



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Efecto del consumo de un nutraceutico multingrediente en sujetos con hipercolesterolemia: Estudio de intervención en farmacias comunitarias de la provincia de Tarragona (Primer brazo de estudio clínico)

**MÁSTER INTERUNIVERSITARIO DE NUTRICIÓN Y
METABOLISMO**

Especialidad en Investigación

Grupo de investigación Nutrigenómica - URV

CURSO 2021-2022

Autoría: Nancy Elizabeth Gallo Gallegos

Tutores: Gerard Aragonès Bargalló

María Begoña Muguera Marquínez

Septiembre 2022

Agradecimientos

A mis asesores PhD Gerard y PhD Begoña por la paciencia, el apoyo, disposición, orientación y tiempo dedicado.

A todos aquellos, que de alguna manera se sumaron animándome a la realización de este Máster.

A mis compañeras y amigas del Máster Alba, Sharon, Anita por todo lo compartido, las aventuras y vivencias juntas.

A mi roomie de piso Carolina, puedes lograr todo lo que te propongas, nos vemos en México.

A mi madre, por su amor y apoyo incondicional, por tener siempre la fortaleza de salir adelante.

A mi novio, por impulsarme y apoyarme a alcanzar mis metas.

A Dios y a la vida, por permitirme vivir esta experiencia llenar de crecimiento personal.

Muchas gracias todos.

Contenido

Abreviaturas.....	4
Abstract.....	5
Resumen.....	6
1. Introducción	7
1.1 Compuestos bioactivos y nutracéuticos.....	7
1.2 Prevalencia de Enfermedad Cardiovascular en España	8
1.3 Papel de los nutracéuticos sobre el perfil lipídico	10
1.4 Compuestos bioactivos del mutingrediente y sus posibles efectos sobre el perfil lipídico	10
1.4.1 Galénica, dosis y vía de administración	15
1.4.3 Contraindicaciones y efectos adversos	15
1.5 Importancia de los estudios clínicos en farmacias comunitarias	15
2. Hipótesis.....	17
3. Objetivos	17
3.1 Objetivo general.....	17
3.2 Objetivos específicos	17
4. Metodología.....	18
4.1 Diseño del estudio	18
4.2 Tamaño de la muestra	18
4.3 Reclutamiento	18
4.5 Farmacias participantes.....	20
4.6 Variables del estudio	20
4.7 Visitas	21
4.8 Análisis bioquímicos	21
4.9 Análisis antropométrico	22
4.10 Análisis presión sanguínea	22
4.11 Análisis estadístico.....	22
5. Resultados.....	24
6. Discusión	31
7. Conclusiones	34
8. Bibliografía	35

Abreviaturas

AMP: Adenosín monofosfato.

AMPK: Adenosín monofosfato cíclico.

CEIm: Comité de Ética de Investigación con medicamentos.

COFT: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Tarragona.

c-LDL: Colesterol LDL de lipoproteínas de baja densidad

c-HDL: Colesterol de liproteínas de alta densidad

ECV: Enfermedad cardiovascular

HMG-CoA reductasa: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa

IL-6: interleucina- 6.

CD40: Ligando de diferenciación 40.

MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos-1.

MMP- 9: Metaloproteinasa de matriz-9

Non-HDL: diferencia entre el valor de colesterol total y el colesterol HDL.

STS: Sulfonato de tanshinona IIA.

PCR: Proteína C reactiva.

TNF- α : factor de necrosis tumoral-alfa

VCAM-1: molécula de adhesión de células vasculares-1.

V0: Visita 0.

V1: Visita 1.

V2: Visita 2.

V3: Visita 3.

Abstract

Introduction: Cardiovascular disease is the most common cause with about 23% of deaths in Spain. Atherogenic dyslipidemia is an important risk factor for the development of cardiovascular diseases, the reduction of c-LDL levels is an important intervention for the prevention of cardiovascular events. Nutraceuticals and cholesterol-lowering functional foods have played a role in reducing the risk of coronary heart disease by improving the plasma lipoprotein profile.

Objective: The main objective of this study is to evaluate the effect of taking the Multiingredient on the blood lipid profile, this being total cholesterol, LDL-c, in subjects with mild hypercholesterolemia after 8 weeks of intervention during three visits.

Methodology: A randomized, crossover, double-blind, multicenter, placebo-controlled study was conducted, assigning treatment A and treatment B in individuals with cholesterol concentrations defined by plasma total cholesterol values between 200 and 250 mg/dLy. of c-LDL between 160 and 115 mg/dL, in 12 community pharmacies in the province of Tarragona.

Results: Our study showed that treatment B had a significant difference reducing Total Cholesterol by -8% compared to treatment A with a reduction of -4%, likewise, also a significant reduction of LDL-c and Non-HDL of -16 % and -6% respectively of treatment B, in contrast to treatment A with -1% and -4%. In addition, a greater decrease was seen in women with treatment B of total cholesterol of 10.5%, c-LDL also of 10.5% and Non-HDL of 16%, compared to men without significant differences, which reduces cardiovascular risk, to cope with menopause.

Conclusion: We can conclude that treatment B presented significant differences in the reduction of total cholesterol, LDL-c and Non-HDL, compared to treatment A, which means a reduction in cardiovascular risk.

Key words: nutraceuticals, cardiovascular risk, dyslipidemia, functional foods, risk factor.

Resumen

Introducción: La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente con cerca del 23% de las muertes en España. La dislipidemia aterogénica es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, la reducción de los niveles de c-LDL es una intervención importante para la prevención de eventos cardiovasculares. Los nutracéuticos y los alimentos funcionales para reducir el colesterol, han tomado un papel importante en la reducción del riesgo de enfermedad coronaria al mejorar el perfil de lipoproteínas plasmáticas.

Objetivo: El objetivo principal de este estudio es evaluar el efecto de la toma del multingrediente sobre el perfil lipídico en sangre, siendo este colesterol total, c-LDL, en sujetos con hipercolesterolemia leve después de 8 semanas de intervención durante tres visitas.

Metodología: Se realizó un estudio aleatorizado, cruzado, doble-ciego, multicéntrico y controlado por placebo, se asignó un tratamiento A y un tratamiento B en individuos con concentraciones de colesterol definidas por unos valores plasmáticos de colesterol total entre 200 y 250 mg/dLy de c-LDL entre 160 y 115 mg/dL, en 12 farmacias comunitarias de la provincia de Tarragona.

Resultados: Nuestro estudio mostró que el tratamiento B tuvo una diferencia significativa reduciendo el Colesterol total en un -8% en comparación del tratamiento A con una reducción del -4%, asimismo, también una reducción significativa del c-LDL y Non-HDL de -16% y -6% respectivamente del tratamiento B, en contraste con el tratamiento a con un -1% y -4%. Además, se vio una mayor disminución en mujeres con tratamiento B del colesterol total de 10.5%, c-LDL también de 10.5% y Non-HDL de 16%, en comparación con los hombres sin diferencias significativas, lo cual reduce el riesgo cardiovascular, para hacer frente a la menopausia.

Conclusión: Podemos concluir que el tratamiento B presento diferencias significativas de disminución del Colesterol total, c-LDL y Non-HDL, en comparación del tratamiento A, lo cual significa una disminución del riesgo cardiovascular.

Palabras clave: nutracéuticos, riesgo cardiovascular, dislipidemia, alimentos funcionales, factor de riesgo

1. Introducción

1.1 Compuestos bioactivos y nutracéuticos

Un compuesto bioactivo en sentido científico es un término para "biológicamente activo", siendo una sustancia que tiene una actividad sobre el tejido vivo, que puede interactuar con enzimas, receptores y genes provocando una reacción o respuesta (1, 2).

En la actualidad existe un incremento de estudios que demuestran el rol de los compuestos bioactivos de los alimentos en el cuerpo humano, derivado de la creciente prevalencia de enfermedades metabólicas, siendo estos que se utilizan como estrategias terapéuticas (2).

Los compuestos bioactivos de los alimentos que en su mayoría no tienen valor nutritivo y están presentes de forma natural en los alimentos ejerciendo cierto efecto bioactivo sobre el cuerpo humano (3). Estos compuestos tienen un impacto biológico positivo en la salud humana, ejerciendo efectos protectores contra las enfermedades no transmisibles, incluido el cáncer y los trastornos cardiovasculares, metabólicos y neurodegenerativos, se han hecho hallazgos novedosos sobre la implicación de fitoquímicos, péptidos bioactivos, aminoácidos y ácidos grasos en diferentes resultados metabólicos (3,4).

