Artículo de Revisión Sistemática / Systematic Review Article

Compuestos fenólicos y su efecto en las dislipidemias en seres humanos: Una revisión sistemática

Effect of phenolic compounds on human dyslipidemic disorders: A systematic review

Jessica Elizabeth Pineda-Lozano¹. <https://orcid.org/0000-0003-0848-4540>
Antonio López-Espinoza^{1*}. <https://orcid.org/0000-0002-8684-8250>
Carmen Alejandrina Virgen-Carrillo¹. <https://orcid.org/0000-0001-5430-8666>
Alma Gabriela Martínez-Moreno¹. <https://orcid.org/0000-0002-7495-1007>
Elia Herminia Valdés-Miramontes¹. <https://orcid.org/0000-0002-4544-0291>

1. Instituto de Investigaciones en Comportamiento Alimentario y Nutrición (IICAN) - Universidad de Guadalajara -México.

*Dirigir Correspondencia: Antonio López-Espinoza.
Instituto de Investigaciones en Comportamiento Alimentario y Nutrición (IICAN).
Centro Universitario del Sur, Universidad de Guadalajara.
Av. Enrique Arreola Silva 883, Colonia Centro, Edificio X. CP. 49000, Ciudad Guzmán, Jalisco, México.
E-mail: antonio.lopez@cusur.udg.mx

Este trabajo fue recibido el 26 de febrero de 2020.
Aceptado con modificaciones: 20 de noviembre de 2020.
Aceptado para ser publicado: 12 de enero de 2021.

RESUMEN

Las muertes por enfermedades del corazón y otras patologías cardiovasculares han aumentado en las últimas décadas. Dentro de los principales factores que pueden desencadenar las enfermedades cardíacas se encuentran las dislipidemias, trastornos que afectan directamente la capacidad de irrigación sanguínea a través del desarrollo de ateromas en el sistema cardiovascular. Se ha propuesto que la ingesta de compuestos fenólicos tiene un importante efecto antilipídémico, hecho que sugiere una cualidad de prevención y protección del compuesto contra estas enfermedades. El objetivo de este trabajo es presentar un análisis de la información relacionada con el tratamiento que incluye la utilización de los compuestos fenólicos sobre parámetros de dislipidemias en seres humanos; comparando la muestra, los componentes y los resultados ante este tipo de trastornos. Aunque el número de artículos que incorporan esta relación es diverso, esta revisión sistemática explora las investigaciones que se han realizado sobre una posible reacción benéfica en el metabolismo del ser humano. La búsqueda se realizó en dos bases de datos: PubMed y Web of Science, que arrojaron un total de 2.229 artículos potenciales, de los que se excluyeron 2.194 restando 35 artículos para la revisión. En conjunto, los resultados mostraron que, si bien se han comprobado ciertas propiedades benéficas de los compuestos fenólicos como isoflavonas, taninos, teaflavinas y antocianinas sobre las enfermedades cardiovasculares, específicamente en las dislipidemias en un paradigma de estudio muy amplio, aún es difícil conjugar resultados concluyentes. En estas circunstancias, la información disponible resulta un punto de referencia para seguir indagando en la acción de los compuestos fenólicos sobre este tipo de patologías.

Palabras clave: Compuestos fenólicos; Dislipidemia; Flavonoides; Humanos; Prevalencia de enfermedades cardiovasculares.

ABSTRACT

Deaths from heart disease and other cardiovascular diseases have increased in recent decades. Among the main factors that lead to the development of heart disease is dyslipidemia, which are disorders that directly affect the blood supply through the development of atheroma in the cardiovascular system. It has been proposed that phenolic compound intake has an important antilipidemic effect, a fact that suggests a preventive and protective characteristic against these diseases. The objective of this work is to present an analysis of the information related to treatment that includes the use of phenolic compounds on dyslipidemia parameters in humans; comparing samples, the components and the results of these types of disorders. Although the number of articles exploring this relationship is diverse, this systematic review explores the data related to a possible beneficial reaction of human metabolism. The search was carried out in two databases: PubMed and Web of Science, where a total of 2229 potential articles were obtained, of which 2194 were excluded, leaving 35 articles for review. Altogether, the results showed that, although there are certain beneficial properties of phenolic compounds such as isoflavones, tannins, theaflavins and anthocyanins that have been proven beneficial for cardiovascular diseases, for dyslipidemia specifically, it is still difficult to combine conclusive results. In these circumstances, the available information indicates the necessity to continue investigating the action of phenolic compounds on these types of pathologies.

Key words: Dyslipidemia; Flavonoids; Heart disease prevalence; Humans; Phenolic compounds.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan una de las causas más altas de discapacidad y muerte prematura a nivel mundial¹. La American Heart Association señala que tan solo en 2017, se registraron 2.813.503 muertes en los Estados Unidos de América, superando la cifra de 692.255 en 2016. La enfermedad cardíaca encabezó el listado de las causas de defunción, siendo responsables de más decesos que todos los tipos de cáncer y las enfermedades crónicas respiratorias en conjunto^{2,3}. En el mundo, la muerte por enfermedad cardíaca rebasó en 2017 una cifra de 17,8 millones, y se proyecta para 2035 que 45,1% de la población norteamericana presente algún tipo de evento cerebral vascular². El aumento exponencial de cardiopatías ha sido documentado en muchos países. Actualmente, estas patologías representan uno de los mayores problemas de salud pública, con una prevalencia mayoritaria en el género masculino de avanzada edad⁴. Estos y otros factores se ven reflejados en las estadísticas con una tendencia ascendente. Una de las principales comorbilidades para los pacientes con enfermedad cardíaca son las dislipidemias, las cuales se consideran dentro de los principales factores de riesgo cardiovasculares en conjunto con la hipertensión, la diabetes mellitus, la aterosclerosis y la obesidad^{4,5,6}.

