



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD

BIOQUÍMICA CLÍNICA

**“EFECTO DE UN PORTAFOLIO DIETARIO EN LA CONCENTRACIÓN DE C-LDL Y
PERFIL DE LIPOPROTEÍNAS EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS

PRESENTA:

NATALIA VÁZQUEZ MANJARREZ

TUTOR:

DRA. NIMBE TORRES Y TORRES

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA DE LA NUTRICIÓN

COMITÉ TUTOR:

DR. MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA

FACULTAD DE MEDICINA

DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA

DR. ÓSCAR ARMANDO PÉREZ MÉNDEZ

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

DR. JOSÉ PEDRAZA CHAVERRI

FACULTAD DE QUÍMICA

México, D.F. DICIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado:

Dr. Óscar Pérez Méndez

Dr. Marco Antonio Juárez Oropeza

Dr. José Pedraza

Dr. Carlos A. Aguilar

Dra. Nimbe Torres y Torres

El presente trabajo de investigación fue desarrollado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en el departamento de Fisiología de la Nutrición.

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Nimbe Torres y Torres

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo a mi familia.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a la Dra. Nimbe Torres y al Dr. Armando Tovar por su apoyo y guía durante el desarrollo del presente trabajo así como el haberme abierto las puertas del departamento de Fisiología de la nutrición para la elaboración de este estudio.

Agradezco infinitamente el apoyo de mis muy queridas amigas la Dra. Martha Guevara-Cruz por su apoyo constante y ayuda y a la LN Adriana Flores por haber trabajado conmigo durante este protocolo de investigación.

A mis compañeras de la maestría por ser cómplices de buenos momentos y desvelos a lo largo de estos 2 años.

A mi esposo Mario le agradezco mucho su paciencia, palabras de aliento e impulso a lo largo de este periodo.

A mis padres les agradezco su apoyo y esfuerzo en impulsar mi educación y ambiciones. Sin ustedes no hubiera podido llegar hasta este momento que representa un parte aguas en mi vida. Son un verdadero ejemplo a seguir.

A mis hermanos Sara y Jorge por acompañarme en el transcurso de mi vida y empujarme para cumplir mis metas a través de su ejemplo.

A mis abuelos Antonio y Sara agradezco de manera especial su curiosidad e interés constante en los resultados y progreso de este proyecto de investigación además de impulsar mi curiosidad desde la infancia lo que me ha llevado hasta este momento.

*“Haz de la alimentación tu mejor Medicina”
Hípoócrates*

1. Índice

| | |
|---|----|
| 2. Resumen..... | 10 |
| 3. Abreviaturas..... | 12 |
| 4. Índice de figuras, cuadros y tablas..... | 14 |
| 5. Antecedentes..... | 18 |
| 5.1 Hipercolesterolemia en México: Un grave problema de salud pública..... | 18 |
| 5.2 Hipercolesterolemia: Una enfermedad de etiología multifactorial y de manejo integral..... | 20 |
| 5.3 Metabolismo y subclases de Lipoproteínas..... | 23 |
| 5.4 Transporte de colesterol..... | 23 |
| 5.5 Subclases de lipoproteínas y su asociación con la enfermedad cardiovascular | 26 |
| 5.6 Portafolios dietarios Una nueva estrategia de la nutrigenómica para fortalecer el tratamiento dietario..... | 30 |

| | |
|---|----|
| 5.7 Portafolio dietario con soya, avena, chía, inulina y nopal específico para dislipidemias..... | 33 |
| 5.7.1 Soya..... | 33 |
| 5.7.2 Nopal..... | 35 |
| 5.7.3 Semilla de chía..... | 36 |
| 5.7.4 Avena..... | 37 |
| 5.7.5 Inulina..... | 38 |
| 6. Definición del problema..... | 40 |
| 7. Justificación..... | 41 |
| 8. Hipótesis..... | 41 |
| 9. Objetivos | 41 |
| 10. Diseño del estudio..... | 42 |
| 10.1 Descripción de la maniobra..... | 43 |
| 10.2 Diseño del portafolio dietario y placebo..... | 45 |
| 10.3 Plan de alimentación y cumplimiento del tratamiento dietario..... | 46 |
| 11. Aleatorización de tratamientos..... | 48 |
| 11.1 Asignación al azar..... | 48 |
| 11.2 Mecanismo de cegamiento..... | 48 |
| 11.3 Similitud de las intervenciones..... | 49 |
| 12. Programa de Estudio..... | 49 |

| | |
|--|----|
| 13. Tamaño de la muestra..... | 53 |
| 14. Criterios de inclusión exclusión y eliminación..... | 53 |
| 14.1 Criterios de inclusión..... | 53 |
| 14.2 Criterios de exclusión..... | 54 |
| 14.3 Criterios de eliminación..... | 55 |
| 15. Variables y frecuencia de medición..... | 55 |
| 15.1 Variables confusoras..... | 57 |
| 15.2 Frecuencia de las mediciones..... | 58 |
| 16. Manejo de muestras y técnicas de medición..... | 59 |
| 16.1 Obtención de muestras..... | 59 |
| 16.2 Determinación de colesterol total, C-LDL, C-HDL, triglicéridos y glucosa en suero..... | 59 |
| 16.2.1 Colesterol total..... | 60 |
| 16.2.2 Colesterol LDL..... | 60 |
| 16.2.3 Colesterol HDL..... | 61 |
| 16.2.4 Glucosa..... | 63 |
| 16.2.5 Triglicéridos..... | 63 |
| 16.3 Determinación de apolipoproteínas A y B..... | 64 |
| 16.3.1 Apolipoproteína A..... | 64 |
| 16.3.2 Apolipoproteína B..... | 65 |
| 17. Análisis estadístico..... | 66 |
| 18. Resultados..... | 65 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 18.1 | Apego al tratamiento y actividad física..... | 68 |
| 18.2 | Análisis de parámetros antropométricos..... | 69 |
| 18.3 | Análisis de parámetros bioquímicos..... | 72 |
| 18.3.1 | Análisis de la concentración de CT y C-LDL..... | 72 |
| 18.3.2 | Análisis de la concentración de triglicéridos..... | 77 |
| 18.3.3 | Análisis de la concentración de glucosa..... | 79 |
| 18.3.4 | Análisis de la concentración de C-HDL..... | 80 |
| 18.4 | Distribución de las subclases de lipoproteínas por RMN..... | 82 |
| 18.4.1 | Análisis de la distribución de las P-VLDL..... | 82 |
| 18.4.2 | Análisis de la distribución de las P-LDL..... | 83 |
| 18.4.3 | Análisis de la distribución de las P-HDL..... | 85 |
| 18.4.4 | Análisis del diámetro de las diferentes partículas lipoproteicas y concentración de lípidos séricos por RMN..... | 88 |
| 18.5 | Análisis de la concentración de apolipoproteínas A y B..... | 91 |
| 18.6 | Análisis de índices aterogénicos y proporción de pacientes que alcanzaron la concentración de C-LDL meta..... | 92 |
| 19. | Discusión..... | 94 |
| 20. | Conclusiones..... | 103 |
| 21. | Referencias..... | 105 |

| | |
|---|-----|
| 22. Anexos | 118 |
| 22.1 Bitácora de pacientes..... | 125 |
| 22.2 Recordatorio de 24 horas..... | 127 |
| 22.3 Diario de Alimentos..... | 126 |
| 22.4 Menús A de distinta cantidad de energía..... | 127 |

2. Resumen

La prevalencia de hipercolesterolemia en nuestro país ha alcanzado cifras alarmantes. Actualmente 43.6% de la población mexicana presenta esta condición. El tratamiento dietario es siempre el primer paso para el manejo de la hipercolesterolemia, sin embargo la eficacia del tratamiento está sujeta al apego del paciente al plan de alimentación lo que puede muchas veces no ser del todo fidedigna.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de un portafolio dietario a base de proteína de soya, avena, chíá, inulina y nopal sobre la concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y perfil de lipoproteínas en pacientes con hipercolesterolemia.

Para el cumplimiento del objetivo se diseñó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego paralelo en que se utilizaron dos estrategias para la disminución del colesterol. La primera, una dieta baja en grasa saturada (DBGS) como lo sugiere el panel de tratamiento para el adulto III, por sus siglas en inglés ATP III y la segunda estrategia, una DBGS + un portafolio dietario (PD) que se define como la combinación de dos o más alimentos funcionales. Se estudiaron dos grupos: 1) dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario (DBGS+PD) y 2) dieta baja en grasa saturada más placebo (DBGS+P). Ambos grupos estuvieron bajo tratamiento durante 2.5 meses; 15 días con la DBGS y 2 meses con la DBGS+PD o placebo. Durante este tiempo se

realizaron mediciones antropométricas, bioquímicas y clínicas. Los pacientes reclutados asistieron 4 veces a la Unidad del paciente ambulatorio (UPA) para su seguimiento.

Los resultados obtenidos en este protocolo de investigación demuestran que la primera estrategia con una DBGS durante 15 días disminuye las concentraciones de colesterol total por 4.6% y de C-LDL por 5.5%. Interesantemente, los sujetos que consumieron la DBGS+PD disminuyeron 17.01% la concentraciones de colesterol total y 17.6% las concentraciones de C-LDL en comparación con los sujetos que consumieron la DBGS+P quienes disminuyeron 8.12% las concentraciones de colesterol total y de C-LDL 4.5%. Estos resultados indican que este tipo de estrategias dietarias son efectivas y útiles para el tratamiento de hipercolesterolemia además de ser una estrategia novedosa, sin efectos colaterales y más económica que el uso de estatinas.

3. Abreviaturas

| | |
|-----------------------|--|
| <i>ABCA1</i> | Transportador trifosfato de adenosina de la proteína de membrana A1. |
| <i>ABCG</i> | Transportador trifosfato de adenosina de la proteína de membrana G. |
| <i>AHA</i> | Asociación americana de corazón. |
| <i>ApoA</i> | Apolipoproteína A. |
| <i>ApoB48</i> | Apolipoproteína B 48. |
| <i>ApoB100</i> | Apolipoproteína B 100. |
| <i>ApoC</i> | Apolipoproteína C. |
| <i>ApoE</i> | Apolipoproteína E. |
| <i>ATP III</i> | Panel de tratamiento para el adulto III. |
| <i>CETP</i> | Transportador de esteres de colesterol. |
| <i>C-HDL</i> | Colesterol de lipoproteínas de alta densidad. |
| <i>C-LDL</i> | Colesterol de lipoproteínas de baja densidad. |
| <i>CT</i> | Colesterol total. |
| <i>CYP7A</i> | Colesterol 7 α hidroxilasa. |
| <i>DBGS+PD</i> | Dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario. |
| <i>DBGS+P</i> | Dieta baja en grasa saturada más placebo. |
| <i>ECV</i> | Eventos cardiovasculares. |

| | |
|-------------------------------|---|
| GLU | Glucosa. |
| HL | Lipasa Hepática. |
| HSDA | N-(2-hidroxi-3-sulfopropilo)-3,5.dimetoxuanilina sódica. |
| IDL | Lipoproteínas de densidad intermedia. |
| IECA | Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. |
| IMC | Índice de masa corporal. |
| Kcal | Kilocalorías. |
| K2EDTA | Ácido etildiaminotetraacético dipotásico |
| LCAT | Lecitin-colesterol aciltransferasa. |
| LDLR | Receptor de lipoproteínas de baja densidad. |
| LPL | Lipoproteinlipasa. |
| LRP1 | Proteína relacionada al receptor de lipoproteínas de baja densidad. |
| LXRα | Receptor X del hígado α . |
| MET | Equivalente metabólico. |
| %MG | Porcentaje de masa grasa. |
| %MLG | Porcentaje de masa libre de grasa. |
| NCEP | Programa nacional de educación en colesterol. |
| OMS | Organización mundial de la salud. |
| P-HDL | Partículas lipoproteicas de alta densidad. |
| P-LDL | Partículas lipoproteicas de baja densidad. |
| P-VLDL | Partículas lipoproteicas de muy baja densidad. |
| PAD | Presión arterial diastólica. |

| | |
|--------------------------------|--|
| PAS | Presión arterial sistólica. |
| PD | Portafolio Dietario. |
| PDCAAS | Calificación química de aminoácidos corregida por la digestibilidad de proteína. |
| PEG | Polietilenglicol. |
| PPARα | Receptor activado por proliferadores de peroxisomas. |
| RMN | Resonancia magnética nuclear. |
| SRB1 | Receptor de eliminación de lipoproteínas de alta densidad 1. |
| SREBP2 | Proteína de unión a los elementos reguladores de esteroides 2. |
| SREBP1 | Proteína de unión a los elementos reguladores de esteroides 1. |

4. Índice de figuras, cuadros y tablas de resultados

FIGURAS:

Figura 1. Prevalencia de hipercolesterolemia en México.

Figura 2. Metabolismo de lipoproteínas.

Figura 3. Diseño de la maniobra.

Figura 4. Diagrama de flujo de pacientes reclutados.

Figura 5. Cambios en la actividad física y apego al plan de alimentación por tipo de tratamiento.

Figura 6. Porcentaje de cambio de C-LDL y Colesterol total por tipo de tratamiento.

Figura 7. Concentración de colesterol total a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P por IMC.

Figura 8. Concentración de C-LDL a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P pro IMC.

Figura 9. Cambio en la concentración de triglicéridos a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P por IMC.

Figura 10. Cambio en la concentración de glucosa a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P por IMC.

Figura 11. Cambio en la concentración de C-HDL a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P por IMC

Figura 12. Distribución de las P-VLDL antes y después del tratamiento dietario con DBGS+PD y DBGS+P.

Figura 13. Distribución de las P-LDL antes y después del tratamiento dietario con DBGS+PD y DBGS+P.

Figura 14. Distribución de las P-HDL antes y después del tratamiento dietario con DBGS+PD y DBGS+P.

Figura 15. Diámetro de las distintas partículas lipoproteicas antes y después del tratamiento dietario con DBGS+PD y DBGS+P.

Figura 16. Concentración de lípidos determinados por RMN antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P.

Figura 17. Número de pacientes por tratamiento que alcanzaron la concentración de C-LDL meta establecida de acuerdo al ATPIII.

Figura 18. Mecanismo de acción propuesto del portafolio dietario desarrollado en el INCMSNZ para el control de la hipercolesterolemia.

CUADROS:

Cuadro 1. Concentración recomendable de LDL de acuerdo a factores de riesgo

Cuadro 2. Distribución de macronutrientes de acuerdo a los criterios establecidos por ATPIII

Cuadro 3. Resumen de estudios publicados sobre el efecto de portafolios dietarios en la concentración de C-LDL

Cuadro 4. Contenido de Inulina en algunas fuentes alimentarias

Cuadro 5 Estudios del efecto de inulina en la lipemia en adultos

Cuadro 6. Información nutrimental del portafolio dietario

Cuadro 7. Distribución de los planes de alimentación utilizados por ambos grupos de tratamiento.

Cuadro 8. Descripción de las variables

Cuadro 9. Descripción de variables confusoras

Cuadro 10. Frecuencia de medición de variables

TABLAS DE RESULTADOS:

Tabla1. Características antropométricas al inicio del tratamiento de la población por sexo.