Un nutraceútico se define como "un alimento o parte de un alimento que proporciona beneficios médicos o para la salud, incluyendo la prevención y/o el tratamiento de enfermedades", esta definición fue dada en 1989 por Stephen Defelice. Los nutraceúticos tienen clasificaciones principales, que incluyen hierbas, nutrientes y suplementos dietéticos, requieren una prescripción adecuada y una clasificación específica (5, 6). Diferentes alimentos naturales se utilizan como nutracéuticos y se dividen en muchas categorías sobre la base de su modo de su actividad y la naturaleza de sus constituyentes. Las fuentes alimenticias utilizadas como nutracéuticos se pueden clasificar en fibras dietéticas, probióticos, prebióticos, ácidos grasos poliinsaturados, vitaminas, antioxidantes y especias (7).

1.2 Prevalencia de Enfermedad Cardiovascular en España

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente con cerca del 23% de las muertes en España, las enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares, son causas importantes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. (8). Los factores de riesgo cardiovascular se pueden dividir en factores no modificables y modificables, los factores de riesgo que no se pueden modificar son características biológicas que aumentan la probabilidad de enfermedad cardiovascular (ECV), siendo estos la edad, el género, los antecedentes familiares, etc. Los factores de riesgo modificables son aquellos que se pueden controlar para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, el consumo excesivo de alcohol, el tabaquismo, la inactividad física, el sobrepeso/obesidad, la mala alimentación y la dislipidemia, además, otros factores de riesgo cardiovascular de gran relevancia clínica son la presión arterial, el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura, el perfil glucémico, las concentraciones de triglicéridos (9).

La dislipidemia aterogénica es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y se caracteriza por concentraciones elevadas de triglicéridos, colesterol total relacionado con el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y niveles reducidos de colesterol unido a lipoproteínas alta densidad (c-HDL). De aquí la importancia de que el principal factor modificable es la concentración de colesterol en plasma y más concretamente la concentración de c-LDL (10).

Por esta razón, la reducción de los niveles de c-LDL es una intervención importante para la prevención de eventos cardiovasculares y, hasta el día de hoy es el objetivo principal del tratamiento en la práctica clínica (9).

El colesterol es necesario para el mantenimiento de las membranas y para la producción de hormonas esteroideas, vitamina D y ácidos biliares. Sin embargo, los niveles anormalmente altos en sangre, especialmente el c-LDL, es una anomalía conocida como hipercolesterolemia, se considera un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (11).

Los niveles de colesterol intracelular están estrechamente controlados por la secreción de colesterol sérico y la captación de c-LDL en plasma o por la activación de la 3-hidroxi-

3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa). El colesterol es biosintetizado por la HMG-CoA reductasa, cuya expresión está regulada por la proteína 2 de unión al factor regulador de esteroides, y su biosíntesis es suprimida por la activación de la proteína cinasa activada por el Adenosín monofosfato (AMP). Cuando los niveles de colesterol en las células están elevados, la fosforilación de Adenosin Monofosfato cíclico (AMPK), interrumpe la fosforilación de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son las estatinas, como atorvastatina, lovastatina y simvastatina, se han utilizado de manera efectiva para reducir el c-LDL, esto se explica de mejor manera en la figura 1. Sin embargo, el uso a largo plazo de estos medicamentos puede provocar efectos secundarios, como dolor y daño muscular, daño hepático, diabetes y efectos secundarios neurológicos (12).

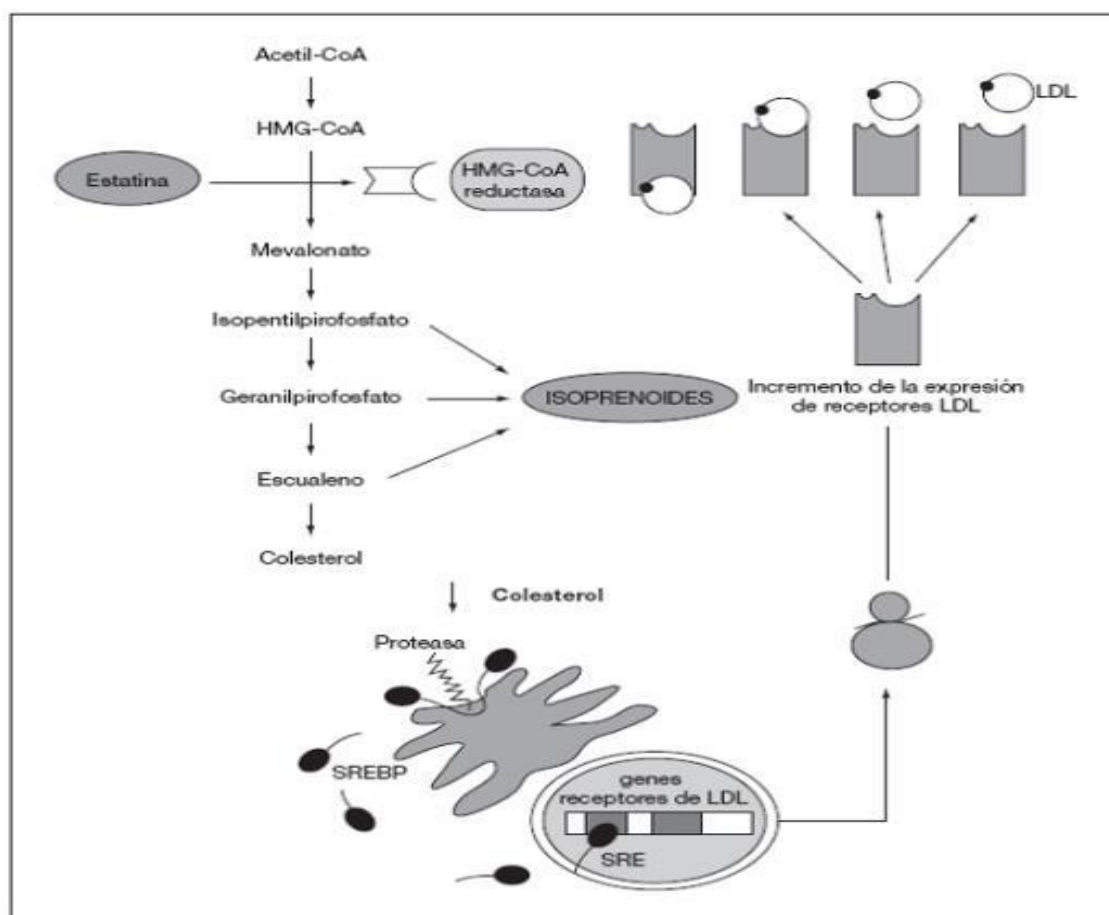


Figura 1. Mecanismo de acción de las estatinas.

González Jiménez, et al. 2011. Estatinas: Características y efectos sobre El control lipídico en el niño y adolescente obeso. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 4(1), 69-75. [Figura].

1.3 Papel de los nutracéuticos sobre el perfil lipídico

Aunque las estatinas son los medicamentos para reducir el colesterol que se recetan con más frecuencia, sigue habiendo una parte significativa de pacientes que requieren opciones de tratamiento alternativas, los nutracéuticos y los alimentos funcionales para reducir el colesterol, tomando un papel importante en la reducción del riesgo de enfermedad coronaria al mejorar el perfil de lipoproteínas plasmáticas (13, 14).

Las combinaciones de suplementos dietéticos se utilizan a menudo para aprovechar los posibles efectos sinérgicos de los componentes individuales, lo cual ha demostrado ser ventajoso, obteniendo efectos favorables sobre el perfil lipídico, solo o en combinación con medicamentos convencionales (13,15,16).

Estos compuestos también son alternativas adecuadas para las personas que no toleran o no quieren tomar estatinas, ya que los efectos reductores de lípidos de la mayoría de los nutraceúuticos son niveles bajos o moderados de colesterol plasmático por encima de 200 mg/dl y/o c-LDL 115 mg/dl y pueden ayudar a tratar a las personas con riesgo cardiovascular debido a su bajo riesgo, además que, a pesar de una dieta saludable y un estilo de vida general, no es candidato para las estatinas terapéuticas. Por ello, las guías de la European Society of Atherosclerosis y la European Society of Cardiology para el tratamiento de la dislipemia establecen que en esta situación puede requerir la suplementación con alimentos funcionales, hipocolesterolemiantes o suplementos dietéticos (17,18).

1.4 Compuestos bioactivos del multingrediente y sus posibles efectos sobre el perfil lipídico

Actualmente, se sabe que muchos tipos de nutraceúuticos son efectivos para reducir los niveles de colesterol, destacando los siguientes componentes de la formulación específica del multingrediente utilizado:

El **extracto de levadura roja de arroz** es el compuesto bioactivo con efectos hipocolesteromiantes más eficaz del mercado (19), contiene un hongo (*Monascus purpureus*), que se usó en la fabricación original de lovastatina, la primera estatina de

grado farmacéutico comercialmente disponible, y es clínicamente idéntica a la química con este producto, además la levadura roja de arroz es un complemento alimenticio tradicional popular en los países de Asia oriental (20, 21).