Dado el incremento de enfermedades cardiovasculares a escala global y la prevalencia epidemiológica a nivel regional, numerosos estudios han evaluado el impacto de las dislipidemias con relación a su origen, tales como el consumo excesivo de colesterol⁷ y la predisposición derivada por la obesidad⁸. A pesar de que estas patologías tienen su origen en diversas causas dentro de las que destacan los desórdenes metabólicos u otras enfermedades, la dieta rica en grasas suele ser el factor más significativo. No obstante, este factor no puede ser identificado como directamente causal debido a la existencia de variables por predisposición genética⁹. Algunos estudios han demostrado que variables como el género, la edad, la genética, la actividad física o la obesidad están fuertemente relacionadas con la prevalencia de las dislipidemias y es necesario considerarlas

para su posterior tratamiento^{10,11,12}. Por lo que, bajo el paradigma que involucra la efectividad de los tratamientos para cada tipo de dislipidemia, se ha evidenciado una amplia gama de compuestos principalmente con propiedades antioxidantes que han demostrado efectos benéficos sobre la salud, entre los que destacan hipolipemiantes e hipoglucemiantes^{13,14}. Ejemplo de lo anterior, es la gran variedad de vegetales que es consumida empíricamente por la población debido a su potencial terapéutico atribuido al contenido de componentes conocidos como fitoquímicos bioactivos¹⁵. De acuerdo con la OMS, los principios activos de los alimentos “son los ingredientes de los medicamentos herbarios que tienen actividad terapéutica”¹⁶; por lo que se ha sugerido que los compuestos fenólicos pueden provocar efectos positivos en más de una dimensión del desorden de las dislipidemias y su posterior impacto en otras patologías.

Con base en la necesidad latente de explorar nuevas alternativas que pudiesen ejercer efectos positivos a la salud de individuos que ya presenten algún tipo de dislipidemia y previniendo el desarrollo de otras patologías, el objetivo de este trabajo es presentar un análisis de la información relacionada con el tratamiento que incluye la utilización de los compuestos fenólicos sobre parámetros de dislipidemias en seres humanos; comparando la muestra, los componentes y los resultados ante este tipo de trastornos.

MÉTODO DE BÚSQUEDA DE LITERATURA

Se llevó a cabo la búsqueda de artículos durante cuatro meses (marzo a junio de 2019) en las bases de datos PubMed y Web of Science. Para la detección de artículos potenciales se utilizaron los términos en inglés “dyslipidemia” AND “patients” AND “phenolic compounds”; “dyslipidemia” AND “phenolic compounds”; “dyslipidemia” AND “phenols”; “dyslipidemia” AND “polyphenols”; “dyslipidemia” AND “flavonoids”; “dyslipidemia” AND “tannins”; “dyslipidemia” AND “lignans”.

Como criterios de inclusión se consideraron artículos: a) Que comprendieran un periodo de publicación entre

los periodos de enero de 2008 a junio de 2019, b) Se hubieran realizado en seres humanos y que los pacientes tuvieran diagnóstico de dislipidemias (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia); c) Fueran ensayos originales de carácter clínico; d) Que reportaran el tipo y concentración del compuesto fenólico; y e) Que estuvieran escritos en idioma inglés. Como se muestra en la figura 1, en la base de datos PubMed se identificaron 1912 artículos con la entrada de los diferentes términos, de los cuales se excluyeron: a) 1.231 por no estar asociados con los criterios de inclusión, b) 134 por no ser originales o ser de revisión, c) 11 por no reportar el compuesto fenólico, d) 38 por estar duplicados, e) 5 por no reportar la concentración del compuesto fenólico, f) 10 por emplear combinaciones de diversos compuestos bioactivos sin especificar y g) 453 por tratarse de modelos animales. De todos ellos se eligieron 30 para ser incluidos en esta revisión.

En la base de datos Web of Science se identificaron 317 artículos con los términos referidos, de los cuales se excluyeron: a) 150 por no estar asociados con los criterios de inclusión, b) 39 por no ser originales o ser de revisión, c) 3 por no reportar el compuesto fenólico, d) 40 por estar

duplicados, e) 1 por emplear combinaciones de diversos compuestos bioactivos sin especificar y f) 79 por tratarse de modelos animales. Se eligieron 5 para ser incluidos en esta revisión (Figura 1). Se utilizó la guía PRISMA-P¹⁷ para realizar la búsqueda.

RESULTADOS

Descripción de la muestra

Con relación al género, de los 35 estudios incluidos para el presente análisis 60% incluyeron participantes de ambos géneros, 17,1% no reportan el género de los participantes, 17,1% trabajaron con individuos del género masculino 5,7% con individuos del género femenino (Tabla 1).

Enfermedades estudiadas en los artículos

Se identificó que el tipo de dislipidemia estudiada en mayor proporción fue la hipercolesterolemia ya que se encontraba en 24 artículos, seguida de la combinación de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia con 7 estudios. Entre otras características que mostró la población estudiada, se encontraban además patologías como hiperlipidemia, glucosa elevada, mujeres postmenopáusicas e hipertrigliceridemia. Es preciso destacar

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de los estudios incluidos.

que en 4 estudios se evaluó el efecto sobre varias patologías a la vez (Tabla 2).