Tabla 2. Cambios en las características antropométricas de la población por grupo de tratamiento.

Tabla 3. Cambio en la concentración de parámetros bioquímicos en la población después de 15 días de tratamiento con DBGS.

Tabla 4. Cambios en la concentración de lípidos y glucosa en suero en la población tras una intervención dietaria con DBGS+PD Y DBGS

Tabla 5. Cambio en la concentración de colesterol total antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC.

Tabla 6. Cambio en la concentración de C-LDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC.

Tabla 7. Cambio en la concentración de triglicéridos antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC.

Tabla 8. Cambio en la concentración de glucosa antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC.

Tabla 9. Cambio en la concentración de C-HDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC.

Tabla 10. Cambios en la distribución de las subclases de P-VLDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P.

Tabla 11. Cambios en la distribución de las subclases de P-LDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P.

Tabla 12. Cambios en la distribución de las subclases de P-HDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P.

Tabla 13. Cambios en el diámetro de las partículas lipoproteicas antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P.

Tabla 14. Cambios en la concentración de lípidos por RMN antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P

Tabla 15. Concentración de apolipoproteínas antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P

Tabla 16. Cambio en Índices aterogénicos por sexo y grupo de tratamiento

5. Antecedentes

Uno de los grandes problemas de salud en México es la hipercolesterolemia. La presencia de hipercolesterolemia incrementa el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, sin embargo la intervención oportuna puede revertir este riesgo. Dentro de las intervenciones posibles para combatir este padecimiento se encuentran el cambio en la alimentación y el uso de estrategias dietarias a base de alimentos funcionales (portafolios dietarios) diseñados específicamente para padecimientos específicos de la población mexicana.

El desarrollo de portafolios dietarios es una aplicación de la genómica nutricional la cual comprende dos ramas: Nutrigenómica y Nutrigenética. La primera estudia los mecanismos de acción de los alimentos a nivel molecular y la segunda evalúa la respuesta al tratamiento de acuerdo a la variabilidad genética de la población.

Estudios previos en el Depto. de Fisiología de la Nutrición han demostrado la disminución de algunas de las anomalías en los parámetros bioquímicos en algunos padecimientos después del consumo de alimentos funcionales. Entre estos se encuentran: soya, chíá, avena y nopal los cuales se incluyen en el portafolio dietario a probar en este estudio. Más adelante se explicará de manera más detallada el mecanismo de cada uno de estos alimentos funcionales.

5.1 Hipercolesterolemia en México: Un grave problema de salud pública.

En México, las enfermedades crónicas no transmisibles representan los principales problemas de salud. La prevalencia de hipercolesterolemia en nuestra población es

de 43.6% y se encuentra mayormente en mujeres (47.2%) que en lo hombres (39.3%). En cuanto a otras alteraciones lipídicas, el 60.5% de la población tiene concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) por debajo de lo recomendado y 46% C-LDL por arriba de 130 mg/dl ¹.

Con la finalidad de poder tener números más tangibles en cuanto a la prevalencia de hipercolesterolemia en nuestra población, se tomó en cuenta el último censo poblacional del INEGI. Actualmente existen 112 millones 336 mil 538 de personas en la República Mexicana, de las cuales 67,889,616 son mayores de 20 años². De acuerdo a la prevalencia de hipercolesterolemia (43.6%) en México se estima que existen 30,471,872 personas con este padecimiento (Figura 1) convirtiendo a la hipercolesterolemia en un problema de salud pública.

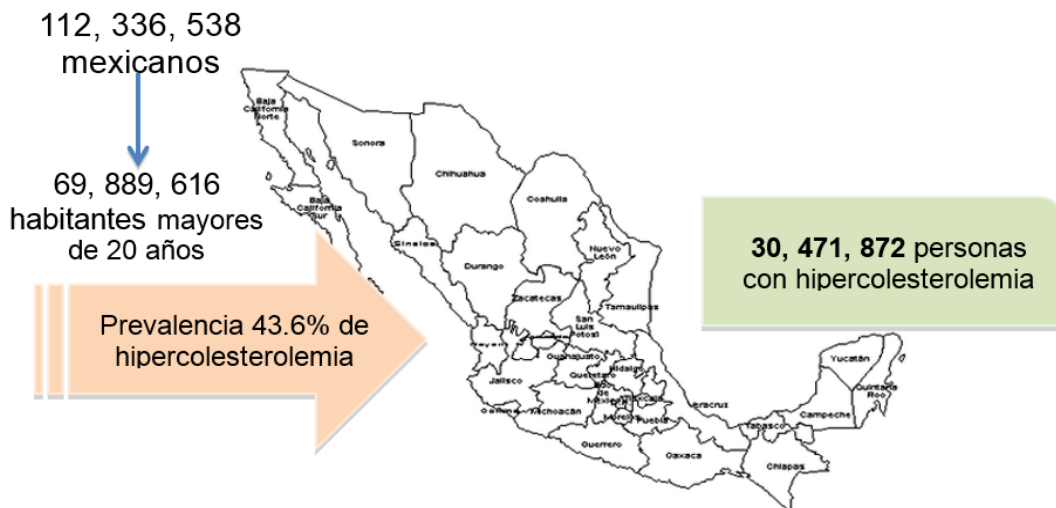


Figura 1. Prevalencia de Hipercolesterolemia en la República Mexicana

5.2 Hipercolesterolemia: Una enfermedad de etiología multifactorial y de manejo integral.

La hipercolesterolemia se define como la condición en la que existe una concentración por arriba de los 200mg/dl de colesterol total (CT) en suero que a menudo se acompaña por una concentración de C-LDL por arriba de los 130mg/dl. La concentración elevada de ambos tipos de colesterol incrementa el riesgo a presentar distintas enfermedades cardiovasculares. Así mismo es importante recordar, que en la práctica clínica la concentración de CT resulta de la suma de la concentración sérica de las distintas lipoproteínas C-LDL, C-HDL y lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL).

Los rangos de “normalidad” de concentración sérica de lípidos establecidos por la organización mundial de la salud (OMS) hasta el 2000 son < 200 mg/dl de CT, <130 mg/dl de C-LDL y concentración de C-HDL > 40 mg/dl en hombres y >50 mg/dl en mujeres. No obstante estos puntos de corte pueden variar en la literatura por ejemplo, de acuerdo con la Asociación americana del corazón (AHA) la concentración ideal de C-LDL debe de estar por debajo de <100 mg/dl y de C-HDL > 60 mg/dl sin importar el sexo del paciente. En la actualidad, los lineamientos más utilizados en la práctica clínica son aquellos establecidos por la puntuación de Framingham los cuales se han publicado junto con el panel del tratamiento para el adulto III, por sus siglas en inglés ATPIII³. El estudio de Framingham inició en 1948 con el propósito de establecer la prevalencia de enfermedad cardiovascular en la población americana además de elucidar aquellos factores de riesgo para presentar

enfermedades cardiovasculares. Los factores de riesgo establecidos en este estudio fueron la edad, la concentración de CT, la concentración de C-HDL, el tabaquismo y la presión arterial sistólica. A cada una de las variables anteriores se les asigna un valor determinado que al sumarse el total permite la identificación de la probabilidad de presentar enfermedad coronaria a 10 años; las tablas de puntuación son distintas para hombres y para mujeres ³. La determinación del porcentaje de riesgo cardiovascular de acuerdo a las características específicas de cada paciente permite entonces establecer metas personalizadas de concentración de C-LDL. Para realizar lo anterior se toma en cuenta la presencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y tabaquismo además del porcentaje de riesgo obtenido por el puntaje de Framingham (Véase cuadro No 1).

Cuadro 1. Concentración recomendable de LDL de acuerdo a Factores de riesgo ³.

| Riesgo | Concentración de LDL (mg/dl) recomendado |
|---|---|
| Enfermedad coronaria previa y factores equivalentes (DM2) | <100 mg/dl |
| >2 Factores de riesgo múltiples | <130 mg/dl |
| 0-1 Factor de Riesgo | <160 mg/dl |

El tratamiento inicial en la hipercolesterolemia comprende el cambio en el estilo de vida, es decir, se realizan cambios dietarios y de actividad física. Después de tres meses de intervención se re-evalúa la concentración de C-LDL. En caso de que no se haya llegado a la meta establecida entonces se inicia el tratamiento farmacológico.

El tratamiento dietario para los pacientes con hipercolesterolemia es diseñado de acuerdo a los lineamientos de distribución de macronutrientes del ATPIII los cuales de manera general indican una disminución en la ingesta de grasas saturadas y colesterol dietario así como un incremento en la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados, monoinsaturados y fibra dietaria (Cuadro 2).

Cuadro 2. Distribución de Macronutrientes de acuerdo a los criterios establecidos por ATPIII³.

| Componente dietario | Recomendación |
|-------------------------------|--------------------------------|
| Hidratos de carbono | 50% - 60% del total de energía |
| Proteína | 15 % del total de energía |
| Lípidos totales | 25%– 35% del total de energía |
| Ácidos grasos saturados | < 7% del total de energía |
| Ácidos grasos poliinsaturados | 10% del total de energía |
| Ácidos grasos monoinsaturados | 20% del total de energía |
| Fibra | 20-30 g/día |
| Colesterol dietario | 200 mg/día |

Además de la concentración de los lípidos séricos, hoy en día son ya varios los ensayos clínicos en los que se ha demostrado que la distribución de las diversas subclases de lipoproteínas así como su diámetro juegan un papel determinante en el riesgo cardiovascular del paciente con dislipidemia.

El tamaño y la distribución de las diversas subclases de lipoproteínas son dependientes de factores ambientales como la dieta, el ejercicio, la genética del individuo así como de su metabolismo. Más adelante se explicará de manera

detallada la fisiología de las lipoproteínas y su papel en la enfermedad cardiovascular.

5.3 Metabolismo y subclases de lipoproteínas

El metabolismo lipoproteico es un proceso multifacético cuyo entendimiento continua siendo difuso. Sabemos de antemano que un desequilibrio en la homeostasis de lípidos produce distintos tipos de dislipidemias las cuales pueden definirse como cualquier alteración en el metabolismo de lipoproteínas que resulta en un desequilibrio en la concentración sérica de distintos lípidos.

Actualmente el tratamiento para las dislipidemias se enfoca principalmente en la modificación de la concentración sérica de C-LDL, C-HDL y triglicéridos (TG), sin embargo en hallazgos más recientes se ha demostrado que alteraciones específicas en la distribución de las partículas de lipoproteínas contribuyen, en gran proporción, a la aparición de diversas patologías cardiovasculares. Las subclases de lipoproteínas, como veremos más adelante, dependen de su paso por el metabolismo lipoproteico.

5.4 Transporte de colesterol

El transporte del colesterol puede dividirse en dos partes: el transporte reverso del colesterol (TRC) y aquel en el que se lleva a cabo la distribución de los ácidos grasos del tejido hepático a los tejidos periféricos. El primero, tiene el objetivo de recolectar el colesterol depositado en el tejido extra hepático y regresarlo al hígado para su degradación. El segundo tiene la finalidad de distribuir los lípidos

consumidos en la dieta así como los producidos por el hígado a los tejidos periféricos para su uso.

El punto de partida en el transporte de lípidos es la formación de quilomicrones en el intestino. Estas partículas son principalmente ricas en triglicéridos aunque también contienen colesterol y fosfolípidos en menor concentración. A los quilomicrones se les une la apolipoproteína B-48 (ApoB48), la cual es sintetizada en las células intestinales. Una vez secretadas, los quilomicrones viajan a través de la linfa hasta incorporarse al sistema vascular a través del conducto torácico. Una vez en el tejido vascular, las apolipoproteínas E (ApoE) y apolipoproteína C II (ApoC II) se unen a los quilomicrones. La ApoCII activa a la enzima lipoproteinlipasa (LPL) la cual se encuentra anclada a la pared endotelial y es la encargada de la hidrólisis de los triglicéridos contenidos en los quilomicrones disminuyendo así su tamaño. Los quilomicrones remanentes, son captados por el tejido hepático a través de la proteína relacionada al receptor LDL (LRP1) utilizando como ligando a la ApoE. En el hepatocito, los quilomicrones remanentes son degradados y reensamblados junto con triglicéridos hepáticos para formar VLDL. Las VLDL, a diferencia de los quilomicrones, son excretadas al sistema circulatorio con apolipoproteína B100 (ApoB100) y continúan su degradación a través de la acción de la LPL dando lugar a lipoproteínas de menor tamaño, pasando primero por un estado intermedio (IDL), hasta convertirse en lipoproteínas de baja densidad (LDL). La transición de VLDL a LDL resulta también en la transferencia de ApoCII y ApoE a las lipoproteínas de alta densidad o HDL de tal manera que las LDL únicamente se acompañan de las ApoB100⁴.

Las partículas HDL (P-HDL) son las encargadas de mantener un equilibrio en la concentración de colesterol. Estas lipoproteínas son sintetizadas en la mucosa intestinal así como en el hígado y son secretadas en forma discoidal. Las P-HDL nacientes tienen un bajo contenido de fosfolípidos y se acompañan de apolipoproteína AI (ApoAI). Las P-HDL absorben ávidamente el colesterol libre no esterificado de las células periféricas. La enzima lecitin-colesterol aciltransferasa (LCAT) es activada por la ApoAI, y esterifica el colesterol permitiendo su entrada a las P-HDL convirtiéndola en una lipoproteína de mayor tamaño y esfericidad denominada P-HDL madura. Finalmente las P-HDL regresan al hígado donde son captadas por el receptor de eliminación de lipoproteínas de alta densidad¹ (SRB1), mediante su interacción con la ApoAI. La funcionalidad de las P-HDL es determinada por su capacidad de realizar el transporte reverso del colesterol, por lo cual una partícula de menor tamaño y de menor contenido lipídico indica una pobre funcionalidad (Figura 2).