Esta actividad es debida a la **monacolina K**, un inhibidor reversible de colesterol débil de la HMG-CoA reductasa, cuyo consumo diario conduce a una disminución de los niveles plasmáticos de Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), siendo hasta 15% a 25% en 6 a 8 semanas (19). Estudios demuestran que los pacientes con consumo de levadura roja de arroz tuvieron reducciones significativas en el colesterol LDL, el colesterol total, la apolipoproteína B y la proteína C reactiva, además de, la presión arterial, sin efectos adversos importantes (19,21).

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha emitido un dictamen científico sobre la declaración de propiedades saludables relacionada con el uso de monacolina K de levadura roja de arroz, para mantener altas concentraciones de monacolina K y el nivel normal de colesterol LDL en la sangre (22).

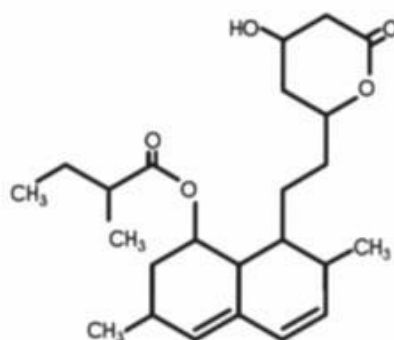


Figura 2. Estructura química de la Monacolina K (Lovastatina)

SEDCA. 2012. LEVADURA ROJA DE ARROZ Y SALUD CARDIOVASCULAR. [Figura].

Otro compuesto importante con efectos en animales y humanos es la **oleuropeína**, componente principal de las hojas de olivo, tiene efectos antioxidantes e hipolipemiantes, ejerce un efecto sobre la activación de PPAR α además de, una actividad reducida de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante de la velocidad de la síntesis de colesterol, produciendo una reducción sobre los niveles de triglicéridos y colesterol en suero (23,24,25).

La EFSA se pronunció en 2011 sobre la excelente capacidad antioxidante de los polifenoles que se encuentran en el olivo, incluyendo a la oleuropeína, así como sobre su capacidad para realizar una función positiva sobre el sistema sanguíneo (26).

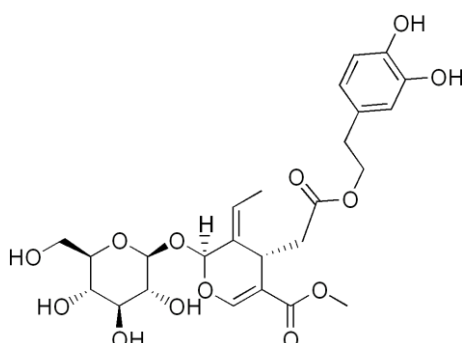


Figura 3. Estructura química de la Oleuropeína

Moreno, M., et al. 2005. "Propiedades antioxidantes del hidroxitirosol procedente de la hoja de olivo (" *Olea europaea* L.)." [Figura]. *Alimentaria: Revista de tecnología e higiene de los alimentos*.

La tansinona IIA es un ingrediente bioactivo extraído de *Salvia miltiorrhiza bunge*, se considera un agente cardioprotector que puede reducir los niveles de muchos factores inflamatorios relacionados con la progresión de la aterosclerosis, como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1), CD40, proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y metaloproteínasa de matriz-9 (MMP-9) (27). En varios ensayos clínicos, se ha demostrado que la inyección de sulfonato de tansinona IIA (STS) tiene efectos reductores de lípidos, al tiempo que disminuye los eventos cardiovasculares importantes en pacientes coronarios (28).

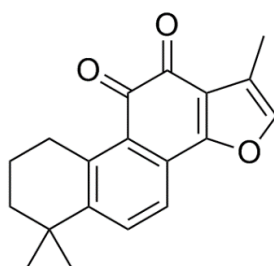


Figura 4. Estructura química de la Tansinona IIA

Chi, Pei-Ling, et al. 2014. "The CO donor CORM-2 inhibits LPS-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression and leukocyte adhesion in human rheumatoid synovial fibroblasts." [Figura]. *British journal of pharmacology*.

El **policosanol** es un alcohol graso de cadena larga de alto peso molecular (22-34 carbonos) obtenido de muchos alimentos naturales, como caña de azúcar, salvado de arroz, frutas y nueces, se ha informado que el policosanol tiene efectos reductores del colesterol, antienvjecimiento y antiinflamatorios, se ha utilizado en suplementos nutricionales (12).

En estudios clínicos y en animales, el policosanol redujo significativamente los niveles de c-LDL y Colesterol total, mientras aumentaba los niveles de c-HDL, además este compuesto parece ser seguro sin efectos secundarios graves (29).

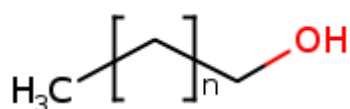


Figura 5. Estructura química del Policosanol

Shen, Junjun; Luo, Feijun; Lin, Qinlu 2019. *Policosanol: Extraction and biological functions*. [Figura]. *Journal of Functional Foods*,

El **extracto de coriandro** contiene compuestos bioactivos que incluyen fenoles, flavonoides, esteroides y taninos, diversos estudios demostraron que se disminuyeron los niveles séricos de colesterol total, triglicéridos, y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad en ratas control, además de, los resultados mostraron que el coriandro reduce la absorción y mejora la descomposición de las grasas inhibiendo la peroxidación de lípidos (30,31).

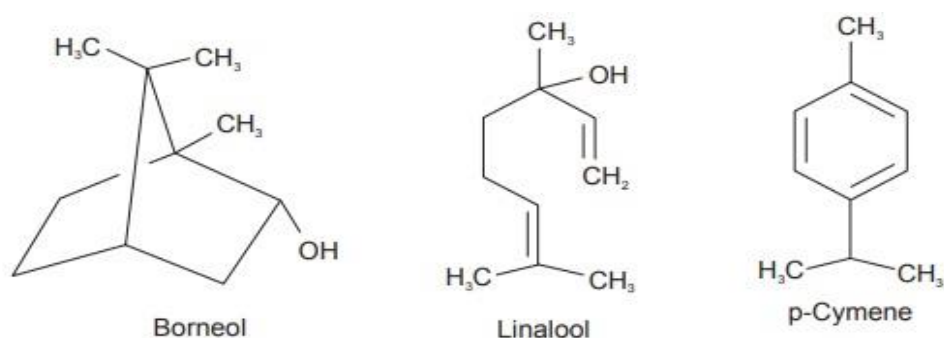


Figura 6. Estructura química de los principales compuestos del Coriandro

Önder, Alev. 2018. "Coriander and its phytoconstituents for the beneficial effects." [Figura]. *Potential of essential oils*.

Los **esteroles vegetales** son compuestos biológicamente activos que actúan de manera similar al colesterol en los mamíferos, las guías dietéticas y las organizaciones de salud aprobaron el uso de esteroides vegetales como alternativa al método convencional para atenuar los niveles circulantes de Colesterol total y c-LDL y el riesgo de ECV, la toma de 2 g/día provoca una reducción importante de la absorción de colesterol y reducen los niveles de c-LDL entre un 8 y un 10 %, además que, no se asoció con efectos adversos para la salud en estudios a largo plazo en humanos (32).

De acuerdo con la consideración de la EFSA, se ha demostrado que los fitoesteroides disminuyen la colesterolemia (33).

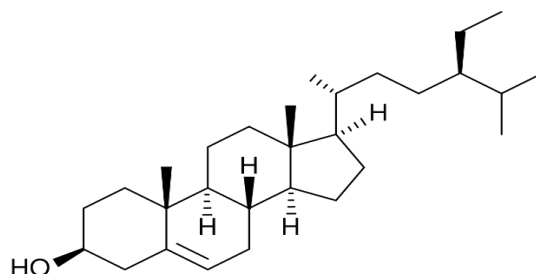


Figura 7. Estructura química del Fitoesterol

Muñoz Jáuregui, Ana María, Carlos Alvarado-Ortiz Ureta, and Christian Encina Zelada. 2011.

"Fitoesteroides y fitoestanoles: Propiedades saludables." [Figura]. *Horiz. méd.*

El **α -tocoferol (vitamina E)** exhibe capacidad antioxidante in vitro e inhibe la oxidación de las LDL. Además, el α -tocoferol tiene actividad antiinflamatoria y regula la expresión de proteínas involucradas en la captación, transporte y descomposición del tocoferol, así como la captación, almacenamiento y exportación de lípidos como el colesterol (34).

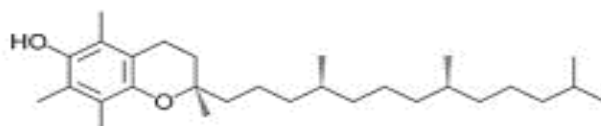


Figura 8. Estructura química del α -tocoferol (vitamina E)

González-Pérez, Óscar, Norma Angélica Moy-López, and Jorge Guzmán-Muñiz. 2008. "El alfa-tocoferol y el ácido alfa-lipoico. Una sinergia antioxidante con potencial en medicina preventiva." [Figura]. *Revista de investigación clínica*.

