Chin Med J (Engl)* 1985 Jun; 98(6): 455-6.
- Xu F, Huang JB, Jiang L, Xu J, Mi J. Amelioration of cyclosporin nephrotoxicity by *Cordyceps sinensis* in kidney-transplanted recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 142-3.
- Xu JW, Wang TX, You L, Zheng LF, Shu H, Zhang TP, Zhao YP. Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) as a target of MiR-497 and plasma IGF-1R levels associated with TNM stage of pancreatic cancer. *PLoS One* 2014 Mar 25; 9(3): e92847. doi:10.1371/journal.pone.0092847.eCollection 2014.
- Yam D, Friedman J, Bott-Kanner G, Genin I, Shinitzky M and Klainman E. Omega-3 fatty acids reduce hyperlipidaemia, hyperinsulinaemia and hypertension in cardiovascular patients. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 2002; 5(3): 229-231.
- Yamada K, Shimodaira M, Chida, Yamada N, Matsushima N, Fukuda M, Yamada S. "Degradation of vitamin B12 in dietary supplements". *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 2008; 78(45): 195-203. doi:10.1024/0300-9831.78.45.195. PMID 19326342.
- Yamada Kasuhiro, Sigel Astrid, Sigel Helmut, Sigel Roland K O, eds. Interrelations between essential metal ions and human diseases. *Metal ions in life sciences* 2013; 13: 295-320. doi:10.1007/978-94-007-7500-8_9.
- Yamada Y, Fukuda M, Yamada S. "Bioavailability of dried asakusanori (*porphyra tenera*) as a source of Cobalamin (Vitamin B12)" [Biodisponibilidad de cobalamina (vitamina B₁₂) en la asakusanori seca (*Porphyra tenera*)]. *International journal for vitamin and nutrition research* 1999; 69(6): 412-418. OCLC 10.1024/0300-9831.69.6.412. PMID 10642899.
- Yamamoto Y, Yamashita S. Research Center for Advanced Science and Technology, University of Tokyo. Japan. *Biofactors* 1999; 9(2-4): 241-6.
- Yamanashi Y, Takada T, Suzuki H. Niemann-Pick C1-like 1 overexpression facilitates ezetimibe-sensitive cholesterol and beta-sitosterol uptake in CaCo-2 cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 559-64.