Alimentos empleados

Dentro de la materia prima, fuente de compuestos fenólicos, se encuentra en primer lugar la soya (*Glycine max*), empleada en 6 investigaciones, en segundo lugar, la bergamota (*Citrus bergamia*), la combinación de arándano (*Vaccinium myrtillus*) y grosella negra (*Ribes nigrum*), de la misma manera que la linaza (*Linum usitatissimum*), empleados 3 estudios cada uno. En seguida se encontró el té negro (*Camellia sinesis*) y la uva (*Vitis vinifera*) en dos artículos cada uno. Los demás alimentos solo se hallaron en un estudio, estos alimentos son: Aceite de oliva (*Olea europaea*) y tomillo (*Thymus spp.*), aceitunas (*Olea europaea*), arándano (*Vaccinium myrtillus*), algarroba (*Ceratonia siliqua*), caqui (*Diospyros kaki*), cebolla (*Allium cepa*), cocoa (*Theobroma cacao*), cúrcuma (*Curcuma longa*), fresa (*Fragaria spp.*), granada (*Punica granatum*), grosella espinosa (*Ribes grossulari*), manzana (*Malus domestica*) y la combinación de soya (*Glycine max*), con vainilla (*Vainilla planifolia*). Se reportaron también, algunos extractos herbáceos los cuales solo aparecieron en un artículo cada uno, estos extractos son derivados de: *Cistus incanus*, *Ecklovia cava*, *Embllica officinalis* y *Salvia officinalis* (Tabla 3).

Compuestos utilizados y dosificación

Con respecto a los compuestos fenólicos utilizados y su dosificación (Tabla 4), las dosis de los estudios que solo refirieron haber utilizado polifenoles sin especificar de qué tipo oscilaron entre los 143 mg y los 1.400 mg por día^{21,22,23,25,36,51,52}. Dentro de

las publicaciones que sí mencionaron qué compuesto utilizaron, los más abundantes fueron las isoflavonas en dosis de entre 15 y 520 mg por día^{27,32,34,39,40,42}; en segundo lugar, se encuentran las antocianinas que se utilizaron en dosis desde 7,35 hasta 320 mg por día^{28,29,35,37} y los flavonoides que se utilizaron en un rango de 10-1000 mg por día^{18,19,26,47}. Cabe mencionar que en dos estudios se utilizaron flavonoides en combinación con medicamentos hipolipemiantes; en el primero se utilizó la combinación de 150 mg de flavonoides con rosuvastatina en dosis entre 10 y 20 mg dependiendo del grupo²⁴, en el segundo se consumieron 39,8 mg de flavonoides con 10 mg de atorvastatina ó 30,5 mg de ácido gálico con 10 mg de atorvastatina⁴⁹. Los taninos se utilizaron en cantidades que oscilaron entre 300 y 3.906 mg por día^{31,43,44}. El diglucósido secoisolaricresinol fue utilizado en una dosificación de 100 a 600 mg^{20,45,46}.

Entre los compuestos utilizados en un solo estudio destacan las proantocinidinas administrada en 400 mg diarios⁴¹; de igual manera el compuesto dazeína en cantidades que oscilaron desde los 40 hasta los 80 mg³⁰. En otro estudio se manejaron distintos compuestos administrados según el grupo; estos compuestos fueron teaflavinas en una cantidad de 75,5 mg y una mezcla de distintos compuestos: Teaflavinas 75 mg, catequinas 150 mg y otros polifenoles 190 mg³⁸. Específicamente se utilizaron elagitatinos, 1.500 mg⁵⁰; ácido elágico, 500 mg⁴⁸ y quercetina, 0,28 mg³³. Los tiempos de exposición que se incluyeron en los estudios variaron entre las 4 semanas²⁶ hasta los 12 meses²⁷.

Perfil lipídico

En la mayoría de los artículos se evidenciaron efectos positivos entre el consumo de alimentos (compuestos dentro

Tabla 1. Descripción de los participantes que integraron los estudios de acuerdo al género.

Género	Número de publicaciones	Porcentaje	Referencias
Ambos géneros	21	60,0	18, 21-23, 26, 28-32, 34-38, 40, 42-45, 49
Masculino	6	17,1	19, 25, 39, 48, 51, 52
Femenino	2	5,7	27, 48
No reportado	6	17,1	20, 24, 33, 41, 47, 50

Tabla 2. Tipo de dislipidemia descrita en la revisión.

Enfermedades estudiadas	Número de publicaciones	Porcentaje	Referencias
Hipercolesterolemia	24	68,6%	18, 19, 22-26, 28, 30, 31, 33, 34, 36-38, 40-43, 45, 46, 49, 50, 52
Hipercolesterolemia e Hipertrigliceridemia	7	20%	20, 21, 29, 33, 36, 39, 48
Más de dos patologías examinadas	4	11,4%	27, 44, 47, 51

Tabla 3. Matriz y plantas empleadas.