1.4.1 Galénica, dosis y vía de administración

La dosis diaria recomendada es de 2 comprimidos/días administrados vía oral en una única toma, preferentemente durante la comida más copiosa del día. Los comprimidos deben ingerirse enteros con agua.

1.4.2 Contraindicaciones y efectos adversos

No se recomienda el uso en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, lactantes, niños o adolescentes o personas mayores de 70 años. No se administrará cuando exista sensibilidad conocida a alguno de sus componentes.

La monacolina K de la levadura de arroz rojo puede causar efectos secundarios tales como miopatía o daño muscular, trastornos de la piel (picor, urticaria), náuseas, flatulencia, diarrea o estreñimiento.

1.5 Importancia de los estudios de intervención en farmacias comunitarias

Las farmacias comunitarias son una plataforma accesible y rentable para la prestación de atención médica en todo el mundo, y la gama de servicios ofrecidos se ha expandido rápidamente en los últimos años. Por lo tanto, además de dispensar medicamentos, el personal de farmacia en las farmacias comunitarias ahora recomienda una variedad de comportamientos que promueven la salud para mejorar la salud y mejorar el manejo de enfermedades a largo plazo, siendo los farmacéuticos un personal de salud altamente calificado (35).

Existen estudios que muestran claramente cómo el seguimiento de los pacientes con determinación inmediata del perfil lipídico por parte de farmacéuticos clínicos tiene un impacto directo en la reducción de los niveles de c-LDL y colesterol total, un metaanálisis mostró una disminución significativa en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) entre los grupos de atención habitual y en el lugar de atención dado en farmacias (35, 36).

Cabe mencionar que las farmacias no son institutos de investigación, sin embargo, las farmacias parecen ser de fácil acceso y muy exitosas en el reclutamiento de participantes de todas las regiones geográficas, edades, géneros y niveles educativos (37).

Los resultados de estudios realizados en Canadá y Noruega, con un sistema integral de atención médica similar, muestran que agregar farmacéuticos a la atención primaria también es una estrategia rentable para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (37).

La intervención dirigida por farmacéuticos puede mejorar la adherencia a los medicamentos y nutraceúticos hipolipemiantes (37, 38).

2. Hipótesis

Dada que la formulación específica del multingrediente, el cual combina monacolina K, oleorupeína, tansinona IIA, policosanol, extracto de coriandro, esteroides vegetales y vitamina E, principios biológicamente activos, que actúan principalmente contra la absorción y síntesis del colesterol, se hipotetiza que la suplementación con dicho nutraceutico tiene efectos significativos sobre la reducción de los niveles de Colesterol total y c-LDL en sangre de personas sanas, con hipercolesterolemia leve y sin tratamiento.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Evaluar los efectos del multingrediente sobre el colesterol c-LDL, en sujetos con hipercolesterolemia leve después de 8 semanas de intervención, realizando tres visitas.

3.2 Objetivos específicos

Para alcanzar este objetivo general, se proponen los siguientes objetivos específicos:

- Estudiar los efectos sobre otros parámetros relacionados con la enfermedad metabólica, el peso corporal, presión arterial, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura, el perfil glucémico y las concentraciones de triglicéridos.
- Detectar los efectos secundarios de la suplementación del multingrediente en sujetos con hipercolesterolemia leve después de 8 semanas de intervención.
- Validar el papel de la farmacia comunitaria en los estudios de intervención llevados a cabo con nutraceuticos.

4. Metodología

4.1 Diseño del estudio

Estudio aleatorizado, cruzado, doble-ciego, multicéntrico y controlado por placebo en individuos con concentraciones de colesterol definidas por unos valores plasmáticos de colesterol total entre 200 y 250 mg/dLy de c-LDL entre 115 y 160 mg/dL. Para este trabajo de fin de máster se utilizó el primer brazo del estudio, el cual incluye las tres primeras visitas, sin embargo, el estudio completo incluye 6 visitas.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) del Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili, actuando como órgano evaluador del proyecto con el número de Expediente CEIm nº:117/2021.

4.2 Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra necesario para detectar una disminución mínima del 6% en los niveles de c-LDL entre el producto funcional y el producto placebo es de 34 individuos. Si se asume que un 15% de los participantes no finalizará el estudio, el número de individuos que fueron reclutados para realizar el estudio 40 individuos. Para el cálculo se ha tenido en cuenta unos niveles basales de c-LDL de 160 con una desviación estándar de 13,05mg/dL, un poder estadístico del 80% y un nivel de confianza del 95%.

4.3 Reclutamiento

Los participantes del estudio se reclutaron individualmente en cada una de las farmacias participantes. Éstas anunciaron el estudio mediante la colocación de carteles en el escaparate de la farmacia su interior. Inicialmente el farmacéutico titular de cada farmacia invitó a participar en el estudio a todas aquellas personas que acudieron a su farmacia y mostró interés por participar en el estudio. Para ello, el farmacéutico titular

informó individualmente a cada uno de los posibles participantes en qué consiste el estudio y cuáles son los requisitos que debían cumplir para poder participar. Aquellas personas que aceptaron la invitación, se les citó para una visita inicial (V0) unos días después en la misma farmacia para evaluar si cumplía con los diferentes criterios de inclusión y exclusión que se muestran más adelante. En esta V0, los participantes acudieron en ayunas para realizar el análisis bioquímico en sangre capilar.

En la tabla 1 se muestran los criterios de inclusión y de exclusión para la elección de los participantes:

Tabla 1. Criterios de Inclusión y Exclusión de los participantes

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> Hombres y mujeres entre 35-69 años Concentraciones de colesterol total entre 200-250 mg/dLy de c-LDL entre 115-160 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Tratamiento con fármacos hipolipemiantes en los últimos 3 meses o con concentraciones de colesterol total >250mg/dLy de c-LDL >160mg/dL que precisen de tratamiento farmacológico. Tratamiento con cualquier otro producto con efecto hipolipemiante (monacolina K, esteroles vegetales) en los últimos 3 meses. Enfermedad cardiovascular previa definida por enfermedad coronaria en forma de infarto de miocardio, angina de pecho, ictus, enfermedad arterial periférica. IMC \geq 30. Diabetes mellitus, niveles de glucemia plasmática >125 mg/dL o tratamiento con fármacos antidiabéticos. Tratamiento con fármacos antihipertensivos.

Aquellos participantes que cumplieron los criterios establecidos, el farmacéutico titular les entregó la hoja de información al participante y se les alentó a participar en el estudio de forma consecutiva tras la obtención del consentimiento informado por escrito. Además, a todos los participantes se les entregó una pauta de hábitos nutricionales y del estilo de vida saludables, y se fijó el calendario de las tres visitas (V1-V3).

4.5 Farmacias participantes

Los participantes del estudio se reclutaron individualmente en 12 farmacias comunitarias de la provincia de Tarragona seleccionadas por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Tarragona (COFT), buscando una distribución homogénea por toda la provincia de Tarragona y teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Disponer de un espacio apartado (reservado e íntimo) destinado a la atención personal que sea adecuado para el reclutamiento de los participantes y la realización de las diferentes visitas programadas en el estudio.
- Disponer de los equipos analíticos necesarios para la medición de las diferentes variables del estudio: (a) báscula con tallímetro integrado, (b) tensiómetro digital, y (c) analizador bioquímico Cobas B101(Roche Diagnostics).
- Disponer de contenedores de plástico para el deshecho de material biológico.

Cabe destacar que antes del inicio del estudio, se realizó una formación específica a las 12 farmacias seleccionadas mediante una sesión organizada por el COFT. En esta sesión se explicó en detalle los criterios de inclusión y exclusión de los participantes, la metodología a seguir, así como los protocolos establecidos para la medición de las diferentes variables. Asimismo, se facilitó todos los reactivos, materiales, productos (nutracéutico y placebo) y documentación necesaria para el desarrollo del estudio en cada una de las farmacias.

4.6 Variables del estudio

Las variables principales del estudio fueron las concentraciones de **colesterol total, c-LDL, c-HDL triglicéridos, glucosa y hemoglobina glicosilada**. Estas variables se determinaron en ayunas en todas las visitas del estudio (V0, V1, V2, V3). Estas determinaciones se realizaron directamente en cada una de las farmacias participantes mediante el analizador bioquímico Cobas B101 que permite una análisis inmediato y exacto con una aplicación directa de sangre capilar.

Simultáneamente, se determinaron las siguientes variables secundarias:

- **Peso corporal, talla e índice de masa corporal (IMC).** La toma de peso se realizó en todas las visitas del estudio.
- **Perímetro de la cintura y su relación con la altura.** Es una medida de la distribución de la grasa corporal. Valores más altos de la ratio indican mayor riesgo de obesidad relacionado con enfermedades cardiovasculares, correlacionando con la obesidad abdominal de un modo más preciso que el IMC. Esta medida se realizó en todas las visitas del estudio.
- **Presión sanguínea sistólica y diastólica.** La toma se realizó en todas las visitas del estudio.
- **Registro de posibles efectos adversos relacionados o no con la ingesta del producto nutracéutico.** Se registró en todas las visitas del estudio.