- Yan F, Cao H, Cover TL, Whitehead R, Washington MK, Polk DB. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology* 2007; 132: 562-75.
- Yan J, Vetrivick V, Xia Y, Coxon A, Carroll MC, Mayadas TN, Ross GD. Beta-glucan, a "specific" biologic response modifier that uses antibodies to target tumors for cytotoxic recognition by leukocyte complement receptor type 3(CD11b/CD18). *J Immunol* 1999 Sep 15; 163(6): 3045-52.
- Yang CS, Wang ZY. Tea and cancer. *JNCI: Jnl of National Cancer Institute* 1993; 85(13): 1038-1049. *J Natl Cancer* 1993; Inst 85: 1038-1049. *JNCI J Natl Cancer Inst* (1993) 85(13): 1038-1049. doi:10.1093/jnci/85.13.1038.
- Yang D, Li S, Wang H. Prevention of postoperative recurrence of bladder cancer: a clinical study. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1999 Aug; 37(8): 464-5.
- Yang D, Li S, Wang H, Li X, Liu S, Han W, Hao J, Zhang H. Prevention of postoperative recurrence of bladder cancer: a clinical study. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1999; 37(8): 464-5.
- Yang F et al. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem* 2005 Feb 18; 280(7): 5892-901.
- Yang GY, Shamsuddin AM. IP6-induced growth inhibition and differentiation of HT-29 human colon cancer cells: involvement of intracellular inositol phosphates. *Anticancer Res* 1995; 15: 2479.
- Yang X, Summerhurst DK, Koval SF, Ficker C, Smith ML, Bernards MA. Isolation of an antimicrobial compounds from *Impatiens balsamina* L. using bioassay-guided fractionation. *Phytotherapy Research* 2001; 15: 676-680.
- Yao Q, FU T, Wang LU et al. Role of autophagy in the Omega 3 long chain polyunsaturated fatty acid induced death of lung cancer A549 cells. *Oncol Lett* 2015 Jun; 9(6): 2736-2742.
- Yeom CH, Jung GC, Song KJ. "Changes of terminal cancer patients' health related quality of life after high dose vitamin C administration". *J Korean Med Sci* 2007; 22(1): 7-11. PMID 17297243.
- Yim CY, McGregor JR, Kwon OD, Bastian NR, Rees M, Mori M, Hibbs JB Jr, Samlowski WE. Nitric oxide synthesis contributes to IL-2-induced antitumor responses against intraperitoneal Meth A tumor. *J Immunol* 1995 Nov 1; 155(9): 4382-90.
- Ying Bao, Jiali Han, Frank B Hu, Edward L Giovannucci, Meir J Stampfer, Walter C Willett y Charles S Fuchs. "Association of Nut Consumption with Total and Cause-Specific Mortality". *The New England Journal of Medicine*, 2013; 369: 2001-2011. November 21, 2013 DOI: 10.1056/NEJMoa1307352.
- Ying Mao X, Ma Q Long Z, Wen H. *Icons of Medicinal Fungi from China*; Yuehan, Xth Ed.: Science Press: Beijing 1987.
- Ying Yong Zhao. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and quality control of *Polyporus umbellatus* (Pers.) Fries: A review. *Journal of Ethnopharmacology* 2013; 149(1): 35-48. Online publication date: 1-Aug-2013. [CrossRef].
- Ylse Gutiérrez-Grobe, Norberto Chávez-Tapia, Vicente Sánchez-Valle, Juan Gabriel Gavilanes-Espinar, Guadalupe Ponciano-Rodríguez, Misael Uribe, Nahúm Méndez-Sánchez. High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: the role of peripheral antioxidant activity. *Annals of Hepatology* May-June, 11(3): 2012: 350-355.
- Yochum L et al. "Dietary Flavonoid Intake and Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women." *American Journal of Epidemiology* 1999; 149: 10.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, for the JELIS Investigators. Effects of Eicosapentaenoic Acid on Major Coronary Events in Hypercholesterolaemic Patients (JELIS): A Randomized Open-Label, Blinded Endpoint Analysis. *The Lancet* 2007; 369: 1090-1098.
- Yoon SY, Eo SI, Kim YS, Lee CK, Han S.S. Antimicrobial activity of *Ganoderma lucidum* extract alone and in combination with some antibiotics. *Arch Pharm Res* 1994; 17: 438-442.
- Yorns WR, Hardison HH. "Mitochondrial dysfunction in migraine". *Semin Pediatr Neurol* (September 2013); 20(3): 188-93. doi:10.1016/j.spen.2013.09.002. PMID 24331360.
- Yoshida M, Kato S, Oguri S, Nagata Y. Purification and properties of lectins from a mushroom *Pleurotus cornucopiae*. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 1994; 58: 498-501.
- You JS et al. Combined effects of Chuling (*Polyporus Umbellatus*) extract and Mitomycin C on experimental liver cancer. *Am J Chin Med* 1994; 22(1): 19-28.
- Young MV, Schwartz GG, Wang L et al. The prostate 25-hydroxyvitamin D-1[alpha]-hydroxylase is not influenced by parathyroid hormone and calcium: implications for prostate cancer chemoprevention by vitamin D. *Carcinogenesis* 2004 Jan 16; Epub ahead of print. (PubMed).
- Young. Soy protein in relation to human protein and aminoacid nutrition. *J Am Diet* 1991; 91: 828-35.
- Yu L, Sun ZJ, Wu SL, Pan CE. Effect of resveratrol on cell cycle proteins in murine transplantable liver cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2341-3.
- Yu L, Wei H. The Hypnotic and Sedative Actions of the Spores of *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst. (Aphyllophoromycetidae) in Mice. *International Journal of mushrooms* 2000; 2: 4. doi:10.1615/IntJMed Mushr.v2.i4.120.
- Yuan D, Mori J Komatsu KL, Makino T, Kano Y. An anti aldosteronic diuretic component in *Polyporus sclerotium*. *Biol Pharm Bull* 2004; 27(6): 867-70.
- Yuminamochi E, Koike T, Takeda K, Horiuchi I, Okumura K. Interleukin-12- and interferon-γ-mediated natural killer cell activation by *Agaricus blazei* Murill. *Immunology* 2007; 121(2): P. 197-206.
- Yung Hyun Choi, Kyu Ri Kong, Young-Ae Kim, Keun-Ok Jung, Jeong-Ha Kil, Sook-Hee Rhee, Kun-Young Park. Induction of Bax and activation of caspases during β-sitosterol-mediated apoptosis in human colon cancer cells. *International Journal of Oncology* Monday, December 1, 2003; Pages: 1657-1662 doi:10.3892/ijo.23.6.1657.
- Yuni Choi, Yoosoo Chang, Seungho Ryu, Juhee Cho, Sanjay Rampal, Yiyi Zhang, Jiin Ahn, Joao A C Lima, Hocheol Shin, Eliseo Guallar. Coffee consumption and coronary artery calcium in young and middle-aged asymptomatic adults. *Heart* 2015. doi:10.1136/heartjnl-2014-306663.

- Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 154-160. (PubMed).
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
- Zackular JP, Nielson T, Baxter, Grace Y, Chen, Schloss P D. Manipulation of the gut microbiota reveals rol in colon tumorigenesis. Susannah Green Tringle, Editor. American Society for microbiology. doi:10.1128/mSphere.00001-15.MSphere.
- Zanini B, Petroboni B, Not T, Di Toro N, Villanacci V, Lanzarotto F, Pogna N, Ricci CH and A Lanzini A. "Search for atoxic cereals: a single blind, cross-over study on the safety of a single dose of *Triticum monococcum*, in patients with celiac disease". *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 92. 2013 May 24. doi:10.1186/1471-230X-13-92.
- Zaro MJ. Análisis de factores que afectan la acumulación, distribución y estabilidad de antioxidantes de naturaleza fenólica en berenjena (*Solanum Melongena* L) Tesis doctoral de 27 Marzo 2014. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/35592>. Consultado el 26 de Febrero de 2016.
- Zaugg HE, Rapala RT, Leffler M T. Naphthoquinone antimalarials. XIV. 2-Hydroxy-3-aryl-1,4-naphthoquinones. *Journal of the American Chemical Society* 1948; 70: 3224-3228.
- Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003; 17(3): 509-511. (PubMed).
- Zeron Agustín. Biofilm Microbiano. Nuevas perspectiva en el control de placa bacteriana. *Rev Odontología Actual* 2006; Año IV. No. 43.
- Zerón Agustín. Medicina Periodontal. Capítulo 2 en el libro de Castellanos Suarez J, Díaz Guzmán L, Gay Zarate O. Medicina en Odontología, 3ª. Ed. Manual Moderno 2015.
- Zhan S, Ho SC. Metaanalysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(2): 397-408.
- Zhang CY, Zhang L, Yu HX, Bao JD, Sun Z, Lu RR. Curcumin inhibits invasion and metastasis in K1 papillary thyroid cancer cells. *Food Chem* 2013 Aug 15; 139(1-4): 1021-8. doi:10.1016/j.foodchem.2013.02.016. Epub 2013; Feb 16.
- Zhang G, Zeng X, Li C, Li J, Huang Y, Han L, Wei JA, Huang H. Inhibition of urinary bladder carcinogenesis by aqueous extract of sclerotia of *Polyporus umbellatus* fries and *polyporus polysaccharide*. *Am J Chin Med* 2011; 39(1): 135-44.
- Zhang Guo Wei et al. Efficacy of Zhuling *polyporus polysaccharide* with BCG to inhibit bladder carcinoma. *Carbohydrate Polymers* 2015; 118: 30-35.
- Zhang L, Cheng X, Gao Y, Bao J, Guan H, Lu R, Yu H, Xu Q, Sun Y. Induction of ROS-independent DNA damage by curcumin leads to G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells. *Food Funct* 2016 Jan; 7(1): 315-25. doi:10.1039/c5fo00681c.
- Zhang L, Cheng X, Gao Y, Zhang C, Bao J, Guan H, Yu H, Lu R, Xu Q, Sun Y. Curcumin inhibits metastasis in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells via down-regulation of the TGF- β /Smad2/3 signaling pathway. *Exp Cell Res* 2016 Feb 15; 341(2): 157-65. doi:10.1016/j.yexcr.2016.01.006. Epub 2016 Jan 27.
- Zhang X, Albanes D, Beeson W, Van den Brandt PA, Buring JE, Flood A et al. Risk of Colon Cancer and Coffee, Tea, and sugar-sweetened soft Drink Intake: pooled Analysis of prospective Cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1-13.
- Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: From cause to treatment. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1097-1105.
- Zhang X, Shu Xo, Gao Y. Soy foods consumption is associated with less risk of coronary heart disease in Chinese woman. *J Nutrition* 2003; 133: 2874-2880.
- Zhao YY. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and quality control of *Polyporus umbellatus* (Pers.) Fries: A review. *J Ethnopharmacol* 2013 Aug 26; 149(1): 35-48.
- Zhao YY, Xie RM, Chao X, Zhang Y, Lin RC, Sun WJ. Bioactivity-directed isolation, identification of diuretic compounds from *Polyporus umbellatus*. *J Ethnopharmacol* 2009; Oct 29; 126(1): 184-7.
- Zheng SZ, Yang HP, Ma XM, Shen XW. Two new polyporusterones from *Polyporus umbellatus*. *Nat Prod Res* 2004; 18: 403-407.
- Zhou J, Joplin DG, Cross JV, Templeton DJ. Sulforaphane inhibits prostaglandin E2 synthesis by suppressing microsomal prostaglandin E synthase 1. *PLOS One* 2012; 7(11): e49744.
- Zhou Sh, Gao Y, Chen G, Dai X, Ye Gao H. A phase 1=11 study of a *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst. (Ling Zhi, reishi mushroom) extract in patients With chronic hepatitis B. *Int R Med Mushrooms* 2002; 4(4): 321-328.
- Zhou Sh, Gao Y. The immunomodulating effects of *Ganoderma lucidum* (urt.: Fr) P. Karst (Ling Zhi, reishi mushroom) (Aphylllophoromycetidae). *Int J Med Mushrooms* 2002; 4(1): 1-11.
- Zhou Sh, Kestell P, Baguley BC, Paxton W. 5,6-Dimethylxanthenone-4-acetic acid: a novel biological response modifier for cancer therapy, *Invest. New Drugs* 2002; 20:281-295.
- Zhou X, Luo L, Dressel W, Shadier G, Krumbiegel D, Schmidtke P, Zepp F, Meyer CU. Cordycepin is an immunoregulatory active ingredient of *Cordyceps sinensis*. *Am J Chin Med* 2008; 36: 967-980. [PubMed].
- Zhu JS, Georges M Halpern and Kenneth Jones. The Scientific Rediscovery of an Ancient Chinese Herbal Medicine: *Cordyceps sinensis* Part I. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, February 2008; 4(3): 289-303. doi:10.1089/acm.1998.4.3-289.
- Zhu JS, Halpern GM, Jones K. The scientific rediscovery of an ancient Chinese herbal medicine: *Cordyceps sinensis* Part I. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 1998; 4(3): 289-303.