Alimentos Empleados	Número de investigaciones	Porcentaje	Referencias
Soya (<i>Glycine max</i>)	6	16,6%	27, 30, 32, 39, 40, 42
Bergamota (<i>Citrus bergamia</i>)	3	8,3%	18, 47, 24
Arándano (<i>Vaccinium myrtillus</i>) y grosella negra (<i>Ribes nigrum</i>)	3	8,3%	28, 29, 37
Linaza (<i>Linum usitatissimum</i>)	3	8,3%	20, 45, 46
Té negro (<i>Camellia sinensis</i>)	2	5,5%	31, 38
Uva (<i>Vitis vinifera</i>)	2	5,5%	36, 41
Alimentos utilizados en 1 solo estudio: aceite de oliva (<i>Olea europaea</i>) y tomillo (<i>Thymus spp.</i>), aceituna (<i>Olea europaea</i>), arándano (<i>Vaccinium myrtillus</i>), algarroba (<i>Ceratonia siliqua</i>), caqui (<i>Diospyros kaki</i>), cebolla (<i>Allium cepa</i>), cocoa (<i>Theobroma cacao</i>), cúrcuma (<i>Curcuma longa</i>), fresa (<i>Fragaria spp.</i>), granada (<i>Punica granatum</i>), grosella espinosa (<i>Ribes grossularia</i>), manzana (<i>Malus domestica</i>), soya (<i>Glycine max</i>) y vainilla (<i>Vainilla planifolia</i>)	13 (1 por alimento)	36,1%	52, 51, 35, 23, 43, 33, 26, 19, 21, 48, 44, 25, 34
Extractos de plantas utilizados en 1 solo estudio: (<i>Cistus incanus</i>), (<i>Ecklonia cava</i>), (<i>Emblia officinalis</i>), (<i>Salvia officinalis</i>)	3 (1 por alimento)	11,1%	50, 22, 49

de la matriz alimentaria) y la modificación del perfil lipídico (reducción de colesterol total [CT], lipoproteínas de baja densidad [LDL], triglicéridos [TG] y el aumento de las [HDL] lipoproteínas de alta densidad). Con relación al colesterol el rango de disminución se encontró entre 0,77 y 79,7 mg/dL, los compuestos que se identificaron en estos parámetros son la daidzeína en dosis de 40 mg proveniente de soya y las antocianinas administradas en 7,35 mg por día, obtenidas a partir de un extracto de arándano^{30,35}; otros autores, reportaron resultados similares con relación a la reducción en el parámetro CT^{30,24} (Tabla 5). Contrario a esto, también se encontraron investigaciones que evidenciaron un aumento del parámetro; el más bajo registrado fue 5,1 mg/dL, el compuesto estudiado corresponde a los taninos provenientes del té negro (3.906 mg), en tanto que el más elevado corresponde a 11,63 mg/dL y el compuesto utilizado fueron las isoflavonas (60 mg) de soya^{31,27}. En otros artículos, no se brindó la información sobre el CT^{28,52}.

El parámetro de las LDL se redujo entre 0,62 y 55,25 mg/dL (Tabla 5) los compuestos utilizados fueron la daidzeína proveniente de soya (40 mg/día) y antocianinas (7,35 mg/día), obtenidas a partir de un extracto de arándano^{30,35}. Otros autores refirieron un aumento^{27,31,38} que osciló entre 0,77-5,12 mg/dL, siendo utilizados compuestos como las teaflavinas

(75,5 mg) en conjunto con 150 mg de otros polifenoles y 60 mg de isoflavonas de soya^{38,27}. Cuatro autores no refirieron los valores^{26,39,47,52}.

En las investigaciones que mostraron los valores de las HDL, se observó una tendencia hacia el aumento, que fue de 0,39-16 mg/dL^{18,35} (Tabla 5) estos valores se relacionan con el consumo de 150 mg de flavonoides del extracto de jugo de bergamota y 7,35 mg de antocianinas de extracto de arándano^{18,35}. Sin embargo, otros autores evidenciaron reducciones en las HDL de 0,5-5,3 mg/dL^{33,21,36} relacionadas con el consumo de 0,28 mg de quercetina extraída del jugo de cebolla y 338 mg de polifenoles de una bebida de fresa respectivamente^{33,21} y hubo tres autores que no refirieron los valores^{25,40,51}.

Con respecto a los TG se encontraron reducciones entre 1,19-106 mg/dL^{24,36} (Tabla 5) los compuestos para el valor más bajo son provenientes del consumo de 500 g de uvas variedad shahordi y los más altos de 150 mg de flavonoides provenientes del extracto de bergamota. Otros autores refirieron aumento en los TG de 2,8-27,4 mg/dL^{21,25,27,31,33,38,47}. Siendo el valor más bajo relacionado con el consumo de 3.906 mg de taninos de té negro y el más elevado, 338 mg de polifenoles de una bebida de fresa^{31,21}. En tres artículos no se reportaron los valores de TG^{28,51,52}.

Tabla 4. Compuestos utilizados y dosificación por día.

Compuestos utilizados	Dosis	Referencia
Polifenoles sin especificar	143-400 mg	22, 23, 25, 36, 51, 52
Rosuvastatina combinado con flavonoides	10 mg rosuvastatina 1.000 mg de flavonoides	24
Atorvastatina combinada con flavonoides y fenoles	39,76 mg flavonoides + 10 mg atorvastatina 30,53 mg fenoles (ácido gálico) + 10 mg atorvastatina	49
Diglucósido secoisolariciresinol	100-600 mg	20, 46, 47
Antocianinas	7,35-320 mg	28, 35, 37
Equivalente a 80 mg de antocianinas por cápsula. 33,0% de 3-O-b-glucósidos, 3-O-b-galactósidos y 3-O-b-arabinósidos de cianidina. 58,0% de 3-O-b-glucósidos, 3-O-b-galactósidos y 3-O-b-arabinósidos de delfinidina. 2,5% de 3-O-b-glucósidos, 3-O-b-galactósidos y 3-O-b-arabinósidos de petunidina. 2,5% de 3-O-b-glucósidos, 3-O-b-galactósidos y 3-O-b-arabinósidos de peonidina. 3,0% de 3-O-b-glucósidos, 3-O-b-galactósidos y 3-O-b-arabinósidos de malvidina. 1,0% de 3-O-rutinosido de cianidina y delfinidina.		29
Teaflavinas, catequinas y otros componentes	75,5 mg de teaflavinas, 150 mg de catequinas y 190 mg de otros polifenoles	38
Taninos	300-3.906 mg	31, 43, 44
Proantocianidinas	400 mg	41
Flavonoides	10-1.000 mg	18, 19, 26, 47
Dazeína	40-80 mg	30
Isoflavonas	15-520 mg	27, 32, 34, 39, 40, 42
Elagitaninos	1.500 mg	50
Ácido elágico	500 mg	48
Quercetina	0,28 mg	33

Tabla 5. Resultados de los artículos con relación a los lípidos en la sangre.