4.7 Visitas

Una vez reclutados los participantes, se realizó una primera visita del estudio (V1), la primera visita, en la que los participantes acudieron en ayunas para la punción de sangre capilar e iniciaron la primera intervención durante 8 semanas con la toma diaria del multingrediente o un placebo asignado por aleatorización consecutiva. Durante estas primeras 8 semanas, los participantes acudieron al centro farmacéutico a las semanas 4 y 8 después del inicio del estudio (V2 y V3, respectivamente).

4.8 Análisis bioquímicos

Se siguieron las instrucciones detalladas del Analizador bioquímico Cobas B101 de muestreo de sangre capilar desarrolladas por el fabricante del kit y publicadas por el Clinical and Laboratory Standards Institute y la Organización Mundial de la Salud. Cabe señalar que todas las determinaciones analíticas (Colesterol total, c-LDL, c-HDL triglicéridos, glucosa y hemoglobina glicosilada) se realizaron a partir de una única punción capilar en la falange del dedo.

4.9 Análisis antropométrico

- **Peso corporal y talla**

El peso y la talla se midieron en una báscula electrónica con tallímetro, sin zapatos y con ropa ligera (a ser posible con la misma o similar ropa en todas las visitas). El participante subió a la báscula, manteniéndose en el centro en posición erecta y mirando hacia delante sin que el cuerpo esté en contacto con nada que tenga alrededor. El peso se registró en kg y la talla en cm.

- **Perímetro de la cintura**

Esta medida se realizó sin ropa, es decir directamente sobre la piel. O bien sino fuera posible, se tomó el perímetro de la cintura por encima de una tela fina. El participante estuvo de pie, con los brazos a ambos lados del cuerpo. La cinta métrica se pasó por la cintura, por debajo de la caja torácica (la parte inferior de la última costilla) y por encima de la parte alta del hueso de la cadera. El abdomen relajado y se realizó una exhalación antes de la medición. El perímetro se registró en cm.

4.10 Análisis presión sanguínea

El participante se sentó en una silla con respaldo, con los pies en el suelo y con el brazo sin ropa apoyado sobre una superficie plana a la altura del codo. Esperó tranquilamente en esta posición unos 5 minutos antes de realizar la medida. A continuación, se realizaron 2 medidas tensionales separadas al menos por un minuto. En el caso que las dos medidas sean muy discordantes ($>10\text{mmHg}$) se realizó una medida adicional para hacer la media sin incluir la primera medición. Los valores de presión sanguínea sistólica y diastólica se registraron en mmHg.

4.11 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 27 (2019) (IBM). Las variables cuantitativas fueron expresadas como medianas con rango intercuartil y comparadas mediante la prueba estadística adecuada. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y porcentajes, utilizando la prueba exacta de Fisher como medida de evaluación inferencial de la relación. Las variables

ordinales se analizaron mediante la prueba de la U de Mann-Withney, ANOVA y test de Wilcoxon. Las diferencias entre los efectos de ambas intervenciones se expresarán según la mediana, los rangos intercuartil y el intervalo de confianza del 95%.

5. Resultados

La figura 9 representa el reclutamiento y selección de los participantes, en total fueron 105 posibles participantes de los cuales se excluyeron 62 debido a que no cumplían con los criterios de inclusión, de ellos 43 reclutados con tratamiento A 21 participantes y tratamiento B 22 participantes, 3 abandonaron la participación ya en marcha el estudio, quedando una n=40, 19 participantes con tratamiento A y 21 participantes con tratamiento B.

La tabla 2 representa la descripción de la población al inicio del estudio, la mediana de edad fue de 57 años, del total de los 40 participantes 60% fueron mujeres y 40% hombres. De acuerdo con el procedimiento del estudio, todos los participantes tenían niveles de colesterol en plasma entre valores de colesterol total entre 200-250 mg/dLy de c-LDL entre 115-160 mg/dL. La mediana de Colesterol fue de 231 mg/dL, la mediana de c-LDL se identificó en 130mg/dL, no se presentaron diferencias significativas entres los participantes de cada tratamiento, al igual el resto de las variables.

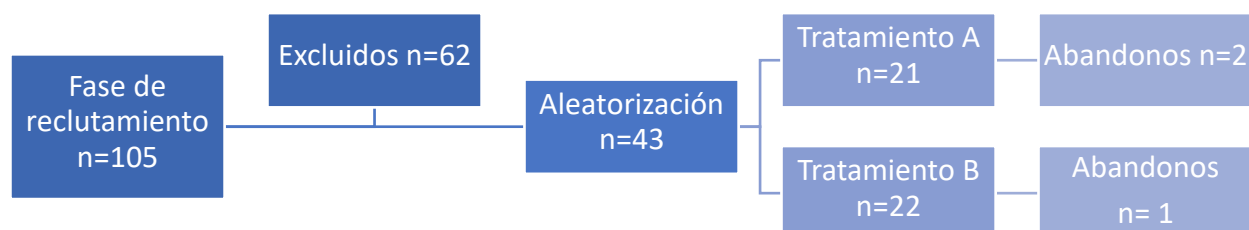


Figura 9. Diagrama de flujo de los participantes

Tabla 2. Descripción de la población al inicio del estudio.

Variables	Total n=40	Tratamiento A = 19	Tratamiento B = 21	P*
Edad (años)	57 (10)	57(9)	56(11)	0.63
Sexo n (%)	40(100)	19(47.5)	21(52.5)	0.28
H	16(40)	11(57.9)	5(23.8)	
M	24(60)	8(42.1)	16(39.5)	
Peso (kg)	74.9(21.7)	79.3(21.5)	70.5(20.9)	0.09
IMC (kg/m ²)	26.3(5)	26.6(6.1)	26.1(5.7)	0.14
Cintura (cm)	94(18.8)	97(20)	90(22)	0.08
Ratio cintura/altura	0.5(0.13)	0.5(0.11)	0.5(0.15)	0.27
Presión arterial				
Promedio Diastólica ¹ (mmHg)	111.5(39.1)	117(43)	106.5(33.5)	0.42
Promedio Sistólica ² (mmHg)	96.2(13.5)	98(11.3)	95(18)	0.40
Perfil lipídico				
Colesterol total (mg/dL)	231(24)	227(19)	232(31)	0.63
Triglicéridos (mg/dL)	127(45)	128(53)	120(39)	0.40
c-HDL (mg/dL)	68.5(24)	68(27)	69(28)	0.78
c-LDL (mg/dL)	130(35)	129(40)	132(37)	0.29
Non-HDL (mg/dL)	157.7(31)	156(40)	158(25)	0.72
C.Total/HDL (mg/dL)	3.3(1.09)	3.1(1.12)	3.3(1.09)	0.74
Perfil glucémico				
FCC (mmol/mol)	37(5)	37(6)	38(5)	0.11
NGSP (%)	5.5(0.4)	5.5(0.5)	5.6(0.5)	0.14
eAG (mg/dL)	112(13)	111(13)	114(15)	0.13

Los valores son medianas (Rango intercuartil). IMC: Índice de masa corporal, HDL: Liproteínas de alta densidad, LDL: Lipoproteínas de baja densidad, Non-HDL: diferencia entre el valor de colesterol total y el colesterol HDL, C. Total: Colesterol total, FCC: Hemoglobina glicosilada expresada en mmol/mol, NGSP: Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina expresada en %, eAG: Glucosa media estimada.^{1,2} Subíndices representan los promedios de las presiones diastólica y sistólicas de las dos tomas respectivamente. P <0.05, para comparaciones entre grupos por prueba de chi cuadrado para variables categóricas y Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

La tabla 3 muestra los cambios en el perfil de lípidos y resto de variables de cada visita por tratamiento de asignación, el Colesterol mg/dL tuvo una diferencia significativa en los participantes con el tratamiento B con p=0.018 en comparación con el tratamiento A que no presentó diferencia significativa p=0.432. Además, el c-LDL y la diferencia entre el valor de colesterol total y el colesterol HDL (Non-HDL mg/dL) también presentaron una diferencia significativa en el tratamiento B de p=0.002 y p=0.008 respectivamente,

el tratamiento A no presento diferencias en estas variables. En el resto de las variables no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los tratamientos ($p > 0.05$).

La figura 10 representa los cambios en el perfil de lípidos en comparación con el valor inicial de la V1 y final de la V3, el colesterol plasmático total disminuyó un 8% en el tratamiento B en comparación con el tratamiento A de un 4%. El porcentaje de reducción de c-LDL mg/dL 16% fue mayor entre la V1 y la V3 en el grupo del tratamiento B en contraste con el tratamiento A con 1%. La diferencia entre el valor de colesterol total y el colesterol HDL (Non-HDL mg/dL) en el grupo del tratamiento B fue de 6% la disminución a diferencia del tratamiento A de 4% entre las V1 y V3.