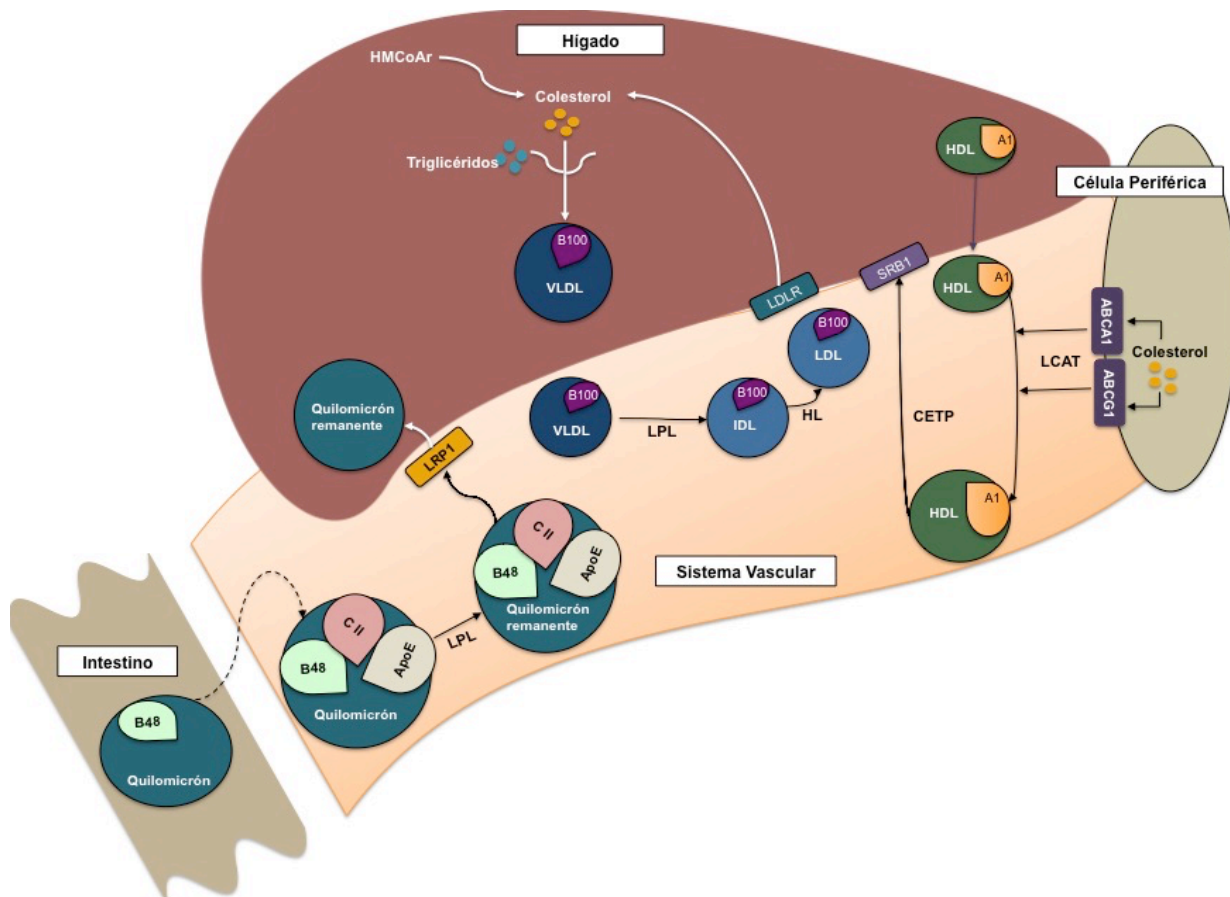


Figura 2. Metabolismo de lipoproteínas⁵. VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; B100, apolipoproteína B100; ApoB48, apolipoproteína B48; CII, apolipoproteínas CII; ApoE, apolipoproteína E; A1, apolipoproteína A1; LDLR, receptor LDL; SRB1 receptor de eliminación de HDL; ABCA1, transportador trifosfato de adenosina de la proteína de membrana A1; ABCG1, transportador trifosfato de adenosina de la proteína de membrana G; LPL, lipoproteinlipasa; HL, lipasa hepática; CETP, proteína transportadora de ésteres de colesterol; LCAT, lecitin-colesterol aciltransferasa.

5.5 Subclases de lipoproteínas y su asociación con la enfermedad cardiovascular

Las lipoproteínas, pueden clasificarse por su tamaño y por su contenido lipídico en distintas subclases. El estándar de oro para la medición de las distintas subclases de

lipoproteínas es la ultracentrifugación, sin embargo es una técnica muy laboriosa; alternativamente la medición de las distintas partículas puede hacerse por electroforesis en gel o por resonancia magnética nuclear (RMN). La electroforesis, a pesar de ser una técnica más accesible, no permite la cuantificación directa de las partículas de gran y pequeño tamaño. Esto puede resultar problemático ya que para poder establecer un fenotipo específico se requiere del conocimiento de la concentración de las distintas subclases de lipoproteínas. La RMN permite la determinación del tamaño de partículas y su concentración por medio de la medición del desplazamiento de protones y su intensidad de señalización⁶.

Por RMN, cada lipoproteína se clasifica en partículas de gran, mediano y pequeño tamaño de acuerdo a su diámetro. En la actualidad, la asociación que existe entre la concentración de las diversas subclases de lipoproteínas y las enfermedades cardiovasculares ha sido objeto de continuo estudio.

En el estudio realizado por Mora, et al ⁷ se midió el perfil de lipoproteínas de 27,673 mujeres a las cuales se les dio seguimiento durante 11 años. El objetivo de este estudio fue determinar si la medición de lipoproteínas por RMN podría ser un análisis útil en la práctica clínica diaria para la determinación del riesgo cardiovascular. Del total de mujeres incluidas en el estudio, 1015 presentaron eventos cardiovasculares. En este estudio se demostró que las mujeres que desarrollaron distintas enfermedades cardiovasculares tenían una concentración significativamente mayor de partículas de LDL (P-LDL) y de las partículas HDL (P-HDL) de pequeño tamaño, que las mujeres que no presentaron eventos cardiovasculares (ECV). Por otro lado aquellas mujeres que no desarrollaron

patologías cardiovasculares tuvieron una concentración de P-HDL y P-LDL de gran tamaño significativamente mayor.

Las P-LDL de pequeño tamaño pierden fluidez en la membrana lo que resulta en una menor afinidad por su receptor lo que se traduce a un mayor tiempo de estancia en plasma y por lo tanto en un incremento en su concentración. Así mismo, esta lipoproteína puede atravesar la pared arterial con mayor facilidad que las P-LDL de mayor tamaño, además de tener mayor capacidad de oxidación. Esto promueve una respuesta inflamatoria de mayor intensidad promoviendo la aterogénesis ⁶. Las P-LDL resultan de la vía de degradación: VLDL-IDL-LDL por lo tanto cualquier alteración de ésta, ya sea por mutaciones génicas, desórdenes adquiridos, dieta, ejercicio etc. producen variaciones en la composición, tamaño y abundancia de las partículas. En un medio en el que la concentración de triglicéridos es elevada se activa la reacción catalizadora de la enzima transportadora de ésteres de colesterol, (CETP). La enzima antes mencionada intercambia el contenido lipídico de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL principalmente) por el contenido de ésteres de colesterol de las partículas LDL (relación 1:1). Lo anterior ocasiona que las P-LDL de gran tamaño, disminuyan su contenido de colesterol convirtiéndose entonces en un sustrato para la lipasa hepática (HL) la cual hidroliza los triglicéridos en su núcleo transformándolas en partículas de pequeño tamaño y de mayor densidad^{8,9,10}.

Al igual que las P-LDL, las P-HDL pueden agruparse de acuerdo a su tamaño y contenido en lípidos. Las P-HDL de mayor densidad y de menor contenido lipídico son partículas de pequeño tamaño las cuales se asocian a un mayor riesgo a presentar enfermedades ateroscleróticas mientras que las P-HDL menos densas, de mayor contenido en colesterol y de mayor tamaño se han relacionado con un

menor riesgo. Las P-HDL se producen tanto en el tejido intestinal como en el hepático y ambas partículas nacientes son pobres en su contenido de colesterol. Tras su interacción con LCAT, LPL y proteínas de transporte de membrana como el transportador trifosfato de adenosina de la proteína de membrana A1 (ABCA1) y el transportador trifosfato de adenosina de la proteína de membrana G (ABCG) incrementan su contenido de colesterol ¹¹. Las P-HDL de gran tamaño o madura contiene en promedio de 3 a 4 veces más colesterol que la P-HDL de pequeño tamaño. Con lo anterior se podría decir que a mayor concentración de P-HDL de mayor tamaño existe una mayor capacidad fisiológica de realizar el TRC, mientras que una mayor concentración de P-HDL de menor tamaño mostraría lo contrario. Finalmente, queda claro que la evaluación del perfil de lipoproteínas provee una valoración global del estado lipídico del paciente y por lo tanto el promover el cambio de la distribución de lipoproteínas hacia uno menos aterogénico resulta en una disminución de riesgo cardiovascular para dichos individuos. Lo anterior puede lograrse mediante una intervención dietaria utilizando diversos alimentos funcionales de los cuales se tenga evidencia científica sobre su efecto benéfico sobre la salud .

Existen pocos estudios en los que se compara el cambio en la concentración y tamaño de las diferentes subclases de lipoproteínas en relación al consumo de portafolios dietarios o de alimentos funcionales. En cuanto al consumo de soya, en el estudio realizado por Santo ¹², se observó un incremento (47.2%) en la concentración de C-HDL de gran tamaño tras la suplementación con isoflavonas de soya por 28 días. Así mismo, se ha sugerido que el consumo de avena disminuye la

concentración de C-LDL de pequeño tamaño así como la concentración de partículas totales de LDL ¹³.

5.6 Portafolios dietarios: Una nueva estrategia de la nutrigenómica para fortalecer el tratamiento dietario.

La nutrigenómica se define como la ciencia que estudia el efecto de distintos nutrimentos y compuesto bioactivos en la expresión de genes. La exploración de esta área de estudio permite un mejor entendimiento de la interacción nutrimento-gen que a su vez lleva a la clarificación del efecto benéfico del consumo de diversos alimentos en los mecanismo moleculares de la enfermedad ¹⁴.

Un portafolio dietario (PD) se define como el conjunto de dos o más alimentos funcionales diseñados para normalizar los parámetros bioquímicos de una enfermedad específica¹⁵. Un alimento funcional es aquel que aporta otros beneficios a la salud además de la nutrición.

Organismos internacionales como la AHA y el programa nacional de educación en colesterol (NCEP), recomiendan el uso de portafolios dietarios para el control de la hipercolesterolemia³. En efecto, a partir del año 2000, al menos 15 estudios han sido realizados utilizando portafolios dietarios para disminuir la concentración de lípidos y el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Los alimentos principalmente estudiados son la soya, fibra soluble, almendras y fitoesteroles. En promedio, de los estudios publicados en los que se evalúa el efecto de distintos portafolios dietarios en la concentración de C-LDL, se ha encontrado una disminución entre el 4% y 35% en un periodo de tratamiento de 1 a 3 meses ¹⁶.

| Cuadro 3. Resumen de estudios publicados sobre el efecto de portafolios dietarios en la concentración de C-LDL. | | | | | | | |
|--|--------------|---------------------------------|---|-------------------|----------|---------------------|--|
| Estudio | Sujetos n | Características | Intervención | Diseño de estudio | Duración | Cambio de LDL, % | |
| Jenkins, et al. ¹⁷ | 31 | Hipercolesterolemia | 33g soya 9g fibra soluble | Cruzado | 1 mes | - 6.7% | |
| Jenkins, et al. ¹⁸ | 20 | Hipercolesterolemia | 12 g soya 5 g fibra soluble | Cruzado | 1 mes | - 4% | |
| Cicero, et al. ¹⁹ | 20 | Hiperlipidemia moderada | 8 g soya 2 g fitoesteroles | Antes-después | 40 días | -9% | |
| Jenkins, et al. ²⁰ | 13 | Hiperlipidemia | Por c/ 1000 kcal 1g fitoesteroles 23g soya 9g fibra soluble 14g almendras | Antes-después | 1 mes | -29% | |
| Jenkins, et al. ²¹ | 13 | Hiperlipidemia | Por c/ 1000 kcal 1.2g fitoesteroles 16.2 g soya 8.3 g fibra soluble 16.6g almendras | Paralelo | 1 mes | -35% | |
| Jenkins, et al. ²² | 46 | Hiperlipidemia | Por c/ 1000 kcal 1 g fitoesteroles 21.4 g soya 10 g fibra soluble 14g almendras | Paralelo | 1 mes | -28.6% | |
| Cicero, et al. ²³ | 36 | Hipercolesterolemia moderada | 8g soya 2g fitoesteroles | Antes-después | 40 días | -11.6% | |

| Continuación Cuadro 3. Resumen de estudios publicados sobre el efecto de portafolios dietarios en la concentración de C-LDL. | | | | | | | |
|--|--------------|---------------------------------|---|-------------------|---------------------|---------------------|--|
| Estudio | Sujetos n | Características | Intervención | Diseño de estudio | Duración | Cambio de LDL, % | |
| Gardner, et al. ²⁴ | 120 | Normal a leve Hiperlipidemia | 16g soya 1.4 ajos 5g fibra soluble | Paralelo | 1 mes | -9,3% | |
| Jenkins, et al. ²⁵ | 34 | Hiperlipidemia | Por c/ 1000 kcal 1 g fitoesteroles 21.4 g soya 10 g fibra soluble 14g almendras | Cruzado | 1 mes por fase | -29,6% | |
| Yoshida, et al. ²⁶ | 18/16 | No DT2 vs DT2 | 10g β-glucanos 1.8g fitoesteroles | Cruzado | 21 dias por fase | -17,5% | |
| Lukaczer, et al. ²⁷ | 59 | Hipercolesterolemia leve | 30g soya 4g fitoesteroles | Paralelo | 12 semanas | -14,8% | |
| Jenkins, et al. ²⁸ | 66 | Hiperlipidemia | Por c/ 1000 kcal 1 g fitoesteroles 22.5 g soya 10 g fibra soluble 23g almendras | Antes-después | 1 año | -12,8% | |
| Theuwissen, et al. ²⁹ | 40 | Hipercolesterolemia leve | 5g β-glucanos (avena) 1.5 g fitoesteroles | Cruzado | 1 mes por fase | -9,6% | |
| Torres, et al. ³⁰ | 43 | Hipercolesterolemia moderada | 25g de soya 15 de fibra soluble | Antes-después | 3 meses | -19,8% | |

5.7 Portafolio dietario con soya, avena, chía, inulina y nopal específico para dislipidemias y su mecanismo de acción

Como resultado del continuo estudio del efecto de diversos alimentos funcionales en enfermedades metabólicas; en el Departamento de Fisiología de la Nutrición del INCMNSZ se ha podido desarrollar un portafolio dietario específico para el tratamiento de dislipidemias que contiene soya, nopal, avena, chía e inulina. El mecanismo de acción de cada uno de los alimentos contenidos en este portafolio dietario se explica a continuación.

5.7.1 Soya

La soya es una leguminosa que contiene aproximadamente entre 35 y 40% de proteína y es considerada como un alimento funcional ya que además de su valor nutricional, existe suficiente evidencia científica que demuestra su beneficio sobre la salud. De acuerdo a la calificación química de aminoácidos corregida por la digestibilidad de proteína, por sus siglas en inglés PDCAAS, la proteína de soya tiene un nivel de 1 (PDCAAS=1.00) lo que indica que la calidad del patrón de aminoácidos es semejante a la calidad de la carne, huevo o albúmina.