Resultado	Rango mg/dL	Compuestos con respecto a los rangos Cantidad consumida/día	Tiempos con respecto a los rangos	Referencias totales
↓CT	0,77-79,7	-40 mg de daidzeína de soya -7,35 mg de antocianinas de un extracto de arándano -10 mg rosuvastatina 1000 mg de flavonoides	6M-12M-30D	18-26, 29, 30, 32-51
↑CT	5,1-11,63	-3906 mg de taninos de té negro -60 mg de isoflavonas de soya	8S-12M	27, 31
NR				28, 52
↓LDL	0,62-55,25	-40 mg de daidzeína proveniente de soya -7,35 mg de antocianinas por día de un extracto de arándano -10 mg rosuvastatina 1000 mg de flavonoides	6M-12M-30D	18-25, 28-30, 32-38, 44-46, 48-51
↑LDL	0,77-5,12	-75,5 mg de teaflavinas + 150 mg de catequinas + 190 mg de otros polifenoles -60 mg de isoflavonas de soya	11S-12M	27, 31, 38
NR				26, 39, 47, 52
↑HDL	0,39-16	-150 mg de flavonoides de jugo de bergamota -7,35 mg de antocianinas de extracto de arándano	6M-2M	18-20, 22-24, 26-32, 34, 35, 37, 38, 39, 41-50, 52
↓HDL	0,5-5,3	-0,28 mg de quercetina de jugo de cebolla -338 mg de polifenoles de una bebida de fresa	8S-12S	21, 33, 36
NR				25, 40, 51
↓TG	1,19-106	-500 g de uvas variedad shahordi -150 mg de flavonoides provenientes del extracto de bergamota	8S-30D	18-20, 22-24, 26, 29, 30, 32, 34-38, 39-50
↑TG	2,8-27,4	-3.906 mg de taninos de té negro -338 mg de polifenoles de una bebida de fresa	8S-12S	21, 25, 27, 31, 33, 38, 47
NR				28, 51, 52

Nota: **Indican los valores de la combinación de compuestos fenólicos con medicamentos hipolipemiantes. TC: Colesterol total, LDL: lipoproteínas de baja densidad, DHL: Lipoproteínas de alta densidad, TG: Triglicéridos, D: Días, S: Semanas, M: Meses.

Los artículos que trabajaron con más de un grupo, Gato et al.⁴³, encontraron que las disminuciones no se vieron afectadas por la cantidad de taninos ingeridos, los autores mencionaron que las variables se comportaron de manera similar en el grupo con dosis baja y el grupo con dosis alta (30 y 500 mg/día respectivamente), es importante destacar que, en el grupo con dosis alta, las HDL disminuyeron significativamente. En el trabajo realizado por Tariq et al.¹⁹, se encontraron efectos sobre las HDL (3,38 mg/dL) solamente en el consumo de dosis más alta (17,12 mg de flavonoides), cabe mencionar que se mostró disminución de peso (2,85 kg) e índice de masa corporal (IMC) de 0,94 kg/m², la que fue directamente proporcional a la dosis de flavonoides ingerida. Zhang et al.⁴⁵ refirieron que todos los parámetros bioquímicos disminuyeron en los grupos que consumieron 300 y 600 mg/día de diglucósido seicoisolariciresinol (300 mg/día: CT 6,61 mg/dL, LDL 4,37 mg/dL, HDL 1,06 mg/dL, TG 2,67 mg/dL, 600 mg/día CT 6,96 mg/dL, LDL 4,37 mg/dL, HDL 1,13 mg/dL, TG 3,16 mg/dL); similar a lo anterior, el estudio realizado por Fukumitsu et al.⁴⁶, en donde se reportaron disminuciones en los valores de CT (14,69 mg/dL), HDL (3,48 mg/dL) y LDL (16,63 mg/dL), en el grupo que consumió 100 mg/día de diglucósido secoisolariciresinol, contrario a los valores de TG elevados en el grupo que consumió 20 mg/día del mismo compuesto. En otros estudios solo se encontró efecto sobre un parámetro, tal es el caso de Qin et al.³⁰ encontraron efecto significativo solamente en los TG de la dosis media y alta (13,27 mg/dL y 21,24 mg/dL respectivamente), de la misma manera Sarriá et al.²⁶ evidenciaron diferencias <0,001 solo con relación a las HDL (Tabla 4). Solo una de las investigaciones que evaluaron la efectividad de la combinación de compuestos fenólicos con medicamentos hipolipemiantes (10 mg rosuvastatina 1000 mg de flavonoides de un extracto de bergamota), evidenció resultados significativos sobre las variables CT y LDL²⁴, lo que puede ser explicado a través del mecanismo de acción de la rosuvastatina, ya que aumenta los receptores de LDL en la superficie celular a nivel hepático.