- Zhu S, Mason J and Shi Y. The interventional effect of folic acid on the development of gastric and other gastrointestinal cancers. Clinical trial and follow up for seven years. Chinese Journal of Gastroenterology 2002; 7: 73-78.
- Zhu S, Mason J and Yao S. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers. Chin Med J 2003; 116: 15-19.
- Zhuang C, Kawagishi C, Harry G. Glycoprotein with antidiabetic, antihypertensive, antiobesity and antihyperlipidemic effects from *Grifola frondosa*, and a method for preparing same. United States Patent 7214778.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? Br J Nutr 2003; 89(5): 552-572. (PubMed).
- Zuccala G, Onder G, Pedone C, Cesari M, Landi F, Bernabei R et al. Dose related impact of alcohol consumption on cognitive function in advanced age: results of a multicenter survey. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25: 1743-8.
- Zuliani U et al. The Influence of ubiquinone (CoQ10) on the metabolic response to work. The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness 1989; 29(1) 57-62.

CURRÍCULO CIENTÍFICO Y HUMANÍSTICO DEL AUTOR

Casado, padre de cinco hijos. Nació en Zaragoza, el 26 de Octubre de 1949.

Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna. Profesor de Anatomía Humana y de Patología Médica de la Facultad de Medicina de Zaragoza. Diplomado en Homotoxicología y Medicina Biológica. Experto en Nutrición.