Se ha demostrado en el Departamento de Fisiología de la Nutrición que tanto el patrón de aminoácidos de la proteína de soya así como la presencia de compuestos bioactivos como las isoflavonas tienen un efecto importante en el páncreas ya que disminuye la secreción de insulina y esta a su vez disminuye la expresión génica del factor de transcripción proteína de unión a los elementos reguladores de esteroides

(SREBP1) . La disminución de este factor de transcripción disminuye la expresión de otras enzimas involucradas en la síntesis de ácidos grasos que trae como consecuencia una reducción en el depósito de triglicéridos en el hígado disminuyendo la formación de hígado graso y de la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ³¹. En estudios realizados en animales se ha encontrado que las ratas alimentadas con proteína de soya presentan una menor concentración de colesterol total en suero que las alimentadas con caseína. Uno de los mecanismos por el cual la proteína de soya disminuye la concentración de colesterol es a través de una inducción del factor de transcripción proteína de unión a los elementos reguladores de esteroides 2 (SREBP2) que incrementa la actividad del receptor de LDL (LDLR) lo que a su vez incrementa la captación hepática de lipoproteínas de baja densidad disminuyendo así la concentración de C-LDL y CT en el suero ³².

En un ensayo clínico conducido por Torres, et al ³⁰ en el que se evaluó el efecto de un portafolio dietario con soya y fibra soluble en pacientes dislipidemias se observó una disminución en la concentración de C-LDL de 19.86%, de CT 4% y 14.2% de TG. Por otro lado un metanálisis realizado por Harland, et al ³³ se establece que el consumo de 25 g de proteína de soya produce una disminución en la concentración de lípidos séricos en adultos con hipercolesterolemia. Así mismo, ellos observaron que la ingesta promedio de 26.9 g de proteína de soya al día causa una disminución de C-LDL 8.9 mg/dl, $p < 0.0001$, el colesterol total 8.6 mg/dl, $p < 0.0001$ y los triglicéridos 7 mg/dl ($p = 0.04$). También se observó una disminución de ApoB 0.021 g/L ($p = 0.01$) ³³.

5.7.2 Nopal

El nopal (*Opuntia*, sp) pertenece a la familia de las cactáceas, contiene de 1 a 2 gramos de fibra por cada 100 gramos en base húmeda. La fibra soluble del nopal está compuesta por pectina y mucílago mientras que la fibra insoluble está compuesta de lignina, celulosa y hemicelulosa. Además de su contenido en fibra otra de las propiedades importantes del nopal es su actividad antioxidante, ya que tiene una moderada concentración de vitamina C (7 a 22 mg /100 g), β -carotenos (11.3-53.5 μ g/100 g), polifenoles como la quercetina, kamferol e isorhamnetina³⁴.

El estudio del nopal se ha dirigido principalmente hacia su efecto en la glucemia, sin embargo existen pocos estudios sobre su efecto en la hipercolesterolemia. En un estudio cruzado cegado, después de la administración de cápsulas de 335 mg de nopal deshidratado por una semana, se observó una discreta disminución de la concentración de glucosa y de colesterol en suero³⁵. Por otro lado, estudios más recientes se ha demostrado que la suplementación con 1.6 g de nopal, utilizando cápsulas NeOpuntia resulta en una disminución significativa en la concentración de C-LDL tras dos semanas de tratamiento. Estos resultados sugieren que el consumo de nopal podría mejorar la dislipidemia³⁶. Estudios realizados en ratas obesas Zucker, se observó que la alimentación con nopal deshidratado al 4% por siete semanas indujo una disminución en la concentración de P- LDL totales, de gran y mediano tamaño en comparación con las ratas alimentadas con la dieta control³⁷.

El efecto benéfico del nopal se ha atribuido a su contenido de fibra, sin embargo, la presencia de vitamina C, polifenoles, fibra soluble, fibra insoluble y beta carotenos

pueden estar involucrados en la actividad antioxidante y su efecto antihiper glucémico. Adicionalmente, en estudios previos en el Depto. de Fisiología de la Nutrición se ha demostrado que el índice glucémico y el índice insulinémico del nopal es 32.1 ± 4 y 36.1 ± 6.1 respectivamente, los cuales se consideran bajos. El bajo índice insulinémico podría contribuir a una menor inducción del factor de transcripción SREBP1 y por lo tanto de los genes lipogénicos ³⁸.

5.7.3 Semilla de chía

En la época precolombina, la Chía era uno de los cuatro alimentos básicos de las civilizaciones de América Central (Aztecas y Mayas). El uso y el cultivo de la chía en el valle de México se remonta a unos 3,500 años a.C. En dialecto "nahuatl", la palabra "chiactic" significa aceitoso o grasoso ³⁹. La semilla de chía es una de las pocas fuentes de origen vegetal de omega-3 y 6. Esta semilla tiene una concentración de 64.5% de ácidos grasos omega 3 (ácido linolénico) de su contenido graso total y 17.8% de omega-6 ⁴⁰.

Se ha establecido que el consumo de 1 a 3 g por día de ácidos grasos omega-3, o de 2 a 3 porciones de pescado por semana, beneficia a los pacientes con dislipidemia. En pacientes con hiperlipidemia la suplementación con ácidos grasos omega 3 en combinación con una dieta baja en grasas saturadas disminuyeron la concentración de colesterol LDL ⁴¹. Los mecanismos propuestos a través de los cuales los ácidos grasos poliinsaturados promueven la disminución de la hiperlipidemia, es mediante la activación del factor de proliferación del peroxisoma alfa (PPAR α) quien estimula la oxidación de lípidos y disminuye la expresión del

factor de transcripción SREBP1. Lo anterior, resulta en una disminución de la lipogénesis y de la secreción de P-VLDL, que como ya se ha mencionado anteriormente es degradada hasta llegar a P-LDL. Así mismo en estudios en animales se ha encontrado que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 incrementan la oxidación de ácidos grasos y aumentan la actividad de la LPL que degrada a las VLDL y disminuyen los niveles de ApoC-III, la cual actúa como inhibidora de la actividad de la LPL ⁴⁰. Además, los ácidos grasos omega-3 promueven el transporte reverso del colesterol promoviendo la formación de ApoA I y la formación de HDL ⁴². Los ácidos grasos poliinsaturados n-6 (omega-6) inducen la expresión del receptor X del hígado α (LXR α) ⁴³ que induce a la enzima colesterol 7 α hidroxilasa (CYP7A) quien regula la conversión de colesterol a ácidos biliares y de esta forma se elimina el colesterol. Así mismo los omega-6 incrementan la actividad del LDLR lo que resulta en una mayor captación de lipoproteínas que contienen ApoB.

5.7.4 Avena

La avena (*Avena sativa*) es un cereal rico en β -glucanos. El efecto hipocolesterolémico de los β -glucanos reside en su capacidad de secuestrar los ácidos biliares en el intestino, promoviendo así la síntesis de ácidos biliares y disminuyendo la absorción de colesterol en la pared intestinal ⁴⁴. Estudios recientes han propuesto que la fermentación de los β -glucanos por la microbiota intestinal produce ácidos grasos de cadena corta (AGCC) los cuales pueden inhibir la síntesis de colesterol al disminuir la actividad de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A

reductasa ^{45,46}. Se ha descrito que la forma más activa de los β -glucanos, de la avena, es cuando se encuentran en un vehículo líquido. En el estudio realizado por Onning⁴⁷ se observó que al utilizar leche, jugo y otras bebidas como vehículos para los β -glucanos producía disminuciones significativas en la concentración de C-LDL 0.063mmol/L, 0.0052mmol/L, 0.050nmol/L por gramo de β -glucanos respectivamente. En comparación con estudios en los que el vehículo es sólido, como galletas o pan, en el que se administran 6 g de β -glucanos provenientes de avena se observó una menor disminución en la concentración de C-LDL ^{48,49}.

5.7.5 Inulina

La inulina es un oligosacárido que se encuentra de manera abundante en más de 36,000 especies de plantas como bulbos, raíces, verduras y cereales. Está compuesta por una larga cadena de fructosas lineales (2-60 unidades) ensambladas en posición β 2-1 con una glucosa terminal. El enlace β 2-1 es lo que hace a la estructura de la inulina única, además de impedir su digestión promoviendo así la fermentación por la microbiota. Los oligofruetosacáridos, son distintos a la inulina en la longitud de su cadena, sin embargo tienen la misma composición. Ambos son utilizados en la industria para adicionar fibra en diferentes productos. La inulina se encuentra en una alta concentración en la alcachofa de Jerusalén, en la raíz de achicoria, en espárragos crudos, en la piel de la cebolla, en el ajo, en el trigo y en el salvado (Cuadro 4).

Cuadro 4. Contenido de Inulina en algunas Fuentes alimentarias⁵⁰.

| Fuente | Inulina(g /100 g) |
|--|--------------------|
| Cebolla cruda (<i>Allium cepa</i>) | 1.1-7.5 |
| Alcachofa de Jerusalén (<i>Helianthus Tuberosus</i>) | 16.0-20.0 |
| Chicoria (<i>Cichorium intybus</i>) | 35.7-47.6 |
| Espárragos crudos (<i>Asparagus officinalis</i>) | 2.0-3.0 |
| Trigo (harina horneada) (<i>Triticum sp</i>) | 1.0-3.8 |
| Salvado (crudo) (<i>Hodeum vulgare</i>) | 0.5-1.0 |

A pesar de que existen pocos estudios sobre el efecto de la inulina en la lipidemia en humanos, (Cuadro 3) Luis, et al ⁵¹ demostraron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, y controlado en el que se reclutaron un total 30 pacientes los cuales fueron aleatorizados a dos grupos. El grupo tratado con inulina, consumió 2 galletas por día las cuales sumando un total de 5.4 g de inulina por día por 1 mes. Los resultados obtenidos mostraron una disminución significativa en la concentración de colesterol total y colesterol de LDL. Sin embargo es importante mencionar que esto se observó únicamente en los hombres dentro del estudio, mas no en la población total. Causey, et al ⁵² estudiaron el efecto de 18 g de inulina (diluido en helado) en 12 sujetos con hiperlipidemia por tres semanas. Dentro de sus resultados, se observó una disminución de 40mg/dl en triglicéridos séricos así

como una disminución de 11 mg/dl en colesterol total. La disminución de LDL no fue significativa y no hubo un incremento en la concentración de HDL.

Cuadro 5 Estudios del efecto de inulina en la lipemia en adultos.

| Sujetos | Inulina (g) | Tipo de Estudio | Tiempo | Vehículo | Cambios en lípidos séricos | Reportado Por |
|---------------------------|-------------|-----------------|--------|--|--|---------------------------------|
| 66 F Normolipidémico | 14 | Cruzado | 4 | 40 g de margarina | NS | Pedersen, et al. ⁵³ |
| 21 M/F Hiperlipidémico | 18 | Cruzado | 6 | Chocolate en barra o pasta o edulcorante para café | Disminución de LDL | Davidson, et al. ⁵⁴ |
| 12 M Normolipidémico | 9 | Cruzado | 4 | Cereal de Desayuno | Disminución de LDL, Triglicéridos y Colesterol | Brighenti, et al. ⁵⁵ |
| 54M/F Hiperlipidémicos | 18 | Cruzado | 3 | Helado | Disminución de triglicéridos | Causey, et al. ⁵² |

6. Definición del problema

La prevalencia de hipercolesterolemia en la población mexicana (43.6%) lo que nos indica que existen más de 30 millones de personas con esta condición. Este panorama alerta sobre la necesidad de fortalecer e implementar estrategias dietarias que permitan contener este grave problema de salud pública.

7. Justificación

El uso de portafolios dietarios específicos para el control de hipercolesterolemia así como sus efectos en la distribución de lipoproteínas aún no ha sido estudiado.

El portafolio dietario con alimentos de fácil acceso y de bajo costo puede aumentar la pertinencia de la dieta como una modalidad de tratamiento para el control de dicho padecimiento en México.

8. Hipótesis

En estudios previos ha demostrado que el uso de portafolios dietarios que contienen proteína de soya, avena, almendras, y esteroides, disminuyen la concentración de colesterol LDL en pacientes con dislipidemias alrededor de 15.6% , por lo cual los pacientes con hipercolesterolemia que consuman el portafolio dietario (proteína de soya, avena, chíá inulina y nopal) tendrán una mejor respuesta sobre la concentración de C-LDL sérico y en la distribución del perfil de lipoproteínas que aquellos pacientes que no lo consuman.

9. Objetivos

9.1 Objetivo general

Estudiar el efecto de un portafolio dietario (nopal, proteína de soya, avena, inulina y chíá) sobre las concentraciones de colesterol LDL y el perfil de lipoproteínas en pacientes con hipercolesterolemia.

9.2 Objetivos específicos

Comparar la concentración sanguínea de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos, ApoA1, ApoB y la presión arterial en pacientes con hipercolesterolemia que consumen el portafolio dietario, que aquellos que no lo consuman.

Comparar los parámetros antropométricos (circunferencia de cintura, índice de masa corporal, masa magra y masa grasa) en pacientes con hipercolesterolemia que consumen el portafolio dietario con aquellos pacientes que no lo consuman.

Estudiar los cambios en la concentración de las diferentes subclases de lipoproteínas en los pacientes que consumen el portafolio dietario con aquellos pacientes que no lo consuman.

Evaluar el cambio del tamaño de diámetro de las partículas VLDL, HDL y LDL en los pacientes que consumen el portafolio dietario con aquellos pacientes que no lo consuman.

10. Diseño del estudio

Es un ensayo clínico controlado, doble ciego, paralelo y aleatorizado (Figura 3).

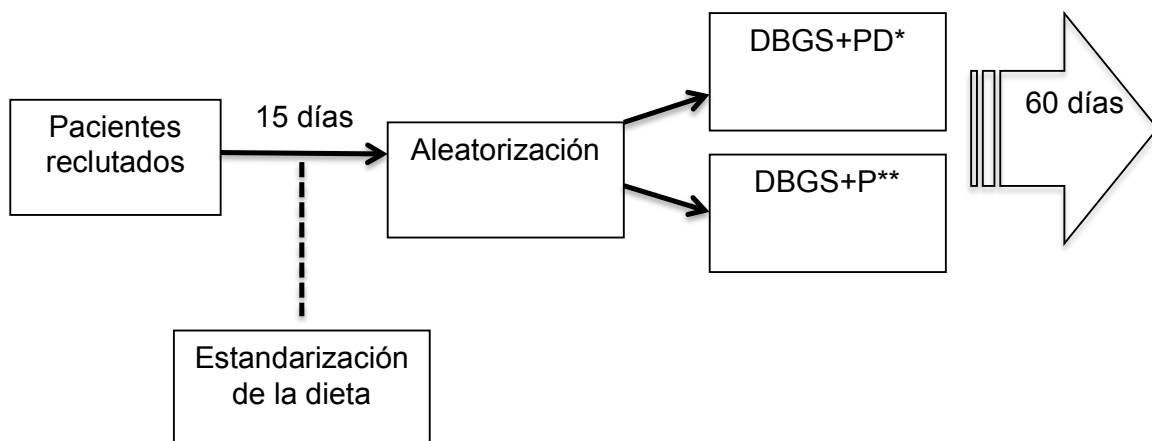


Figura 3. Diseño de la maniobra. *DBGS+PD, dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario ; **DBGS, dieta baja en grasa saturada y placebo.

10.1 Descripción de la maniobra

Una vez que los participantes cumplan los criterios de selección participarán en dos etapas. Para determinar el tratamiento dietario se realizó el análisis del consumo energético habitual con un recordatorio de 24 horas; la dieta prescrita fue adecuada a la cantidad de energía que el paciente acostumbraba a consumir. Los planes de alimentación prescritos fueron isoenergéticos tomando en cuenta el aporte energético del portafolio dietario y el placebo.