DISCUSIÓN

Las investigaciones realizadas con compuestos fenólicos se han hecho en condiciones y bajo circunstancias diversas. Los compuestos que mostraron mayor efectividad para el parámetro CT fueron las antocianinas consumidas en 7,35 mg por día de un extracto de arándano, las cuales evidenciaron una reducción de 79,7 mg/dL (35). Es importante resaltar que los participantes de este estudio ingirieron los compuestos durante 2 meses³⁵, contrario a las 6 semanas que duró el estudio con Daidzeína 40 mg proveniente de soya en el cual solo se disminuyó 0,77 mg/dL³⁰. Respecto a este mismo parámetro, se observó un aumento de 11,63 mg/dL en los participantes expuestos a isoflavonas de soya (60 mg/dL) durante 12 meses²⁷, registrándose resultados totalmente diferentes lo que se atribuye al tipo de administración del compuesto.

De manera similar, el compuesto que ejerció mayor efecto sobre las LDL fueron las antocianinas consumidas en 7,35 mg por día de un extracto de arándano, las cuales evidenciaron una reducción de 55,25 mg/dL durante 2 meses³⁵; y el compuesto con el que se evidenció un aumento mayor de este parámetro fueron las isoflavonas de soya (60 mg/dL) consumidas durante 12 meses²⁷.

Las HDL evidenciaron un aumento hasta de 16 mg/dL tras el consumo de 7,35 mg por día de antocianinas provenientes de un extracto de arándano³⁵. Sin embargo, también hubo una reducción de hasta 5,3 mg/dL tras la ingesta de 338 mg de polifenoles contenidos en una bebida de fresa²¹, lo anterior probablemente atribuido a los demás ingredientes (no especificados) de la bebida. Con relación a los TG, la mayor reducción 106 mg/dL se observó en el estudio de 150 mg de flavonoides derivados del extracto de bergamota en un periodo de 30 días (24); no obstante también se evidenció un aumento de 27,4 mg/dL en la investigación con 338 mg de polifenoles contenidos en una bebida de fresa consumida durante 12 semanas²¹. Adicionalmente se ha propuesto que las isoflavonas ejercen un efecto positivo sobre los TG a través de la supresión de la novo lipogenesis³⁹, en la presente revisión, de entre los estudios que trabajaron con isoflavonas, la mayor disminución de TG (44,3 mg/dL) fue posterior al consumo de soya durante 6 semanas³⁴.

De manera general, se puede observar que el consumo de antocianinas mejora el perfil lipídico³⁵, efecto que puede ser atribuido al mecanismo en el que las antocianinas mejoran la resistencia a la oxidación lipídica y minimizan la disfunción endotelial³⁵ ya que en personas con dislipidemias hay una disfunción endotelial derivada de la inflamación crónica producida por la hiperoxidación lipídica sobretodo de LDL que puede llegar a provocar aterosclerosis y hasta el desarrollo de problemas cardíacos. Los compuestos fenólicos y en este caso las antocianinas, promueven la vasodilatación dependiente del endotelio al ejercer un efecto antioxidante y antiinflamatorio³⁷. Otro mecanismo a través del cual las antocianinas pueden ejercer cambios en el perfil lipídico es a través de la estimulación de los receptores activados por el proliferador de peroxisoma y regular así la actividad de la lipoproteína lipasa³⁵. De la misma manera, la delpinidina, un tipo de antocianina, compuesto mayoritario en las uvas rojas, ha reportado ejercer un efecto antiesclerótico, ya que puede ejecutar un efecto protector de las células del endotelio contra la oxidación inducida por las LDL³⁶.

Sobre las publicaciones que implementaron la combinación de medicamentos hipolipemiantes con algún otro compuesto, solo una evidenció mejores resultados en la disminución de CT y LDL²⁴ con respecto a los reportados con el uso exclusivo de los compuestos fenólicos ya sea en matriz alimentaria o derivados de extractos.

Existe una línea de investigación amplia y activa que es necesario se siga abonando, para que futuras investigaciones puedan concluir o concretar evidencia tácita sobre las dosis, los tiempos de exposición, la proporción en dieta y los

efectos sobre las patologías asociadas, de manera que se pueda establecer un cuadro clínico general, y recomendar de una manera segura el consumo de ciertos compuestos que ejercerán efectos positivos sobre el perfil lipídico de las personas y la salud del sistema cardiovascular.

CONCLUSIÓN

Derivado del análisis de las publicaciones que forman parte de la presente revisión, se puede concluir que existe una relación entre el consumo de compuestos fenólicos y la mejoría de los parámetros de dislipidemia; sin embargo, es necesario que se investigue la relación y los mecanismos de acción a través de los cuales se ejercen estos efectos para poder concluir y obtener las dosis y el tiempo en el que se obtienen resultados positivos.