Entre diversos premios, se destacan:

- Premio Extraordinario de Licenciatura por la Universidad de Zaragoza (1972).
- Premio Academia General Militar (Curso 1971-72).
- Premios de Licenciatura (1975) y del Doctorado (1979) por la Real Academia Nacional de Medicina (Madrid).
- Premio de la Inmortal Ciudad de Zaragoza (1973).
- Premio “Príncipe Fernando” por Radio Juventud de Zaragoza (1974).
- Premio “Institución Fernando el Católico” por la Excm. Diputación Provincial de Zaragoza (1977).
- Menciones Especiales y accésits concedidos por Excm. Diputación Provincial de Zaragoza (1979, 1980 y 1982).
- Primer Premio de Investigación Médico-Quirúrgica por el Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza (1988).
- Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza (1988).
- Académico Correspondiente de la Real Academia de Nobles y Bellas Artes de San Luis de Zaragoza (2015).
- Escritor y autor de referencia de temas de Humanidades, de Ciencia y de Investigación. Ha publicado 16 libros y 5 capítulos. Autor de más de 230 artículos en revistas nacionales y extranjeras. Conferenciante en más de quinientos eventos de contenido humanístico literario y científico. Así mismo referenciado en más de 200 citas bibliográficas por sus escritos humanísticos- literarios y científicos.
- Caballero de Nuestra Señora del Pilar de Zaragoza.
- Expresidente de Cursillos de Cristiandad de Zaragoza.
- Incluido en la Gran Enciclopedia Aragonesa 2007. Apéndice V, Pág. 245.
- Incluido en el Diccionario de Escritores Aragoneses Contemporáneos: 1885-2005.
- Socio de número de la Asociación Aragonesa de Escritores (A.A.E).
- Miembro del Ateneo de Zaragoza.
- Miembro socio de número de Asemeya (Asociación Española de Médicos Escritores).
- Miembro de la Red Mundial de Escritores en Español.
- Miembro de ResearchGate, Portal Internacional de Investigación. www.researchgate.net/profile/Bernardo_Ebri/stats.
- Miembro de AESMI (Medicina Integrativa).
- Included in Biographical Record in Who's Who in the World, since 1998".New Jersey (USA).
- Included in Biographical record in The International Biographical Centre of Cambridge", since 1998.

- Included in 2000 Outstanding Intellectuals of the 21 St Century, International Biographical (Great Britain) since 2008.
- Scholar of Academic Genealogy Wiki.
- Tertuliano de Onda Zaragoza y en Voces Escritas.
- Articulista en Diarios Online: Arbil; Religión y Libertad; El Heraldo Montañés; El Libre Pensador...
- Colaborador literario en Centros Cívicos de Zaragoza.
- Participante como lector y autor de relatos en la Campana de los Perdidos.
- Participante en <http://www.teafm.net/> con Voces Escritas y Con Versos en la Noche.
- Imparte un Ciclo de conferencias en el Ateneo de Zaragoza sobre “El saber comer. La importancia de una sana alimentación” desde Noviembre de 2013 hasta la actualidad.
- Maduración Osea en el niño español por diferentes métodos propios y foráneos de Valoración de la Edad Osea y de Predicción de Talla adulta. Cuarenta años de Investigación. INO Editorial.Z-384-2015. ISBN: 978-84-937187-94. www.comz.org (banner: Bone Maturation). https://www.researchgate.net/profile/Bernardo_Ebri/stats.

Dentro de su obra, independientemente de su labor científica y de investigación, figuran sus obras literarias de ensayo y novela de carácter humanístico:

- Medicina y Música, obra médica aplicada a la ejecución pianística, publicada por “Estudio de Música J.R. Santamaría, Gráficas Lou, 1996.
- Obras humanísticas de ensayo: “La Otra Cara de la Medicina”: Trilogía que consta de tres libros: 1: ¿Qué es el hombre?; 2: El hombre ante el dolor y la muerte. ¿Hay algo después de la vida?; 3: ¿Hacia Dónde Vamos?
- “Morir nos interroga. Análisis General del fenómeno de la Muerte”.
- Novela: “Entre dos vidas”.
- Mística del día a día, obra de carácter espiritual, poética, y biográfica.

Toda esta obra publicada por “Mira Editores” desde 2000 hasta 2012:

- Novela: “La Travesía”. Gráficas INO. Zaragoza 2015.
- Obras de relato corto y de poesía presentadas a múltiples certámenes nacionales e internacionales con publicaciones a este respecto.

<http://bernardoebri.blogspot.com.es/>.

<https://sites.google.com/site/doctorbernardoebri/home>.