Primera etapa: Durante esta primera etapa se realizó la estandarización dietaria de todos los pacientes. Para lograr esto los pacientes reclutados consumieron un dieta baja en grasa saturada (DBGS) y colesterol de acuerdo a lo indicado por el ATP III. El plan de alimentación se explicó de forma individual y se prescribieron distintos

menús diarios por 15 días. Los menús fueron adecuados al consumo energético habitual del paciente.

Segunda etapa: Los tratamientos fueron asignados por sorteo en bloques balanceados a través de una persona independiente al grupo.

Tratamiento A (dieta baja en grasa saturada y portafolio dietario):

Los pacientes recibieron una caja sellada con el tratamiento necesario para un mes (62 sobres) de portafolio dietario. Los pacientes tomaron 2 sobres por día durante 2 meses. Se les indicó durante su visita a la unidad del paciente ambulatorio diluir el contenido de un sobre en 250 ml de agua. El primer sobre lo tomaron 10 minutos antes del desayuno y el segundo sobre 10 minutos antes de la comida o cena.

Además de recibir el portafolio dietario, se entregaron 30 menús isoenergéticos, tomando en cuenta el aporte energético del portafolio dietario. Estos menús se diseñaron de acuerdo a las recomendaciones del ATP III los cuales se explicaron de manera exhaustiva durante su visita.

Tratamiento B (dieta baja en grasa saturada y placebo):

Los pacientes recibieron una caja sellada con el tratamiento necesario para un mes (62 sobres) de placebo. Los pacientes tomaron 2 sobres por día durante 2 meses. Se les indicó durante su visita a la unidad del paciente ambulatorio diluir el contenido de un sobre en 250 ml de agua. El primer sobre lo tomaron 10 minutos antes del desayuno y el segundo sobre 10 minutos antes de la comida o cena. Al igual que el

grupo tratado con portafolio dietario, se les entregó 30 menús isoenergéticos realizados de acuerdo a las recomendaciones del ATPIII. Los menús se explicaron de manera exhaustiva durante su visita.

10.2 Diseño del portafolio dietario y placebo

El portafolio dietario consiste en una mezcla de 14 g nopal deshidratado, 4 g de chíá, 14 g de avena, 25 g de proteína de soya, 0.01 g de edulcorante (sucralosa), 4g de inulina y saborizante. Tiene un aporte energético total de (294 kilocalorías calorías) (Cuadro 6).

El placebo está compuesto por caseinato de calcio 30 g, maltodextrinas 30 g, edulcorante y saborizante (200 calorías). El placebo y el portafolio dietario se administraron en forma de polvo, previa homogenización de los ingredientes.

Tanto el placebo como el portafolio dietario fueron empaquetados en sobres iguales y con el mismo contenido energético. Los sobres se dieron listos para disolver en 250 ml de agua. Para esto, los pacientes fueron instruidos para tomar una porción del portafolio dietario o placebo dos veces al día. Se proporcionó a los individuos la cantidad de cajas que contenían el portafolio dietario o el placebo suficiente para un mes de tratamiento.

Los pacientes fueron examinados por el médico en cada visita además de llevar el control nutricional pertinente. El registro del consumo del portafolio dietario o placebo se llevó a cabo mediante el conteo de sobres vacíos en cada visita. Durante el protocolo, se mantuvo contacto quincenal con los pacientes mediante llamadas telefónicas para asegurar el apego al tratamiento.

| Cuadro 6. Información Nutricional del Portafolio Dietario | |
|--|------------|
| Energía | 294.2 kcal |
| Grasas totales | 4.36 g |
| Grasas saturadas | 0.96 g |
| Grasas monoinsaturadas | 0.95 g |
| Grasas poliinsaturadas | 2.45 g |
| Ácidos grasos trans | 0.00 g |
| Colesterol | 0.00 g |
| Hidratos de carbono totales | 40.5 g |
| Azúcar | 5.81 g |
| Proteína | 40.16 g |
| Fibra dietaria | 16.89 g |
| Fibra soluble | 2.73 g |
| Fibra insoluble | 14.16 g |
| Sodio | 281.42 mg |
| Calcio | 126.3 mg |
| <i>*El contenido nutricional reportado en este cuadro se basa en 100g de producto.</i> | |

10.3 Plan de alimentación y cumplimiento del tratamiento dietario

Los planes de alimentación fueron diseñados de acuerdo con los lineamientos establecidos por el ATPIII. Se diseñaron distintos menús con un contenido energético desde 1000 kcal, hasta 2200 kcal. El análisis de la composición de los planes de alimentación se realizó utilizando el programa Elizabeth Stewart Hands y Asociados (ESHA) Food Processor (Cuadro 7).

| Cuadro 7. Distribución de los Planes de alimentación utilizados por ambos grupos de tratamiento. | | | | | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1000 kcal | 1200 kcal | 1400 kcal | 1600 kcal | 1800 kcal | 2000 kcal | 2200 kcal |
| Hidratos de Carbono (%) | 52.7 | 50.9 | 53.8 | 51.1 | 54.0 | 51.3 | 53.6 |
| Proteínas (%) | 19.4 | 21.7 | 20.4 | 21.9 | 19.9 | 21.3 | 20.1 |
| Lípidos(%) | 28.3 | 27.0 | 26.4 | 27.6 | 26.8 | 27.9 | 27.6 |
| Ácidos grasos Saturados (%) | 5.4 | 3.9 | 3.6 | 4.3 | 3.5 | 4.2 | 3.2 |
| Ácidos Grasos Monoinsaturados (%) | 10.2 | 6.4 | 8.3 | 10.9 | 7.0 | 8.7 | 11.0 |
| Ácidos Grasos Poliinsaturados (%) | 5.8 | 6.1 | 6.3 | 6.3 | 7.6 | 5.1 | 5.5 |
| Colesterol (mg) | 77.3 | 121.6 | 87.6 | 90.4 | 119.1 | 118.8 | 116.2 |
| Fibra (g) | 23.5 | 26.1 | 31.2 | 30.1 | 42.3 | 37.5 | 51.3 |

Para evaluar el cumplimiento de la dieta, se realizó una combinación de 3 métodos: el recordatorio de 24 horas, recolección de diario de alimentos (bitácora) y el conteo de sobres vacíos (paquetes de la bebida) (Anexo1). El recordatorio de 24 horas fue realizado por personal entrenado semanalmente por vía telefónica para asegurar el apego al tratamiento. A partir de esto, se obtuvieron los siguientes datos:

- **Características de los alimentos consumidos:** Se recabó la información sobre el tipo y cantidad de alimentos consumidos desde la mañana (hora de despertarse) hasta la noche (hora de acostarse).
- **Cantidades consumidas:** Una vez anotados los ingredientes de todos los platillos, se preguntó sobre la cantidad de cada alimentos utilizado en la elaboración de cada platillo.

El registro de alimentos de 3 días consistió en anotar todos los alimentos consumidos en 2 días entre semana y 1 día del fin de semana. La información fue registrada en un formulario donde se anotó la hora en que se realizó cada una de las comidas, las colaciones, los alimentos solos y las bebidas.

Previamente se explicó a los pacientes las diferentes partes del diario de alimentos que ellos completaron y la forma correcta de cuantificar el consumo y de describir los alimentos que consumieron. Esta explicación se realizó en forma individual. Posteriormente los pacientes recolectaron la información para el registro del diario de alimentos en su domicilio durante los 3 días de la semana.

11. Aleatorización de tratamientos

11.1 Asignación al azar

El sorteo se realizó en bloques. Los pacientes se dividieron en dos tratamientos, utilizando bloques fijos de cuatro celdas, con apoyo de una tabla de números aleatorios. Una vez asignado el número en cada bloque, se utilizaron las combinaciones de tratamientos. Esta asignación al azar se llevó a cabo por medio de una persona ajena al estudio.

11.2 Mecanismo de cegamiento

El portafolio y el placebo fueron empaquetados de manera idéntica en apariencia, por eso, el investigador y el paciente no conocieron su contenido. Los sobres se

distribuyeron por una persona ajena al estudio promoviendo así la asignación al azar.

El personal de estudio y los participantes fueron cegados durante la asignación del tratamiento en el estudio y continuaron así hasta que se levantó el cegamiento una vez que el último paciente reclutado terminó el tratamiento.

11.3 Similitud de las intervenciones

El placebo fue ajustado con el fin de que tuviera la misma apariencia de los sobres del portafolio dietario así como el mismo sabor, olor y color.

12. Programa de estudio

El estudio consistió en una examinación previa de reclutamiento y cuatro visitas durante el periodo de seguimiento.

Visita previa: reclutamiento de pacientes

- Se seleccionó a los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión. Estos fueron captados por medio de anuncios en los diferentes hospitales dirigidos al personal, familiares del personal y a la población abierta.
- Se recolectó una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración de colesterol total, C-LDL, C-HDL, triglicéridos y glucosa.
- Se tomaron medidas antropométricas.
- Se informó a los participantes las características del estudio, los riesgos y los beneficios esperados después del consumo del portafolio dietario.

Visita uno

- Se firmó la carta de consentimiento por parte de los voluntarios.
- Se llevó a cabo una historia clínica-nutricia.
- Se realizó el recordatorio de 24 h.
- Se realizó el cuestionario de actividad física (IPAQ versión larga). Se sugirió al paciente no cambiar el nivel de actividad física habitual.
- Se tomaron medidas antropométricas.
- Los pacientes iniciaron la estandarización dietaria con los lineamientos ATPIII.
- Se realizó la lectura junto al paciente del menú, con la finalidad de lograr los cambios necesarios (15 menús diferentes).
- Se entregó una guía alimentaría.
- Se explicó el concepto de menú en un día.
- Se enseñó a llenar la bitácora de alimentación.
- Se recolectó una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración de CT, C-HDL, C-LDL , TG, ApoA1 y ApoB en suero.
- Se obtuvo una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración y tamaño de lipoproteínas en plasma.

Visita dos

- Se asignó el tratamiento 2 semanas después de la estandarización dietaria

- Se asignó al grupo de estudio (realizado por una persona independiente al estudio).
- Se tomó una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración sérica de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos.
- Se levantó el recordatorio de 24 h.
- Se recordó al paciente que mantenga la misma actividad.
- Se revisó la bitácora de alimentación.
- Se aclararon dudas.
- Se tomaron medidas antropométricas.
- Se entregó el tratamiento correspondiente (portafolio dietario o placebo) para un mes.
- Se hizo la demostración del modo de preparación de la bebida.

Visita tres

- Se efectuó después de 1 mes de tratamiento con placebo o portafolio dietario.
- Se tomó una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración sérica de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos.
- Se levantó el recordatorio de 24 h.
- Se recordó al paciente que mantenga la misma actividad.
- Se revisó la bitácora de alimentación.
- Se aclararon dudas.

- Se tomaron medidas antropométricas.
- Se entregó el tratamiento correspondiente (portafolio dietario o placebo) para un mes.
- Se realizó el conteo de los sobres vacíos consumidos en el mes pasado de aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento con portafolio o placebo.

Visita cuatro

- Se realizó después de 2 meses tratamiento con portafolio dietario o placebo.
- Se tomó una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración sérica de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos, ApoA1, ApoB.
- Se recolectaron 5 ml de sangre para la determinación del perfil de lipoproteínas y su tamaño en plasma.
- Se realizó el cuestionario de actividad física.
- Se revisó la bitácora de alimentación.
- Se tomaron medidas antropométricas
- Se realizó el conteo de los sobres vacíos consumidos en el mes pasado de aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento con portafolio o placebo.
- Se agradeció al paciente la participación en el estudio.

13. Tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra, tomando en cuenta el posible efecto del portafolio dietario en la reducción de las concentraciones de colesterol LDL.

En publicaciones previas se observa un efecto de $15.5\% \pm 11.18$, por lo que nosotros apostamos al portafolio dietario un 10% en comparación con el placebo, tomando en cuenta Error tipo I (α) de 0.05 y Error tipo II (β) de 0.1.

Utilizando esta fórmula: $N = 2s^2 (Z\alpha + Z\beta)^2 / \Delta^2$

$$N = 2 (11)^2 (1.96 + 1.28)^2 / (10)^2 = 25.4 \text{ sujetos por grupo}$$

Dado lo anteriormente expuesto, se considerara un tamaño de muestra promedio de 26 pacientes, más un 30% adicional de tolerancia por alguna pérdida. En total, cada grupo estará compuesto por 34 pacientes.

14. Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación

14.1 Criterios de inclusión para pacientes en tratamiento con portafolio y placebo:

- Masculino y femenino.
- Adultos entre 20 y 60 años.
- $IMC \geq 25$ y ≤ 39.9 kg/m².
- Mexicanos mestizos: padres y abuelos nacidos en México.
- Pacientes con concentración de colesterol total mayor a 200 mg/dl
- Pacientes con concentración de colesterol-LDL en suero mayor a 130 mg/dl y menor de 190 mg/dl.

- Los pacientes deberían saber leer y escribir.
- Firma del consentimiento informado.

14.2 Criterios de exclusión para pacientes en tratamiento con portafolio y placebo:

- Pacientes con cualquier tipo de diabetes.
- Pacientes con enfermedades adquiridas que produzcan secundariamente obesidad y diabetes.
- Pacientes que haya sufrido algún evento cardiovascular.
- Pérdida de peso > 3 kg en los últimos 3 meses.
- Estado de gravidez.
- Tabaquismo positivo.
- Tratamiento con medicamentos:
- Tratamiento con fármacos antihipertensivos (diuréticos tiacídicos, de asa o ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, alfa bloqueadores, calcio antagonistas, beta bloqueadores).
- Tratamiento con hipoglucemiantes (sulfonilureas, metilglinidas, biguanidas, incretinas) o insulina y antidiabéticos.
- Tratamiento con estatinas, fibratos u otros fármacos para control de la dislipidemia.

- Uso de medicamentos esteroides, quimioterapia, inmunosupresores o radioterapia.
- Anorexígenos o que aceleren la pérdida de peso.
- Sujetos con riesgo cardiovascular intermedio o alto.
- Sujetos con cualquier patologías digestivas sintomáticas.

14.3 Criterios de eliminación:

Se eliminaron del estudio aquellos pacientes que durante el tratamiento desarrollaron alguna de las enfermedades anteriormente mencionadas o que iniciaran tratamiento farmacológico.

Los pacientes que no lograron un apego al plan de alimentación en más del 80% así como a la toma de los sobres de portafolio dietario placebo fueron eliminados del estudio.