REFERENCIAS

- World Health Organization (WHO). Prevention of cardiovascular diseases: Pocket guide for the estimation of cardiovascular risk management. Geneva: WHO editions; 2008.
- American Heart Association. Heart disease and stroke statistics 2020 update. AHA Committee. *Circulation*. 2020; 141: e139-e596.
- Medrano M, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidence and prevalence of ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Spain: A systematic review of the literature. *Rev Esp Salud Publica*. 2006; 1: 5-15.
- Baena J, Del Val García J, Tomás J, Martínez J, Martín R, González I, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and risk factors in primary care. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 4: 367-373.
- Faggiano P, Fattorioli F, Frisinghelli A, Piccioli L, Dasseni N, Silverii M. Secondary prevention advices after cardiovascular index event: From drug prescription to risk factors control in real world practice. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2019; 2: 147-154.
- Vellipuram A, Rodriguez G, Rawla P, Maud A, Cruz-Flores S, Khatri R. Lifestyle intervention to prevent cardiovascular events, stroke and transient ischemic attack. *Curr Cardiol Rep*. 2019; 6: 1-6.
- Voight B, Peloso G, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: A mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012; 380: 572-580.
- Snehalatha C, Nanditha A, Shetty A, Ramachandran A. Hypertriglyceridemia either in isolation or in combination with abdominal obesity is strongly associated with atherogenic dyslipidemia in Asian Indians. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 1: 140-145.
- De la Maza MP. Pathogenesis and management of dyslipidemias. Monograph on the internet. <http://www.biblioteca.org.ar/libros/88602.pdf>
- Qi L, Ding X, Tang W, Li Q, Mao D, Wang Y. Prevalence and risk factors associated with dyslipidemia in Chongqing, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2015; 10: 13455-13465.
- Canalizo-Miranda E, Favela-Pérez E, Salas-Anaya J, Gómez-Díaz R, Jara-Espino R, Del Pilar Torres-Arreola L, et al. Clinical practice guide diagnosis and treatment of dyslipidemias. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013; 6: 700-779.
- Sjouke B, Kusters D, Kindt I, Besseling J, Defesche J, Sijbrands E, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: Prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015; 36: 550-565.
- Katare C, Saxena S, Agrawal S, Joseph A, Subramani S, Yadav D, et al. Lipid-lowering and antioxidant functions of bottle gourd (*Lagenaria siceraria*) extract in human dyslipidemia. *J Evid Based Complement Altern Med*. 2014; 2: 112-118.
- Lan-Sook L, Chang-Won C, Hee-Do H, Young-Chul L, Ung-Kyu C, Young-Chan K. Hypolipidemic and antioxidant properties on phenolic compound-rich extracts from white ginseng (*Panax ginseng*) in cholesterol- fed rabbits. *J Molecules*. 2013; 10: 12548-12560.
- Foster B, Arnason J, Briggs C. Natural health products and drug disposition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005; 45: 203-226.
- World Health Organization (WHO). Traditional Medicine. Report of a WHO consultation; 2019. https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, The PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Plos Med*. 2009; 6: 1-6.
- Toth P, Patti A, Nikolic D, Giglio R, Castellino G, Biancucci T, et al. Bergamot reduces plasma lipids, atherogenic small dense LDL, and subclinical atherosclerosis in subjects with moderate hypercholesterolemia: A 6 Months prospective study. *Front Pharmacol*. 2016; 6: 299.
- Tariq S, Imran M, Mushtaq Z, Asghar N. Phytopreventive anti-hypercholesterolemic and antilipidemic perspectives of zedoary (*Curcuma Zedoaria roscoe*.) herbal tea. *Lipids Health Dis*. 2016; 15: 39.
- Saxena S, Katare C. Evaluation of flaxseed formulation as a potential therapeutic agent in mitigation of dyslipidemia. *Biomed J*. 2014; 6: 386-390.
- Burton-Freeman B, Linares A, Hyson D, Kappagoda T. Strawberry modulates LDL oxidation and postprandial lipemia in response to high-fat meal in overweight hyperlipidemic men and women. *J Am Coll Nutr*. 2010; 1: 46-54.
- Lee D, Park M, Shim B, Youn H, Hwang H, Shin H, et al. Effects of Ecklonia cava polyphenol in individuals with hypercholesterolemia: A Pilot Study. *J Med Food*. 2012; 11: 1038-1044.
- Ruiz-Roso B, Quintela J, de la Fuente E, Haya J, Pérez-Olleros L. Insoluble carob fiber rich in polyphenols lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic subjects. *Plant Foods Hum Nutr*. 2010; 65: 50-56.
- Gliozzi M, Walker R, Muscoli S, Vitale C, Gratteri S, Carresi C, et al. Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia. *Int J Cardiol*. 2013; 170: 140-145.
- Auclair S, Chironi G, Milenkovic D, Hollman P, Renard C, Mégnien J-L, et al. The regular consumption of a polyphenol-rich apple does not influence endothelial function: a randomized double-blind trial in hypercholesterolemic adults. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64: 1158-1165.
- Sarriá B, Martínez-López S, Sierra-Cinos J, García-Diz L, Mateos R, Bravo L. Regular consumption of a cocoa product improves the cardiometabolic profile in healthy and moderately hypercholesterolemic adults. *Br J Nutr*. 2014; 111: 122-134.
- Campbell S, Khalil D, Payton M, Arjmandi B. One-year soy protein supplementation does not improve lipid profile in postmenopausal women. *Menopause*. 2010; 3: 587-593.
- Zhu Y, Huang X, Zhang Y, Wang Y, Liu Y, Sun R, et al. Anthocyanin