La figura 11 representa los cambios en el perfil de lípidos comparando por sexo y tratamiento de asignación del valor inicial de la V1 y final de la V3, se muestra en una disminución del Colesterol total del 10.5% en las mujeres del tratamiento B en comparación con las mujeres del tratamiento A de una disminución del 4.5%. El c-LDL mostró una disminución al igual de 10.5% en las mujeres del tratamiento B, mientras, las mujeres del tratamiento A un 7.5%. El Non-HDL disminuyó un 16% en las mujeres del tratamiento B, en comparación de las mujeres del tratamiento A un 5%. Los hombres con tratamiento A y B, tanto de Colesterol total, c-LDL y Non-HDL no mostraron diferencias significativas.

Tabla 3. Cambios en el perfil lípidos y resto de variables de cada visita por tratamiento de asignación

Variables	Visita 1	Visita 2	Visita 3	*p	P por grupo	P por tiempo	P por Interacción
Perfil lipídico							
Colesterol total (mg/dL)							
Tratamiento A	227(19)	229(25)	223.5(28)	0.432	0.121	0.037	0.013
Tratamiento B	232(31)	207(44)	222(33)	0.018			
Triglicéridos (mg/dL)							
Tratamiento A	128(53)	175(78)	123(103)	0.297	0.007	0.279	0.074
Tratamiento B	120(39)	117(78)	121(65)	0.068			
c-HDL (mg/dL)							
Tratamiento A	68(27)	62(14)	61.5(17)	0.316	0.455	0.510	0.437
Tratamiento B	69(28)	68(29)	69(28)	0.368			
c-LDL (mg/dL)							
Tratamiento A	129(40)	137.5(40)	126(45)	0.799	0.677	0.023	0.019
Tratamiento B	132(37)	117(27)	115(47)	0.002			
Non-HDL (mg/dL)							
Tratamiento A	156(40)	166.5(31)	151.5(35)	0.774	0.055	0.130	0.024
Tratamiento B	158(25)	141(31)	149(47)	0.008			
C.Total/HDL (mg/dL)							
Tratamiento A	3.1(1.12)	3.6(1.13)	3.6(1.18)	0.412	0.264	0.244	0.017
Tratamiento B	3.3(1.09)	3.0(1.01)	2.9(1.34)	0.229			
Perfil glucémico							
IFCC (mmol/mol)							
Tratamiento A	37(6)	38(6)	36(5)	0.111	0.502	0.114	0.618
Tratamiento B	38(5)	38(5)	36(6)	0.774			
NGSP (%)							
Tratamiento A	5.5(0.5)	5.5(0.4)	5.5(0.4)	0.065	0.136	0.126	0.121
Tratamiento B	5.6(0.5)	5.5(0.5)	5.4(0.3)	0.837			
eAG (mg/dL)							
Tratamiento A	111(13)	114(15)	112(12)	0.331	0.138	0.172	0.489
Tratamiento B	114(15)	112(16)	108(8)	0.856			

Los valores son medianas (Rango intercuartil). IMC: Índice de masa corporal, HDL: Liproteínas de alta densidad, LDL: Lipoproteínas de baja densidad, Non-HDL: diferencia entre el valor de colesterol total y el colesterol HDL, C. Total: Colesterol total, IFCC: Hemoglobina glicosilada expresada en mmol/mol, NGSP: Programa Nacional de Estandarización de la Glicohemoglobina expresada en %, eAG: Glucosa media estimada. P < 0.05, Prueba de Friedman. En negritas se indica los resultados con diferencias significativas.

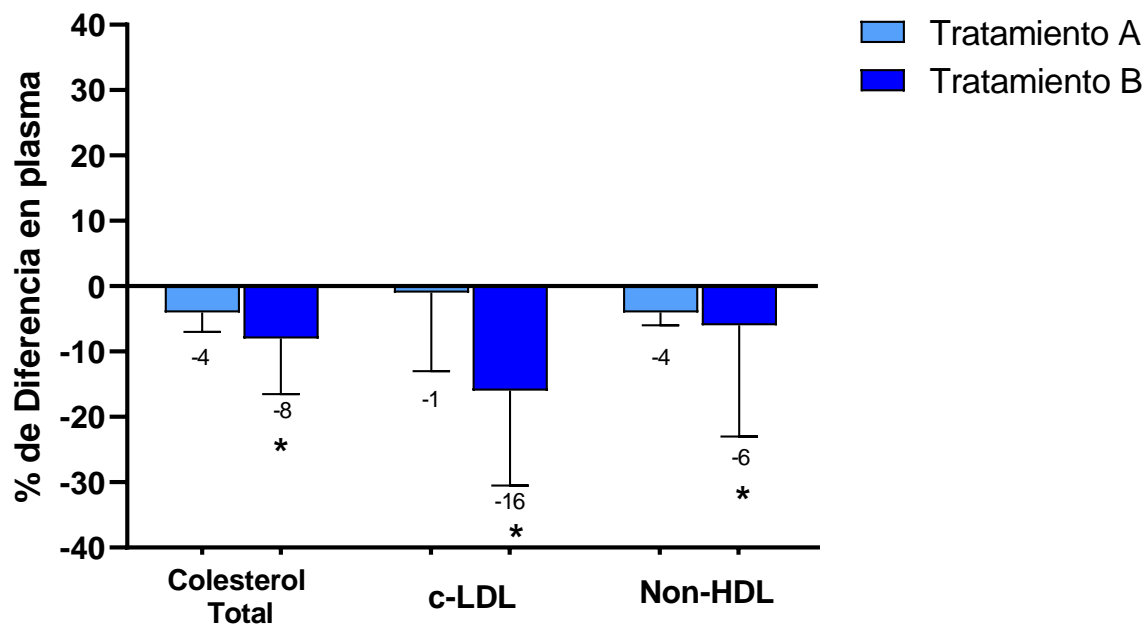


Figura 10. Porcentaje de cambio por tratamiento entre las visitas 1 y 3 de Colesterol total, c-LDL y Non-HDL

Las medidas se expresan en % de diferencia representadas en medianas y rango intercuartil. C. Total: Colesterol total, c-LDL: Colesterol- Lipoproteínas de baja densidad, Non-HDL: diferencia entre el valor de colesterol total y el colesterol HDL se utilizó Wilcoxon test para la significancia. * $p < 0.05$.