15. Variables y frecuencia de medición

Cuadro 8. Descripción de las Variables

| Variable | Definición | Tipo de Variable | Escala de Medición |
|-------------------------|--|-------------------------|---------------------------|
| Colesterol sérico total | Medición de colesterol sérico por medio de colorimetría enzimática. | Cuantitativa continua | mg/dl |
| Colesterol-HDL | Medición de lipoproteína de alta densidad de colesterol por método enzimático colorimétrico. | Cuantitativa continua | mg/dl |

| | | | |
|-----------------------------|---|--------------------------|------------|
| Colesterol-LDL | Medición de la lipoproteína de baja densidad de colesterol con el método enzimático colorimétrico. | Cuantitativa continua | mg/dl |
| Triglicéridos | Medición de los triglicéridos séricos por el método enzimático colorimétrico. | Cuantitativa continua | mg/dl |
| Glucosa | Medición de la glucosa sérica por el método hexocinasa. | Cuantitativa Continua | mg/dl |
| Presión arterial sistólica | Corresponde al valor máximo de la presión arterial cuando el corazón está en sístole. | Cuantitativa continua | mmHg |
| Presión arterial diastólica | Corresponde al valor mínimo de la presión arterial cuando el corazón está en diástole. | Cuantitativa continua | mmHg |
| Peso corporal | Medida en kilogramos, mediante la báscula ajustada diariamente. | Cuantitativa Continua | Kg |
| Circunferencia de cintura | Medida en centímetros del punto medio entre la cresta iliaca y el arco subcostal, al final de una espiración normal mediante una cinta métrica ajustada milimétricamente. | Cuantitativa continua | Cm |
| Masa grasa | Impedancia bioeléctrica con la técnica pie-pie en báscula tipo Tanita. | Cuantitativa continua | Porcentaje |
| Masa magra | Impedancia bioeléctrica con técnica pie-pie en báscula tipo Tanita. | Cuantitativa continua | Porcentaje |
| ApoA1 | Inmunoturbidimetría | Cuantitativa continua | mg/dl |
| ApoB | Inmunoturbidimetría | Cuantitativa continua | mg/dl |

| | | | |
|----------------------------------|---|-----------------------|--|
| Perfil y tamaño de lipoproteínas | Resonancia magnética nuclear por espectroscopia | Cuantitativa continua | nmol/L, μ mol/L, mg/dl y el tamaño en nm |
|----------------------------------|---|-----------------------|--|

15.1 Variables confusoras

Cuadro 9. Descripción de Variables Confusoras

| Variable | Definición | Tipo de variable | Escala de medición |
|------------------|---|-------------------------|---------------------------|
| Edad | Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento. | Cuantitativa continua | Años |
| Género | Condición anatómica que distingue al hombre de la mujer. | Categorico Dicotómico | Masculino / femenino |
| Apego a la dieta | Valorado por recordatorio de 24 horas (una vez a la semana por teléfono) y por una bitácora cada tres días. | Cuantitativa continua | Porcentaje |
| Actividad física | IPAQ versión larga | Cuantitativo continuo | MET's |

15.2 Frecuencia de las mediciones

Cuadro 10. Frecuencia de medición de variables

| | Visita 0 | Visita 1 | Visita 2 | Visita 3 | Visita 4 |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Recordatorio 24H | | Si | Si | Si | Si |
| Cuestionario de actividad física | | Si | | | Si |
| Medidas antropométricas | Si | Si | Si | Si | Si |
| Colesterol total | Si | Si | Si | Si | Si |
| Colesterol-HDL | Si | Si | Si | Si | Si |
| Colesterol-LDL | Si | Si | Si | Si | Si |
| Triglicéridos | Si | Si | Si | Si | Si |
| ApoA1 | | Si | | | Si |
| ApoB | | Si | | | Si |
| Perfil Lipoproteínas | | Si | | | Si |
| Presión arterial sistólica/diastólica | Si | Si | Si | Si | Si |

16. Manejo de muestras y técnicas de determinación

16.1 Obtención de muestras

Para la medición de las diversas variables bioquímicas se recolectaron suero y plasma de los voluntarios después de 8 a 12 horas de ayuno usando tubos BD dorados (gel activador 16x100mm) para suero y lavanda (ácido etildiaminotetraacético dipotásico, K₂EDTA 7.2 mg) para plasma. Las muestras se centrifugaron a 3000 rpm por 10 minutos y posteriormente fueron separadas en tubos Eppendorf de 1.5 ml y se almacenaron a -80°C en un ultra congelador Thermo-Scientific. La medición de las muestras se realizó una vez que el paciente concluyera el estudio. Veinticuatro horas antes de la medición de cualquier variable, el suero o plasma se descongelaron a temperatura de refrigeración. Antes de la realización de las distintas técnicas analíticas las muestras se mezclaron evitando la formación de burbujas.

16.2 Determinación de colesterol total, C-LDL, C-HDL, triglicéridos y glucosa en suero.

La medición de la concentración de los diversos tipos de colesterol, de triglicéridos y de glucosa se realizó en el equipo semi automatizado Cobas c111 de Roche. Previo a la medición de las muestras, el equipo se calibró y se introdujeron controles internos. El análisis se realizó utilizando 100 µl de suero recolectado en ayuno de entre 8 y 12 horas de cada paciente.

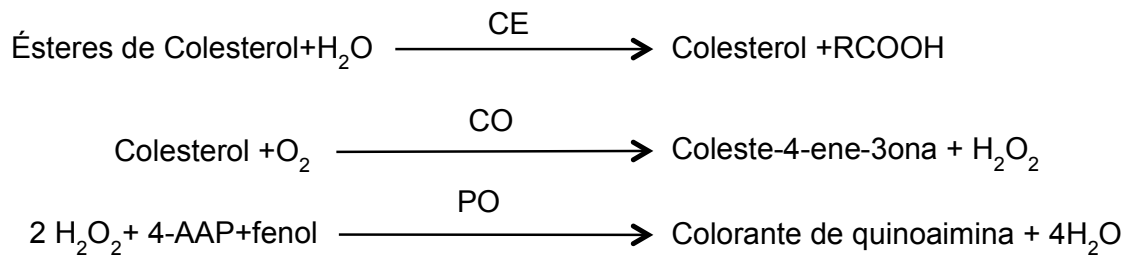
16.2.1 Colesterol Total.

Para la medición de la concentración de colesterol total se utilizaron 100 μ l de suero de cada paciente recolectado en ayuno de entre 8 y 12 horas.

Fundamento de la técnica

Bajo la acción de la colesteroesterasa (CE) los ésteres del colesterol se desdoblan a colesterol libre y ácidos grasos. A continuación, la colesteroxidasa (CO) cataliza la oxidación del colesterol para formar colest-4-ene-3-ona y peróxido de hidrógeno. En presencia de la peroxidasa (PO), el peróxido de hidrógeno formado produce el acoplamiento oxidativo del fenol y la 4-amino-antipirina (4-AAP) para formar un colorante rojo de quinonaimina. La intensidad cromática del colorante formado es directamente proporcional a la concentración de colesterol. Se determina midiendo el aumento de la absorbancia.

Reacción del ensayo



16.2.2 Colesterol LDL

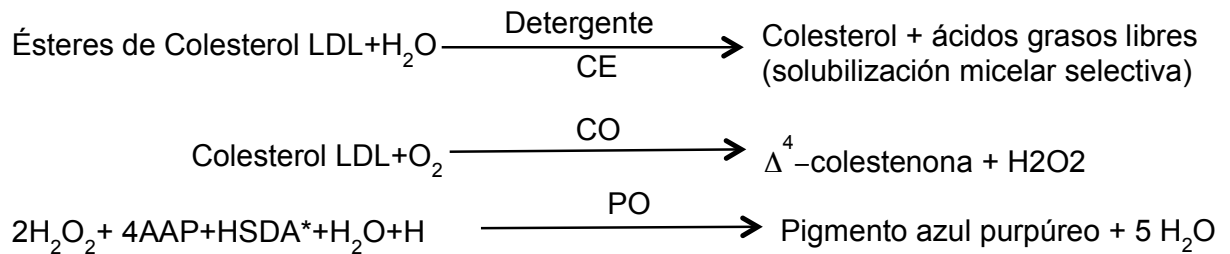
Para la medición de la concentración de C-LDL se utilizaron 100 μ l de suero de cada paciente recolectado en ayuno de entre 8 y 12 horas.

Fundamento de la técnica

El método empleado para la determinación directa del colesterol LDL utiliza la solubilización micelar selectiva del colesterol LDL para posteriormente realizar un ensayo enzimático colorimétrico con colesteroesterasa y colesterooxidasa.

En presencia de oxígeno, la colesterooxidasa produce Δ^4 -colesteno y peróxido de hidrógeno que a través de la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminoantipirina y HSDA para formar un colorante purpúreo azul. La intensidad del colorante es directamente proporcional a la concentración de colesterol que se mide fotométricamente.

Reacción del ensayo



*HSDA=N-(2-hidroxipropilo)-3,5-dimetoxuanilina sódica.

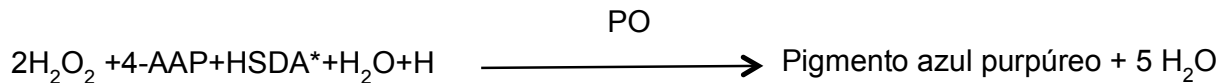
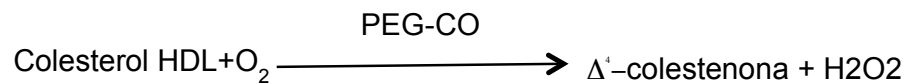
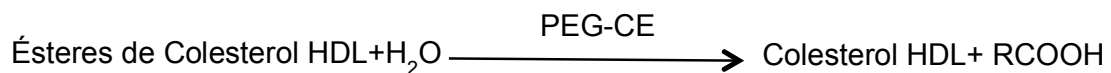
16.2.3 Colesterol HDL

Para la determinación de colesterol-HDL se utilizaron 100 μl de suero de cada paciente recolectado en ayuno de entre 8 y 12 horas. El método realizado es un ensayo colorimétrico enzimático homogéneo.

Fundamento de la técnica

En presencia de iones de magnesio, el sulfato de dextrano forma complejos hidrosolubles, selectivamente con LDL, VLDL y quilomicrones resistentes contra las enzimas modificadas con polietilenglicol (PEG)⁵⁶. La concentración del colesterol HDL se determina enzimáticamente mediante la colesteroesterasa y colestero oxidasa acopladas con PEG a los grupos amínicos (aprox.40%). La colesteroesterasa provoca el desdoblamiento de los ésteres de colesterol a colesterol libre y ácidos grasos. En presencia de oxígeno, el colesterol es oxidado por la colestero oxidasa a Δ^4 -colestenona y peróxido de hidrógeno el cual en la presencia de la peroxidasa reacciona con 4-aminoantipirina y HSDA para formar un colorante purpúreo azul. La intensidad del colorante es directamente proporcional a la concentración de colesterol HDL que se mide fotométricamente.

Reacción del ensayo



*HSDA= N-(2-hidroxi-3-sulfopropilo)-3,5-dimetoxuanilina sódica.

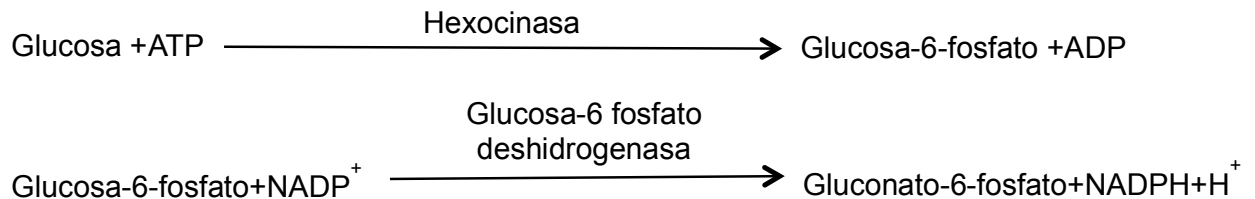
16.2.4 Glucosa

Esta medición se realiza mediante el método enzimático empleando hexocinasa. Se utilizó 100 μ l de suero recolectado en ayuno de 8 a 12 horas de cada paciente.

Fundamento de la técnica

La hexocinasa cataliza la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato por ATP. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa oxida el glucosa-6-fosfato en presencia de NADP a gluconato-6-fosfato. La velocidad de formación de NADPH durante la reacción es directamente proporcional a la concentración de glucosa ⁵⁷.

Reacción del ensayo



16.2.5 Triglicéridos

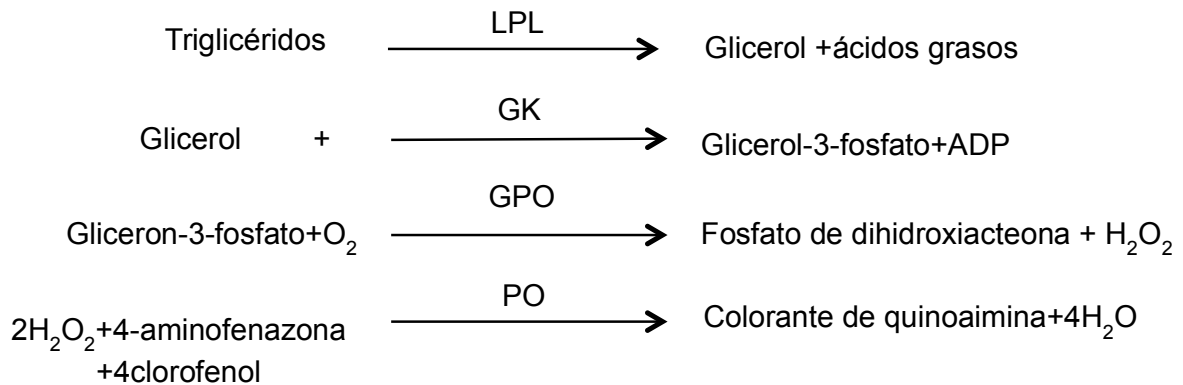
Para la realización del análisis de concentración de triglicéridos se utilizaron 100 μ l de suero recolectado en ayuno de 8 a 12 horas de cada paciente.

Fundamento de la técnica

La medición triglicéridos se hace mediante un método enzimático colorimétrico con la glicerolfosfato-oxidasa (GPO) y 4-aminofenazona (PAP) Los triglicéridos se hidrolizan por la acción de la lipoproteinlipasa (LPL) a glicerol y ácidos grasos. El glicerol resultante se fosforila a glicerol-3-fosfato por acción de la glicerol-cinasa

(GK). La oxidación del glicerol-3-fosfato por la glicerolfosfato-oxidasa (GPO) para forma fosfato de dihidroxiacetona y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) el cual en presencia de la peroxidasa (PO), 4-clorofenol y 4-aminofenazona, se produce un colorante rojo de el cual es medido fotométricamente. El aumento de la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de triglicéridos en la muestra ^{57,58}.

Reacción del ensayo



16.3 Medición de Apolipoproteínas A y B

La medición de apolipoproteínas se realizó mediante el kit comercial APOA1 FD de Diasys.