- supplementation improves HDL associated paraoxonase 1 activity and enhances cholesterol efflux capacity in subjects with hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 2: 561-569.
29. Qin Y, Xia M, Ma J, Hao Y, Liu J, Mou H, et al. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90: 485-492.
30. Qin Y, Shu F, Zeng Y, Meng X, Wang B, Diao L, et al. Daidzein supplementation decreases serum triglyceride and uric acid concentrations in hypercholesterolemic adults with the effect on triglycerides being greater in those with the GA compared with the GG genotype of ESR-b RsaI. *J Nutr.* 2014; 144: 49-54.
31. Troup R, Hayes J, Raatz S, Thyagarajan B, Khaliq W, Jacobs D, et al. Effect of black tea intake on blood cholesterol concentrations in individuals with mild hypercholesterolemia: A diet-controlled randomized trial. *J Acad Nutr Diet.* 2015; 2: 264-270.
32. Wong J, Kendall C, Marchie A, Liu Z, Vidgen E, Holmes C, et al. Equol status and blood lipid profile in hyperlipidemia after consumption of diets containing soy foods. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95: 564-571.
33. Ming-Lu T, Chiu H, Shen Y, Chung C, Venkatakrishnan K, Wang C. Hypocholesterolemic efficacy of quercetin rich onion juice in healthy mild hypercholesterolemic adults: A pilot study. *Plant Foods Hum Nutr.* 2015; 4: 395-400.
34. Ahn-Jarvis J, Clinton S, Riedl K, Vodovotz Y, Schwartz S. Impact of food matrix on isoflavone metabolism and cardiovascular biomarkers in adults with hypercholesterolemia. *Food Funct.* 2012; 3: 1051-1058.
35. Kianbakht S, Abasi B, Dabaghian F. Improved lipid profile in hyperlipidemic patients taking vaccinium arctostaphylos fruit hydroalcoholic extract: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res.* 2014; 28: 432-436.
36. Rahbar A, Mahmoudabadi MM, Islam S. Comparative effects of red and white grapes on oxidative markers and lipidemic parameters in adult hypercholesterolemic humans. *Food Funct.* 2015; 6: 1992-1998.
37. Zhu Y, Xia M, Yang Y, Liu F, Li Z, Hao Y, et al. Purified anthocyanin supplementation improves endothelial function via NO-cGMP activation in hypercholesterolemic Individuals. *Clin Chem.* 2011; 11: 1524-1533.
38. Trautwein E, Du Y, Meynen E, Yan X, Wen Y, Wang H, et al. Purified black tea theaflavins and theaflavins/catechin supplements did not affect serum lipids in healthy individuals with mildly to moderately elevated cholesterol concentrations. *Eur J Nutr.* 2010; 49: 27-35.
39. Pereira L, Camargo A, Lazarreti M, Sabbatini D, Carreira C, Gontijo J, et al. Snack bars with high soy protein and isoflavone content for use in diets to control dyslipidemia. *Int J Food Sci Nutr.* 2012; 1: 49-58.
40. Thorp A, Howe P, Mori T, Coates A, Buckley J, Hodgson J, et al. Soy food consumption does not lower LDL cholesterol in either equol or nonequol producers. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 298-304.
41. Argani H, Ghorbanianhaghjo A, Vatankhahan H, Rashtchizadeh N, Raeisi S, Ilghami H. The effect of red grape seed extract on serum paraoxonase activity in patients with mild to moderate hyperlipidemia. *Sao Paulo Med J.* 2016; 3: 234-239.
42. Padhi E, Blewett H, Duncan A, Guzman R, Hawke A, Seetharaman K, et al. Whole soy flour incorporated into a muffin and consumed at 2 doses of soy protein does not lower LDL cholesterol in a randomized, double-blind controlled trial of hypercholesterolemic adults. *J Nutr.* 2015; 12: 2665-2674.
43. Gato N, Kadowaki A, Hashimoto N, Yokoyama S, Matsumoto K. Persimmon fruit tannin-rich fiber reduces cholesterol levels in humans. *Ann Nutr Metab.* 2013; 62: 1-6.
44. Antony B, Benny M, Kamaimal, T. A pilot clinical study to evaluate the effects of *Emblca officinalis* extract (Amlamax™) in the Markers of systemic inflammation and dyslipidemia. *Indian J Clin Biochem.* 2008; 4: 378-381.
45. Zhang W, Wang X, Liu Y, Tian H, Flickinger B, Empie M, et al. Dietary flaxseed lignan extract lowers plasma cholesterol and glucose concentrations in hypercholesterolemic subjects. *Br J Nutr.* 2008; 99: 1301-1309.
46. Fukumitsu S, Aida K, Shimizu H, Toyoda K. Flaxseed lignan lowers blood cholesterol and decreases liver disease risk factors in moderately hypercholesterolemic men. *Nutr Res.* 2010; 7: 441-446.
47. Mollace, V, Sacco, I, Janda, E, Malara, C, Ventrice, D, Colica, C, et al. Hypolipemic and hypoglycemic activity of bergamot polyphenols: From animal model to human studies. *Fitoterapia.* 2011; 82: 309-316.
48. Hagnighian, M, Ra'raf, M, Moghaddam, A, Hemmati, S, Jafarabadi, M, Gargari, B, et al. Pomegranate (*Punica granatum* L.) peel hydroalcoholic extract ameliorates cardiovascular risk factors in obese women with dyslipidemia: A double blind, randomized, placebo controlled pilot study. *Eur J Integr Med.* 2016; 5: 676-682.
49. Kianbakht, S, Nabati, F, Abasi, B. *Salvia officinalis* (Sage) leaf extract as add-on to statin therapy in hypercholesterolemic type 2 diabetic patients: A randomized clinical trial. *Int J Mol Cell Med.* 2016; 3: 141-148.
50. Antony B, Merina B, Sheeba V. Amlamax™ in the management of dyslipidemia in humans. *Indian J Pharm Sci.* 2008; 4: 504-507.
51. Peroulis, N, Androutopoulos V, Koinaki S, Giakoumaki E, Spyros A, Manolopoulou E, et al. Significant metabolic improvement by a water extract of olives: Animal and human evidence. *Eur J Nutr.* 2018; 1: 67-83.
52. Farrás M, Fernández-Castillejo S, Rubió L, Arranz S, Catalán Ú, Subirana I, et al. Phenol-enriched olive oils improve HDL antioxidant content in hypercholesterolemic subjects. A randomized, double-blind, cross-over, controlled trial. *J Nutr Biochem.* 2018; 1: 99-104.