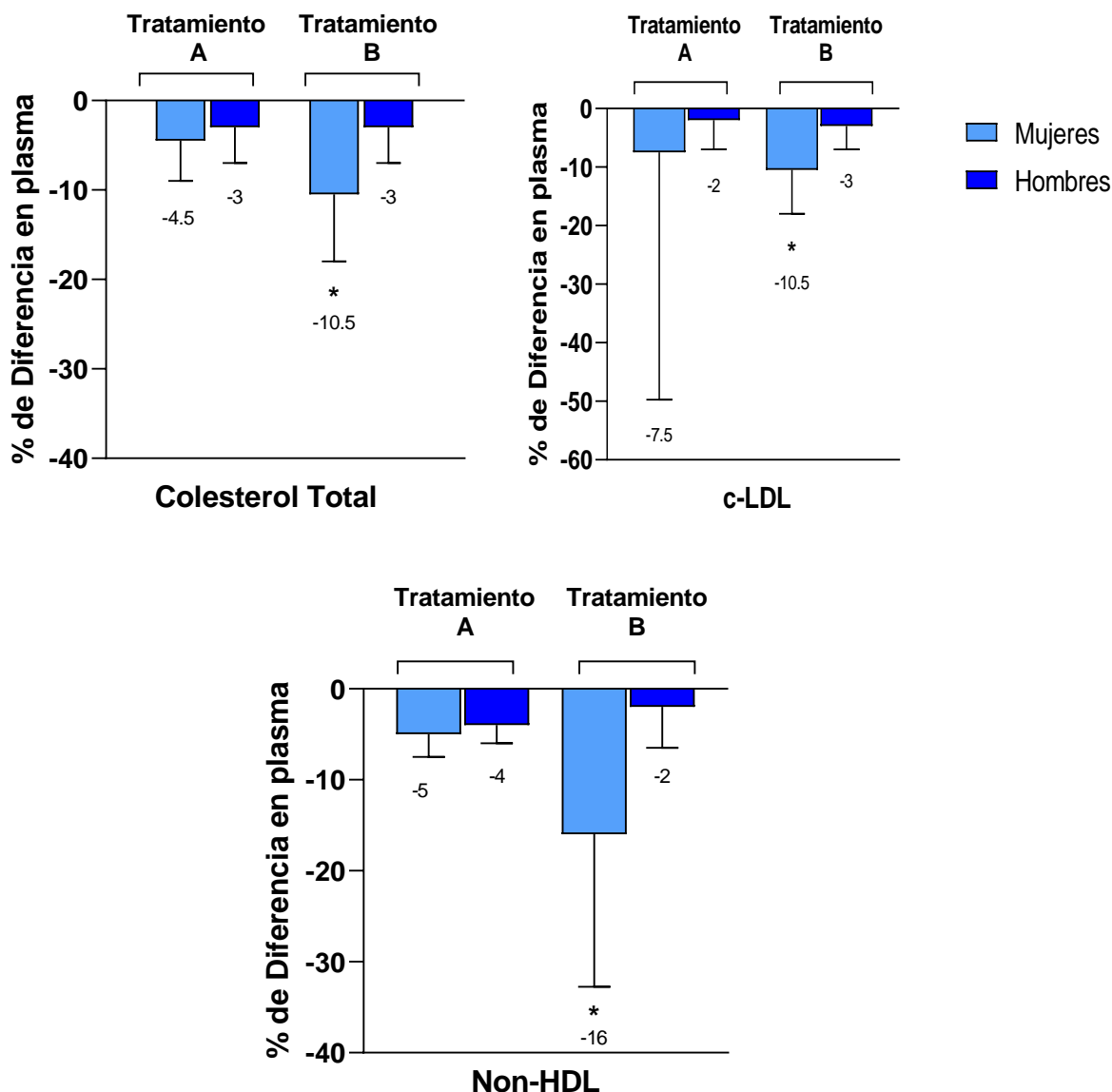


Figura 11. Porcentaje de cambio por sexo de cada tratamiento de asignación entre las visitas 1 y 3 de Colesterol total, c-LDL y Non-HDL

Las medidas se expresan en % de diferencia representadas en medianas y rango intercuartil. C. Total: Colesterol total, c-LDL: Colesterol- Lipoproteínas de baja densidad, Non-HDL: diferencia entre el valor de colesterol total y el colesterol HDL se utilizó Wilcoxon test para la significancia. * $p < 0.05$.

La tabla 4 muestra la frecuencia con la que se presentaron efectos secundarios de los dos grupos de tratamiento, entre los efectos secundarios de los participantes con tratamiento A se mencionan diarrea, retención de líquidos y taquicardia con una

frecuencia del 10.5%, entre los participantes del tratamiento B presentaron estreñimiento y retención de líquidos con frecuencia del 9.5%, no se presenta una diferencia significativa entre los dos grupos con una $p= 0.916$.

Tabla 4. Efectos secundarios de los grupos de tratamiento

Efectos secundarios	Tratamiento A = 19	Tratamiento B = 21	<i>P</i> *
Si presento (%)	0.010(10.5)	0.09(9.5)	0.916
No presento (%)	0.8(89.5)	0.9(90.5)	

Valores presentados en frecuencia (%) y rango intercuartil $P < 0.05$, para comparaciones entre grupos por prueba de Chi cuadrado para variables categóricas.

6. Discusión

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte y la principal causa de discapacidad en los países desarrollados. La dislipidemia es un factor de riesgo independiente y reversible importante para estas enfermedades: se ha estimado que una reducción de 1 mmol/l (38 mg/dl) en el c-LDL se asocia con una reducción del 25% del riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares (15). Una reducción puede ser lograda mejorando el estilo de vida, combinado con una adecuada suplementación con sustancias bioactivas como son los nutraceúticos.

Debido al tipo de estudio clínico a doble ciego, se desconoce cuál tratamiento es el nutraceútico, sin embargo, de acuerdo con los resultados obtenidos podemos observar que el tratamiento B tiene una bajada significativa en los factores de riesgo cardiovascular, en comparación con el tratamiento A.

Los resultados de un estudio similar que también evaluó la suplementación con un Nutraceútico enfocado para disminuir perfil lipídico se analizó la eficacia en la reducción de la concentración plasmática de colesterol en sujetos con hipercolesterolemia leve o moderada en la consulta externa del Departamento de Medicina Interna en el Hospital Clínic, Barcelona (España) con una n similar de 40 voluntarios, a 20 de los cuáles se les administró el nutraceútico y a los 20 restantes placebo, Al cabo de un mes se pudo comprobar si el grupo que tomaba el nutraceútico reducía un 11,4% el colesterol total, aumentando su eficacia a los tres meses hasta el 14,1%, en el caso de nuestro estudio la bajada de colesterol fue del 8% en el tratamiento B y un 4% en el tratamiento A, tras 8 semanas de intervención. También se constató su eficacia en el control del c-LDL, cuyos valores disminuyeron un 19,8% al cabo de un mes y un 19,7% a los tres meses, nuestro estudio reflejo resultados similares con una disminución del 16% en el tratamiento B. (17).

Por esta razón, la reducción de los niveles de c-LDL es una intervención importante para prevenir eventos cardiovasculares y, hasta el día de hoy, sigue siendo el objetivo principal del tratamiento en la práctica clínica. Varios ensayos clínicos han demostrado que una intervención dirigida a reducir los niveles de c-LDL se asocia con una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria,

como una reducción de 1 mmol/L en c-LDL (alrededor de 40 mg/dL) pueden reducir los indicadores clínicos de morbilidad y mortalidad cardiovascular en un 20-25%. Una reducción de alrededor de 3 mmol/L (o el equivalente de alrededor de 120 mg/dL) puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular a la mitad (39).

La enfermedad cardiovascular (ECV) es rara en mujeres premenopáusicas, pero la menopausia se asocia con un mayor riesgo de ECV por enfermedad coronaria (41), en los resultados de nuestro estudio se reflejó una mayor disminución del colesterol total de 10.5%, c-LDL también de 10.5% y Non-HDL de 16%, en comparación con los hombres sin diferencias significativas, esto puede ser equiparable a un estudio similar en diseño que evaluó los cambios de marcadores riesgo cardiovascular a partir de la ingesta oral de β -Cx y PS (fitoesteroles) en mujeres posmenopáusicas, los resultados que obtuvieron en términos relativos, la ingesta de bebida C disminuyó los niveles séricos de colesterol total y c-LDL en aproximadamente un 5-7 % (42).

Para aprovechar los posibles efectos sinérgicos de los ingredientes individuales, se ha demostrado que las combinaciones de nutraceúticos de uso común son beneficiosas y logran efectos positivos en los perfiles de lípidos, solos o en combinación con medicamentos convencionales (13,15,16). En el caso de nuestro estudio, el multingrediente utilizado es un nutracéutico que combina distintos compuestos bioactivos, para así, hacer un efecto sinérgico sobre el perfil de lípidos.

En el presente estudio se destaca el rol de la farmacia comunitaria, sobre la intervención dirigida para mejorar el nivel de lípidos, existen estudios que de forma similar han evaluado el papel de las farmacias sobre la intervención en el perfil de lípidos, obteniendo resultados favorables sobre la adherencia y mejor control lipídico (37,39).

Las farmacias comunitarias se consideran uno de los lugares más accesibles para la atención a la salud en la comunidad. Además, la farmacia comunitaria es un punto de control habitual para las personas que acuden a consulta con problemas menores de salud, o que están interesadas en cuidar de su propia salud, solicitando asesoramiento e información profesional, así como productos, complementos y servicios que faciliten esto, la gama de servicios ofrecidos se ha expandido rápidamente en los últimos años (35).

Sin duda, estos factores crean un nuevo rol para el farmacéutico comunitario como el educador y profesional de la salud ideal para detectar enfermedades, monitorear a los pacientes de acuerdo con las prescripciones y realizar estudios de intervención clínica de bajo riesgo.

7. Conclusiones

Debido a que en la etapa que se realizó este Trabajo de fin de Máster el estudio aún no concluía, siendo este el primer brazo del estudio, anterior al cruce de tratamientos y, por tanto, el doble ciego no podía ser revelado, se desconoce cuál tratamiento es el nutraceútico y cuál el placebo. No obstante, de acuerdo con los resultados obtenidos hasta este momento, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

El tratamiento B presento diferencias significativas de disminución del Colesterol total, c-LDL y Non-HDL, en comparación del tratamiento A, lo cual significa una disminución del riesgo cardiovascular.

El tratamiento B en comparación con el tratamiento A parece tener una mayor disminución tanto de Colesterol total, c-LDL y Non-HDL, en las mujeres lo cual les da una protección cardiovascular para hacer frente a la menopausia, periodo que se caracteriza por el aumento del riesgo cardiovascular.

No se observaron diferencias en el peso corporal, presión arterial, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura, el perfil glucémico y las concentraciones de triglicéridos, entre los diferentes tratamientos

No se observaron efectos secundarios tras la administración del nutraceútico.

El estudio pone de manifiesto la idoneidad de las farmacias comunitarias para llevar a cabo el estudio, además, podemos constatar la ventaja de llevar este estudio en farmacias comunitarias, lo cual, destaca el papel del farmacéutico para realizar estudios de intervención clínica de bajo riesgo.