16.3.1 Apolipoproteína A

Para la determinación de la apolipoproteína A se utiliza una prueba inmunoturbidimétrica de determinación de punto final de la concentración de Apo A1 mediante medición fotométrica de la reacción antígeno-anticuerpo entre anticuerpos contra Apo A1 y la concentración de apolipoproteína contenida en la muestra. En

esta técnica se realiza la preparación de blancos y calibradores por duplicados en placas de fondo plano de 96 pozos. El blanco se prepara con 2 μ l de agua destilada; para el calibrador y muestra se pipetea 2 ml respectivamente. A cada pozo se le agregó 250 μ l de R1 el cual está compuesto por base tris-hidroximetilaminometano (TRIS) polietilenglicol, detergentes y estabilizadores; posteriormente se dejó incubar 4 min. Inmediatamente después se lleva a cabo la primera lectura a una longitud de onda de 580nm. Posteriormente se agregaron 50 μ l de R2 el cual está compuesto por TRIS y anticuerpos de carnero contra apolipoproteínas humana A1 con estabilizadores. Posteriormente se mezcló la placa y se realizó la segunda lectura a la misma longitud de onda. La concentración de Apo A1 en muestras desconocidas se calcula mediante una curva de calibración y empleando un modelo matemático adecuado, del tipo logit/log. El equipo de medición utilizado da los resultados de la concentración automáticamente.

16.3.2 Apolipoproteína B

Esta es una prueba inmunturbidimétrica de determinación de punto final de la concentración de ApoB B mediante medición fotométrica de la reacción antígeno-anticuerpo entre anticuerpos contra ApoB y la concentración de apolipoproteína contenida en la muestra. En esta técnica se realiza la preparación de blancos y calibradores por duplicados en placas de fondo plano de 96 pozos. El blanco se prepara con 2.5 μ l de agua destilada; para el calibrador y muestra se pipetea 2.5 μ l respectivamente. A cada pozo se le agregaron 250 μ l de R1 (TRIS polietilenglicol,

detergentes y estabilizadores) y se dejó incubar 4 min. Inmediatamente después se realizó la primera lectura a una longitud de onda de 340 nm. Posteriormente se agregaron 50 ml de R2 (TRIS anticuerpos carnero contra apolipoproteínas humana B con estabilizadores) se mezcló la placa y se realizó al segunda lectura a la misma longitud de onda. La concentración de ApoB en muestras desconocidas se calcula mediante una curva de calibración y empleando un modelo matemático adecuado, del tipo logit/log.

17. Análisis estadístico

Previo al análisis estadístico para evaluar el efecto de ambos tratamientos en las distintas variables de interés, se evaluó la distribución de los datos utilizando la curtosis, asimetría y la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Aquellos datos que no tuvieron una distribución normal fueron transformadas logarítmicamente. Para la evaluación del efecto de ambos tratamientos en las variables continuas se utilizaron las pruebas: ANOVA de medidas repetidas ajustada por IMC basal y edad, modelos lineales generalizados Univariados, T de Student para muestras pareadas, T de Student para grupos independientes. En caso de ser necesario se utilizaron las pruebas estadísticas no paramétricas correspondientes. Las variables continuas se expresan en promedios y desviación estándar. Las variables dicotómicas en frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se expresan en promedios y en desviación estándar y las variables dicotómicas como frecuencias y porcentajes. El valor significativo de p se establece en < 0.05 a dos colas. Los datos serán analizados por el programa SPSS (versión 22 SPSS Inc. Chicago. IL).

18. Resultados

Durante el desarrollo del estudio se reclutaron a 82 voluntarios de los cuales 62 concluyeron el tratamiento (mujeres n=45, hombres n=17) con un 24.3% de pérdida (Figura 4). De los voluntarios que concluyeron el estudio, 32 fueron tratados con dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario (DBGS + PD) y 30 con dieta baja en grasas saturadas más placebo (DBGS).

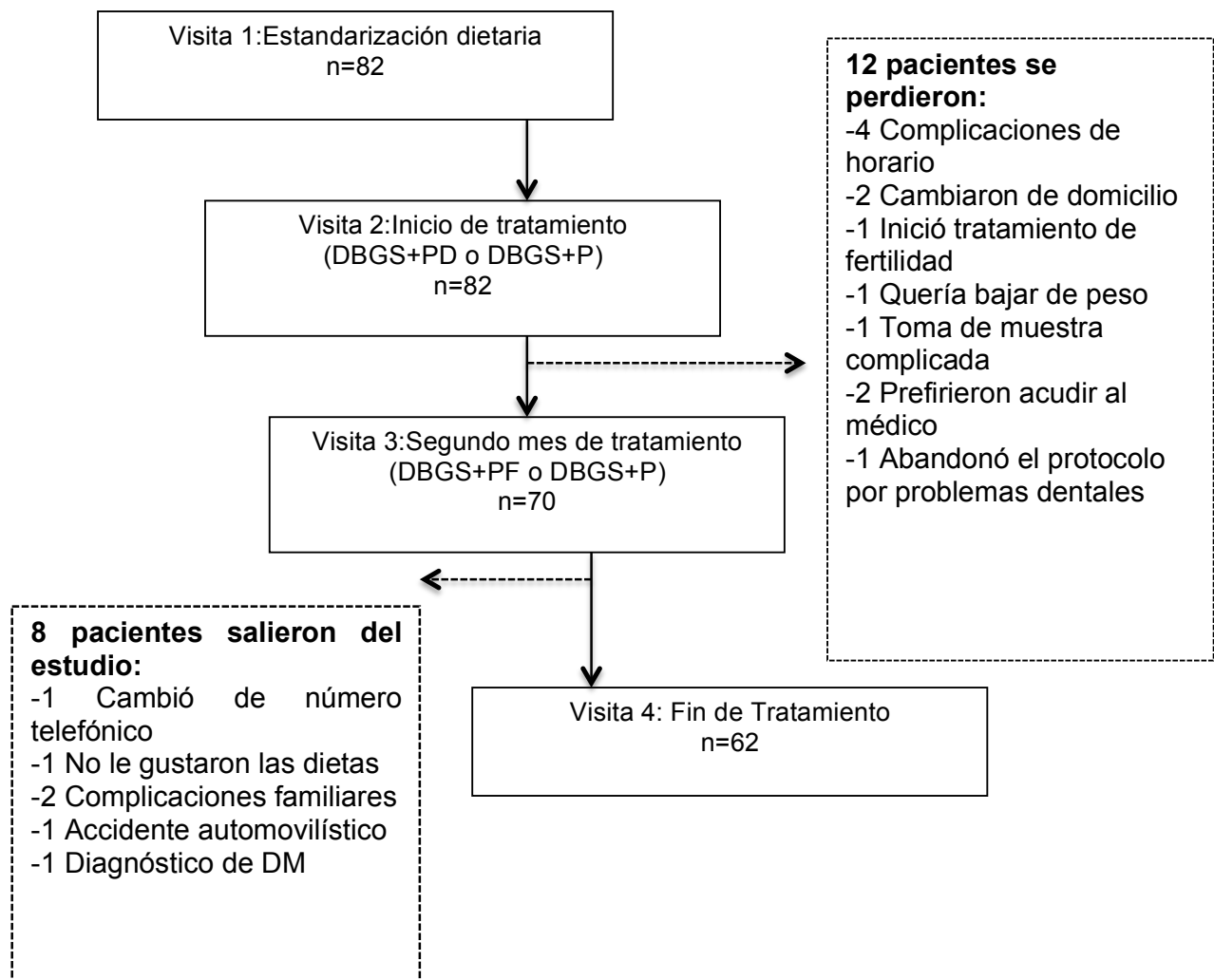


Figura 4. Diagrama de flujo de pacientes reclutados

18.1 Apego al tratamiento y actividad física

Aquellos voluntarios que concluyeron el tratamiento, mantuvieron un apego a la toma de los sobres del portafolio dietario y placebo de 97%, lo cual fue determinado mediante el conteo de los sobres vacíos en cada visita.

La actividad física de los voluntarios se mantuvo igual a lo largo del tratamiento y el apego al plan de alimentación isoenergético se mantuvo por arriba del 80%, el mínimo necesario para continuar en el estudio (Figura 5).

Porcentaje de apego al tratamiento dietario y nivel de actividad física durante 75 días de tratamiento con DBGS+PD y DBGS

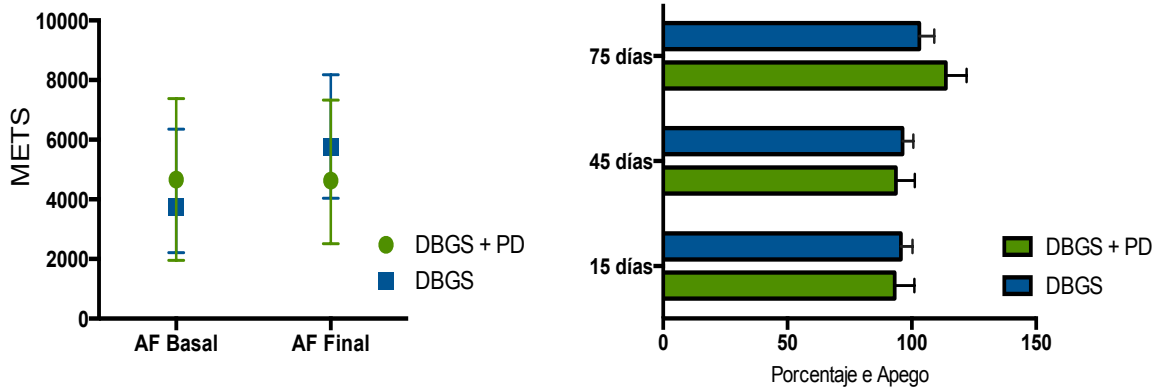


Figura 5. Cambios en la actividad física y apego al plan de alimentación durante 75 días de tratamiento dietario por grupo.

La actividad física se analizó utilizando prueba T para muestras pareadas; el apego se analizó usando ANOVA de medidas repetidas.

*DBGS+PD, dieta baja en grasa saturada y portafolio dietario.

*DBGS, dieta baja en grasa saturada.

18.2 Análisis de parámetros antropométricos

El análisis de los datos antropométricos al inicio del tratamiento de acuerdo al sexo, muestra diferencias significativas en peso, talla, porcentaje de masa grasa, porcentaje de masa libre grasa, circunferencia de cintura así como en la presión arterial sistólica y diastólica (Tabla 1).

| Tabla 1. Características antropométricas al inicio del tratamiento de la población por sexo | | | |
|---|-------------------------|-------------------------|------------------|
| | Mujeres n=45 | Hombres n=17 | p |
| Edad | 42.5 ± 10.2 | 42.8 ± 10.4 | ns |
| Estatura (m) | 1.54 ± 0.05 | 1.69±0.02 | <0.001 |
| Peso (kg) | 72.8 ± 10.6 | 86.9 ± 13.5 | <0.001 |
| IMC (Kg/m ²) | 30.4 ± 4.41 | 30.19 ± 3.9 | ns |
| Masa grasa (%) | 39.02 ± 4.72 | 31.69± 5.2 | <0.001 |
| Masa grasa (Kg) | 28.9 ± 6.8 | 27.9 ± 8.09 | ns |
| Masa libre de grasa% | 55.86 ± 4.34 | 65.2 ± 6.73 | <0.001 |
| Masa libre e grasa (Kg) | 40.64 ± 4.9 | 56.21 ± 6.4 | <0.001 |
| PAS mmHg | 107 ± 9.2 | 115 ± 10.2 | 0.004 |
| PAD mmHg | 73 ± 6.8 | 78 ± 7.4 | 0.01 |
| Circunferencia de Cintura (cm) | 92.4 ± 8.54 | 99.8 ± 8.94 | 0.004 |
| Circunferencia de Cadera (cm) | 106 ± 8.61 | 107 ± 7.1 | ns |
| T de Student para muestras independientes: los resultados son presentados como medias ± DS; IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica, PAD presión arterial diastólica. | | | |

Después de 75 días de tratamiento con una DBGS+PD o una DBGS+P, los voluntarios no tuvieron una pérdida significativa de peso y por lo tanto las diferentes variables antropométricas se mantuvieron sin cambios. Lo anterior se atribuye al tratamiento isoenergético de ambos grupos diseñado con la finalidad de poder atribuir el cambio en las variables de interés al tratamiento con dieta baja en grasa saturada y portafolio dietario más no a la pérdida de peso de los voluntarios. Así mismo no se observaron cambios significativos en la presión arterial sistólica ni diastólica entre grupos de tratamiento sin embargo es importante recalcar que los voluntarios eran normotensos desde el momento del reclutamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Cambios en parámetros antropométricos a lo largo del tratamiento en pacientes tratados con DBGS+PD y DBGS+P n=62

| | <i>Basal</i> | | <i>15 días</i> | | <i>45 días</i> | | <i>75 días</i> | | p |
|--------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-------|
| | DBGSPD <i>n=32</i> | DBGSP <i>n=30</i> | DBGSPD <i>n=32</i> | DBGSP <i>n=30</i> | DBGSPD <i>n=32</i> | DBGS <i>n=30</i> | DBGSPD <i>n=32</i> | DBGS <i>n=30</i> | |
| Peso (Kg) | 76.6±13 | 76.7±13 | 75.9±13 | 75.9±13 | 74.7±13 | 75.1±13 | 74.1±12 | 75±13 | 0.26 |
| IMC (Kg/m ²) | 30.2±4 | 30.4±4.1 | 29.9±4 | 30.08±4 | 29.5±3.9 | 29.8±4.1 | 29.5±4.05 | 29.6±4.2 | 0.87 |
| Masa grasa % | 37.3±6.3 | 36.6±5.2 | 37.±6.3 | 36.1±5.7 | 36.5±6.7 | 35.3±7.0 2 | 36.04±7.1 | 35.3±5.9 | 0.306 |
| Masa libre de grasa % | 58.±7 | 58.8±6.1 | 59±6.7 | 59.7±6.5 | 57.8±9.6 | 60.3±7.5 | 59.2±9.6 | 60.2±6.6 | 0.306 |
| Circunferencia de cintura (cm) | 95±8.8 | 93±9.7 | 94±8.4 | 93±9.7 | 94±8.6 | 92±8.9 | 93±8.1 | 92±9 | 0.51 |
| Circunferencia de cadera (cm) | 107±8.6 | 105±7.7 | 107±8.2 | 106.1±7.8 | 106±10 | 106±8.3 | 106.9±8.2 | 104.9±10 | 0.23 |
| Presión sistólica (mmHg) | 110±11.4 | 109±8.5 | 108±11 | 109±11 | 107±10 | 105±9.7 | 107±9.1 | 107±9.4 | 0.15 |
| Presión diastólica (mmHg) | 75±8.03 | 74±6.3 | 73±9.4 | 74±6.6 | 73±7.2 | 71±7.7 | 70±6.1 | 73±5.8 | 0.17 |

*DBGSPD, Dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario ;DBGS+P, dieta baja en grasa saturada más placebo
¹ANOVA de medidas repetidas; los resultados son presentados en medias± desviación estándar; ajustado por IMC

18.3 Análisis de parámetros bioquímicos

18.3.1 Análisis de la concentración de CT y C-LDL.

Al finalizar la primera etapa de tratamiento con DBGS durante 15 días voluntarios reclutados en el estudio disminuyeron 4.6% (11.8 mg/dl; $p=0.00$ la concentración de CT y 5.5% (10.02 mg/dl, $p=0.003$) en la concentración d LDL (Tabla 3).

| Tabla 3. Cambio en la concentración de parámetros bioquímicos en la población después de 15 días de tratamiento con DBGS | | | | |
|---|------------|-----------------|-------------------|--------------|
| n=62 | | | | |
| | Basal | DBGS 15 días | Cambio (mg/dl) | p |
| Colesterol total (mg/dl) | 238.5 ± 21 | 226.6±28 | -11.8 | 0.001 |
| C-LDL (mg/dl) | 162.4±19 | 152.3±25.9 | -10.02 | 0.003 |
| C-HDL (mg/dl) | 50.8±10.6 | 49.89±11.2 | -1.01 | ns |
| Glucosa (mg/dl) | 90.5±9.3 | 93.2±9.7 | 2.6 | ns |
| Triglicéridos (mg/dl) | 174.2±64 | 159.3±80 | -14.8 | ns |

T de Student para muestras relacionadas los datos se presentan como medias ± DS ; DBGS, dieta baja en grasa saturada.