8. Bibliografía

1. Guaadaoui, Abdelkarim, et al. "What is a bioactive compound? A combined definition for a preliminary consensus." *International Journal of Nutrition and Food Sciences* 3.3 (2014): 174-179.
2. Leo, Edwin E. Martínez. "Functional nutrition in the practice clinic of the nutritionist." *e-version*: 13.
3. Câmara, José S., et al. "Food bioactive compounds and emerging techniques for their extraction: Polyphenols as a case study." *Foods* 10.1 (2021): 37.
4. González, Sonia. "Dietary bioactive compounds and human health and disease." *Nutrients* 12.2 (2020): 348.
5. Ghani, Usman, et al. "A novel approach towards nutraceuticals and biomedical applications." *Sch Int. J. Biochem* 2 (2019): 245-252.
6. Santini, Antonello, et al. "Nutraceuticals: Opening the debate for a regulatory framework." *British journal of clinical pharmacology* 84.4 (2018): 659-672.
7. Santini, Antonello, Gian Carlo Tenore, and Ettore Novellino. "Nutraceuticals: A paradigm of proactive medicine." *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 96 (2017): 53-61.
8. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Defunciones según la Causa de Muerte. 2020.
9. Díez, José M. Baena, et al. "Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria." *Revista española de cardiología* 58.4 (2005): 367-373.
10. Wu, Y., Fan, Z., Tian, Y. et al. Relation between high density lipoprotein particles concentration and cardiovascular events: a meta-analysis. *Lipids Health Dis* 17, 142 (2018).
11. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y: On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001;28:865–868.
12. Nam DE, Yun JM, Kim D, Kim OK. Policosanol Attenuates Cholesterol Synthesis via AMPK Activation in Hypercholesterolemic Rats. *J Med Food*. 2019 Nov;22(11):1110-1117. doi: 10.1089/jmf.2019.4491.
13. Ward N, Sahebkar A, Banach M, Watts G. Recent perspectives on the role of nutraceuticals as cholesterol-lowering agents. *Curr Opin Lipidol*. 2017 Dec;28(6):495-501. doi: 10.1097/MOL.0000000000000455.

14. Vasanthi, Hannah R., et al. "Dietary supplements, cholesterol and cardiovascular disease." *Modern Dietary Fat Intakes in Disease Promotion*. Humana Press, Totowa, NJ, 2010. 227-247.
15. Cicero, Arrigo FG, and Alessandro Colletti. "Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: the available clinical data." *Phytomedicine* 23.11 (2016): 1113-1118.
16. M Patti, Angelo, et al. "Nutraceuticals as an important part of combination therapy in dyslipidaemia." *Current Pharmaceutical Design* 23.17 (2017): 2496-2503.
17. Domenech M, Casas R, Ruiz-León AM, Sobrino J, Ros E, Estruch R. Efectos de una nueva combinación nutracéutica (Aquilea Colesterol ®) en el perfil lipídico y biomarcadores inflamatorios: un ensayo de control aleatorizado. *Nutrientes*. 2019 26 de abril; 11 (5): 949.
18. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
19. Cicero AFG, Fogacci F, Zambon A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 9;77(5):620-628. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.056.
20. Dujovne CA. Red Yeast Rice Preparations: Are They Suitable Substitutions for Statins? *Am J Med*. 2017 Oct;130(10):1148-1150. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.05.013
21. Minamizuka T, Koshizaka M, Shoji M, Yamaga M, Hayashi A, Ide K, Ide S, Kitamoto T, Sakamoto K, Hattori A, Ishikawa T, Kobayashi J, Maezawa Y, Kobayashi K, Takemoto M, Inagaki M, Endo A, Yokote K. Low dose red yeast rice with monacolin K lowers LDL cholesterol and blood pressure in Japanese with mild dyslipidemia: A multicenter, randomized trial. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021 Sep;30(3):424-435. doi: 10.6133/apjcn.202109_30(3).0009.
22. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA Journal*. 2018; 16(8):5368. doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5368.
23. Malliou F, Andreadou I, Gonzalez FJ, Lazou A, Xepapadaki E, Vallianou I, Lambrinidis G, Mikros E, Marselos M, Skaltsounis AL, Konstandi M. The olive constituent oleuropein, as a PPAR α agonist, markedly reduces serum triglycerides. *J Nutr Biochem*. 2018 Sep;59:17-28. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.05.013.
24. Malliou F, Andreadou I, Gonzalez FJ, Lazou A, Xepapadaki E, Vallianou I, et al. The olive constituent oleuropein, as an PPAR α agonist, markedly reduces serum triglycerides. *J Nutr Biochem* 2018; 59:17–28. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio>.

2018.05.013.

25. Araki R, Fujie K, Yuine N, Watabe Y, Nakata Y, Suzuki H, Isoda H, Hashimoto K. Olive leaf tea is beneficial for lipid metabolism in adults with prediabetes: an exploratory randomized controlled trial. *Nutr Res.* 2019 Jul;67:60-66. doi: 10.1016/j.nutres.2019.05.003.

26. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to olive oil and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1316, 1332), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 1316, 1332), maintenance of normal blood HDL cholesterol concentrations (ID 1316, 1332) and maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 4244) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal.* 2011;9(4):2044. doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2044.

27. Shang Q, Xu H, Huang L. Tanshinone IIA: A Promising Natural Cardioprotective Agent. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:716459. doi: 10.1155/2012/716459. Epub 2012 Feb 6.

28. Zhou H, Zhao Y, Peng W, Han W, Wang Z, Ren X, Wang D, Pan G, Lin Q, Wang X. Effect of Sodium Tanshinone IIA Sulfonate Injection on Blood Lipid in Patients With Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Nov 24;8:770746. doi: 10.3389/fcvm.2021.770746.

29. Wang HY, Jiao QP, Chen SY, Sheng J, Jiang H, Lu J, Zheng SB, Fang NY. Efficacy and Safety of Policosanol Plus Fenofibrate Combination Therapy in Elderly Patients with Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Controlled Clinical Study. *Am J Med Sci.* 2018 Sep;356(3):254-261. doi: 10.1016/j.amjms.2018.06.014.

30. Sreelatha S, Inbavalli R. Antioxidant, antihyperglycemic, and antihyperlipidemic effects of *Coriandrum sativum* leaf and stem in alloxan-induced diabetic rats. *J Food Sci.* 2012 Jul;77(7):T119-23. doi: 10.1111/j.1750-3841.2012.02755.x

31. Lal AA, Kumar T, Murthy PB, Pillai KS. Hypolipidemic effect of *Coriandrum sativum* L. in triton-induced hyperlipidemic rats. *Indian J Exp Biol.* 2004 Sep;42(9):909-12.

32. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgözoğlu L, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014 Feb;232(2):346-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043

33. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to

Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal. 2012;10(5):2693. doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2693.

34. Wallert M, Schmölz L, Galli F, Birringer M, Lorkowski S. Regulatory metabolites of vitamin E and their putative relevance for atherogenesis. Redox Biol. 2014 Feb 19;2:495-503. doi: 10.1016/j.redox.2014.02.002.

35. Steed L, Sohanpal R, Todd A, Madurasinghe VW, Rivas C, Edwards EA, Summerbell CD, Taylor SJ, Walton RT. Community pharmacy interventions for health promotion: effects on professional practice and health outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Dec 6;12(12):CD011207. doi: 10.1002/14651858.CD011207.pub2.

36. Gerrald KR, Dixon DL, Barnette DJ, Williams VG. Evaluation of a pharmacist-managed lipid clinic that uses point-of-care lipid testing. J Clin Lipidol. 2010 Mar-Apr;4(2):120-5. doi: 10.1016/j.jacl.2010.02.001.

37. Albasri A, Van den Bruel A, Hayward G, McManus RJ, Sheppard JP, Verbakel JYJ. Impact of point-of-care tests in community pharmacies: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2020 May 15;10(5):e034298. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034298.

38. Svendsen K, Jacobs DR Jr, Røyseth IT, Garstad KW, Byfuglien MG, Granlund L, Mørch-Reiersen LT, Telle-Hansen VH, Retterstøl K. Community pharmacies offer a potential high-yield and convenient arena for total cholesterol and CVD risk screening. Eur J Public Health. 2019 Feb 1;29(1):17-23. doi: 10.1093/eurpub/cky190.

39. Oñatibia-Astibia A, Malet-Larrea A, Gastelurrutia MÁ, Calvo B, Goyenechea E. Community pharmacist interventions to improve adherence to lipid lowering medication and their influence on clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. J Eval Clin Pract. 2021 Apr;27(2):451-463. doi: 10.1111/jep.13451. Epub 2020 Sep 2.

40. Guallar-Castillón, Pilar, et al. "Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA." Revista Española de Cardiología 65.6 (2012): 551-558.

41. Sathyapalan, T., et al. "Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause." Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 28.7 (2018): 691-697.

42. Granado-Lorencio, F., et al. "Effect of β -cryptoxanthin plus phytosterols on cardiovascular risk and bone turnover markers in post-menopausal women: a randomized crossover trial." Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 24.10 (2014): 1090-1096.