Después de 60 días de tratamiento los pacientes en el grupo tratado con DBGS+PD mostraron una disminución en las concentraciones de CT de 41 mg/dl (17.01%; p=0.04) y de C-LDL de 30 mg/dl (17.6%; p=0.005). En el grupo tratado con DBGS+P observamos una disminución de colesterol total y C-LDL de 20 mg/dl (8.4%) y 8 mg/dl (5.06%) respectivamente (Tabla 4) (Figura 6).

| Tabla 4. Cambios en la concentración de lípidos y glucosa en suero en la población después de una intervención dietaria con DBGS+PD Y DBGS+P n=62 | | | | | | | | | |
|---|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|
| | <i>Basal</i> | | <i>15 días</i> | | <i>45 días</i> | | <i>75 días</i> | | <i>p</i> |
| | DBGS PD <i>n=32</i> | DBGS P <i>n=30</i> | DBGS PD <i>n=32</i> | DBGS P <i>n=30</i> | DBGS PD <i>n=32</i> | DBGS P <i>n=30</i> | DBGS PD <i>n=32</i> | DBGS P <i>n=30</i> | |
| CT (mg/dl) | 241± 18.9 | 236±2 3.2 | 227± 33.1 | 225±2 2 | 200± 30.3 | 208± 37 | 200± 33 | 216± 33 | 0.04 |
| C-LDL (mg/dl) | 166± 18.7 | 158± 19.5 | 152± 30.3 | 152±2 0.8 | 133± 26.6 | 143± 28.5 | 136± 23.9 | 150± 29 | 0.005 |
| CHDL (mg/dl) | 49.7± 10 | 52± 11.1 | 48.5±1 0.5 | 51.3± 11.9 | 47.3 ±9.3 | 51.2±1 2 | 47.1± 11.5 | 53± 13 | 0.41 |
| TG (mg/dl) | 182± 65.6 | 166± 65.2 | 168±10 0 | 149±4 9 | 153± 59 | 134± 58 | 153± 76 | 150± 62 | 0.918 |
| Glucosa (mg/dl) | 91.2± 8.4 | 89.8± 10 | 90.5± 9.7 | 96.1± 8.8 | 87.8 ±7.5 | 90.6± 8.9 | 89.3± 12 | 86.6± 9.2 | 0.09 |
| *DBGS PD, Dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario; DBGS, dieta baja en grasa saturada; CT, Colesterol Total; TG, triglicéridos ANOVA de medidas repetidas; los resultados son presentados en medias ± desviación estándar; ajustado por IMC basal | | | | | | | | | |

Cambio en la concentración de colesterol total y C-LDL a lo largo del tratamiento con DGBS+PD y DGBS+P

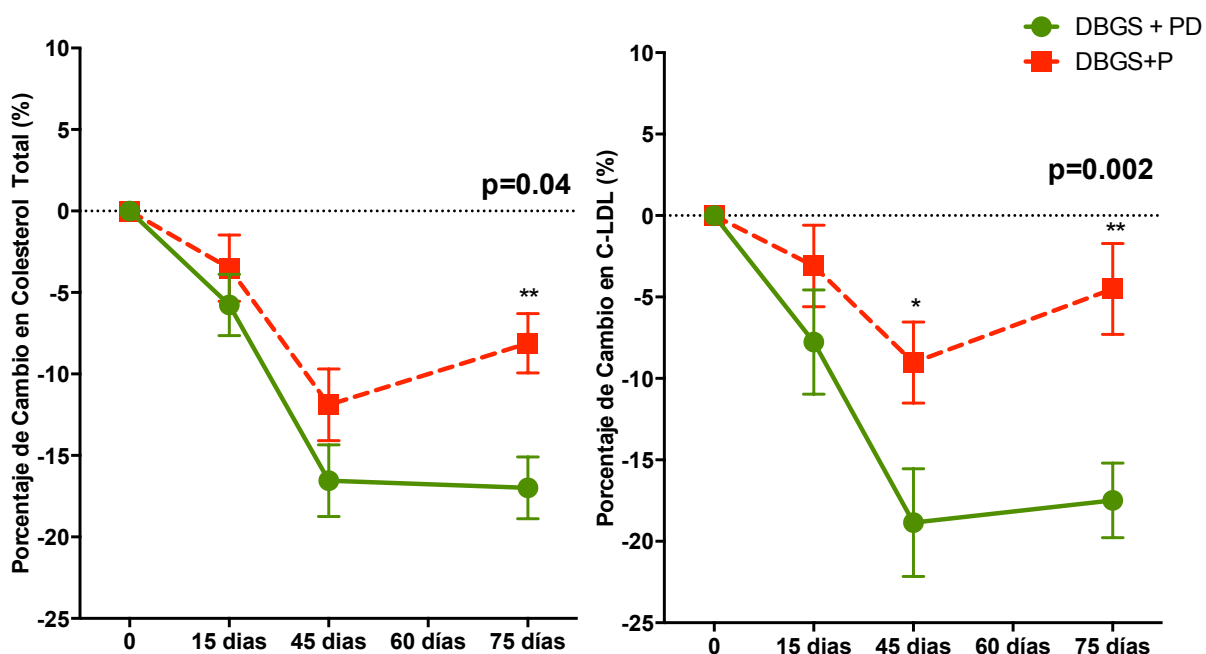


Fig 6 . Porcentaje de cambio en la concentración de C-LDL y Colesterol Total durante tratamiento medias \pm ES; ANOVA de dos vías tomando en cuenta tiempo y tratamiento ajustada por peso basal; prueba T para muestras independientes para cada punto; * $p < 0.05$, ** $p = 0.01$

Quando la población se dividió en base a su índice de masa corporal, se observó que los individuos con sobrepeso tratados con DGBS+PD disminuyeron 14.2 % de colesterol total mientras que aquellos pacientes con sobrepeso y tratados con DGBS+P disminuyeron 8.5% (Tabla 5) (Figura 7).

| Tabla 5. Cambio en la concentración de colesterol total antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC. | | | | | | | | |
|---|----------|----------|------------------|--------|----------|----------|------------------|-------|
| | DBGS+PD | | Cambio mg/dl (%) | p | DBGS+P | | Cambio mg/dl (%) | p |
| | Basal | Final | | | Basal | Final | | |
| Sobrepeso | 239±14.9 | 205±29.4 | 34.3 (14.2%) | <0.001 | 238±25.6 | 217±36.5 | 20.3 (8.5%) | 0.003 |
| Obesidad | 242±22.7 | 195±36 | 47.3 (19.5%) | <0.001 | 232±20.6 | 215±30.5 | 17.4 (7.5%) | 0.02 |

Prueba t para muestras relacionadas; DBGS+PD, dieta baja en grasa mas portafolio dietario; se muestran medias ±DS; DBGS+P dieta baja en grasa mas placebo.

Concentración de Colesterol total a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P por IMC

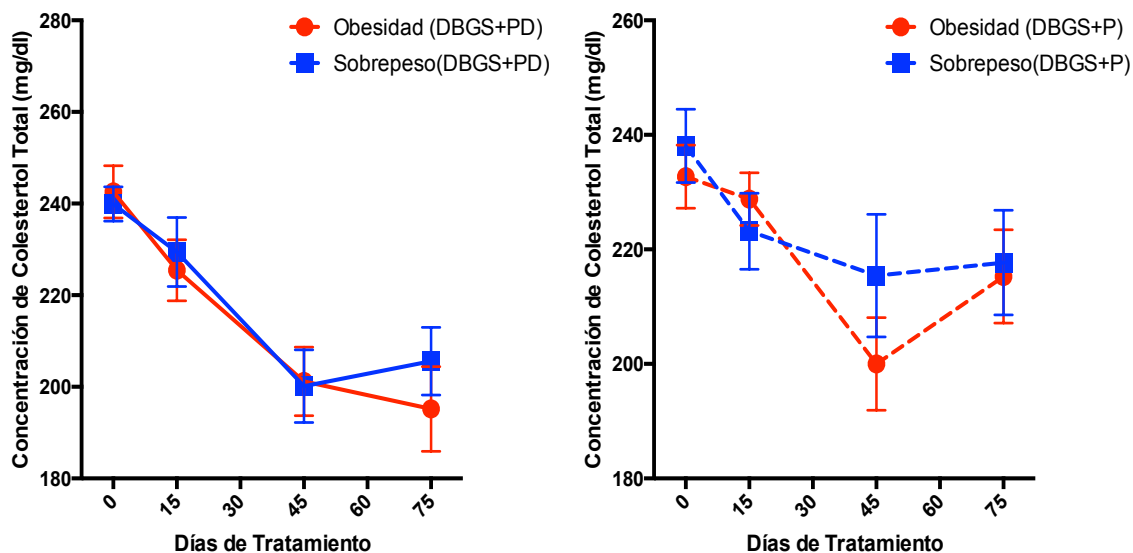


Figura 7. Concentración de colesterol total a lo largo del tratamiento de acuerdo al IMC. ANOVA de medidas repetidas ajustado por sexo y edad; T de student para cada punto. Se muestran medias y error estándar de la media (SEM); DBGS+PD dieta baja en garsa más portafolio dietario; DBGS+P deta baja en grasa más placebo.

La concentración de C-LDL en los pacientes con obesidad y bajo tratamiento con DBGS+PD disminuyó 21.7% (-35.6 mg/dl; $p < 0.001$) después dos meses . A pesar de que la reducción en los pacientes con sobrepeso y tratados con portafolio dietario fue menor que en el grupo de los obesos, se observó una reducción significativa en la concentración de C-LDL de 14.2% (23.8 mg/dl, $p < 0.001$) (Tabla 6) (Figura 8). En los pacientes tratados con DBGS+P no se observó una disminución significativa en la concentración de C-LDL. Lo anterior nos indica que son los pacientes con mayor grado de obesidad responden mejor al tratamiento con DBGS+PD.

| Tabla 6. Cambio en la concentración de C-LDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC. | | | | | | | | |
|---|--------------|--------------|------------------|------------------|--------------|--------------|------------------|----|
| | DBGS+PD | | Cambio mg/dl (%) | p | DBGS+P | | Cambio mg/dl (%) | p |
| | Basal | Final | | | Basal | Final | | |
| Sobrepeso | 168± 11.8 | 144± 22.2 | -23.8 (14.2) | <0.001 | 164± 19.3 | 151± 30.6 | -13.06 (7.9) | ns |
| Obesidad | 164± 24 | 128± 23.6 | -35.6 (21.7) | <0.001 | 151± 17.9 | 150± 28.7 | -0.8 (0.5) | ns |

Prueba t para muestras relacionadas; DBGS+PD, dieta baja en grasa mas portafolio dietario; se muestran medias ±DS; DBGS+P dieta baja en grasa mas placebo.

Concentración de C-LDL a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC

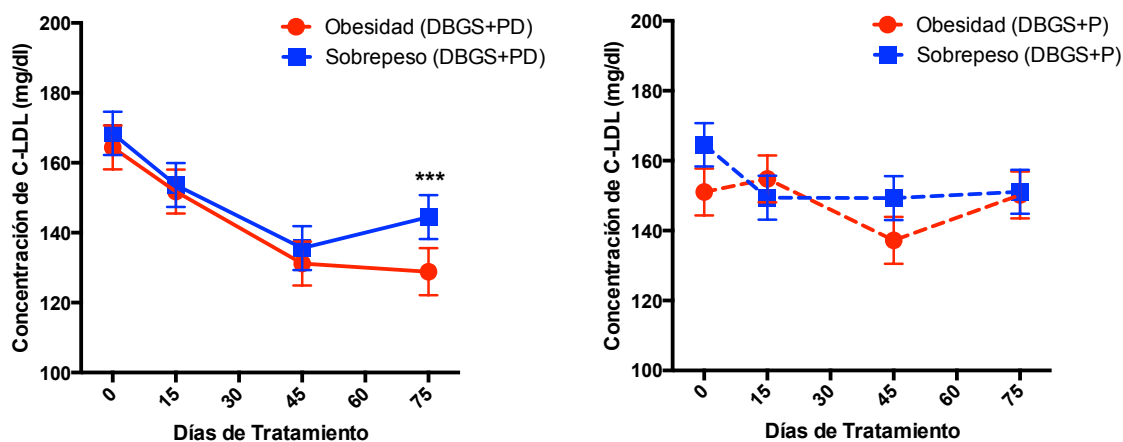


Figura 8. Concentración de C-LDL a lo largo del tratamiento de acuerdo al IMC . ANOVA de medidas repetidas ajustado por sexo y edad; T de student para cada punto. Se muestran medias y error estándar de la media (SEM); DBGS+PD dieta baja en grasa más portafolio dietario; DBGS+P dieta baja en grasa más placebo. *** $p < 0.001$

18.3.2 Análisis de la concentración de Triglicéridos en suero

La concentración de triglicéridos en los pacientes que consumieron el tratamiento con DBGS+PD disminuyó 29 mg/dl (15.9%), mientras que los pacientes que consumieron la DBGS+P disminuyeron 16mg/dl (9.6%), sin embargo la diferencia entre los dos grupos no fue significativa (Tabla 4). Al realizar el análisis de los datos tomando en cuenta el IMC, no se observaron diferencias significativas en la concentración de triglicéridos antes y después del tratamiento con DBGS+PD en

pacientes con obesidad ni con sobrepeso ni tampoco en aquellos tratados con DBGS+P (Figura 9) (Tabla 7).

| Tabla 7. Cambio en la concentración de triglicéridos antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC. | | | | | | | | |
|---|--------------|--------------|------------------|----|------------|------------|------------------|----|
| | DBGS+PD | | Cambio mg/dl (%) | p | DBGS+P | | Cambio mg/dl (%) | p |
| | Basal | Final | | | Basal | Final | | |
| Sobrepeso | 173± 55.9 | 150± 62.5 | -22.6 (13) | ns | 153± 55 | 155± 58 | 2.4 (1.5) | ns |
| Obesidad | 191± 74 | 156± 89 | -34.1 (17.8) | ns | 180± 69 | 143± 67 | -37 (20.5) | ns |

Prueba t para muestras relacionadas; DBGS+PD, dieta baja en grasa mas portafolio dietario; se muestran medias ±DS; DBGS+P dieta baja en grasa mas placebo.

Concentración de Triglicéridos a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC

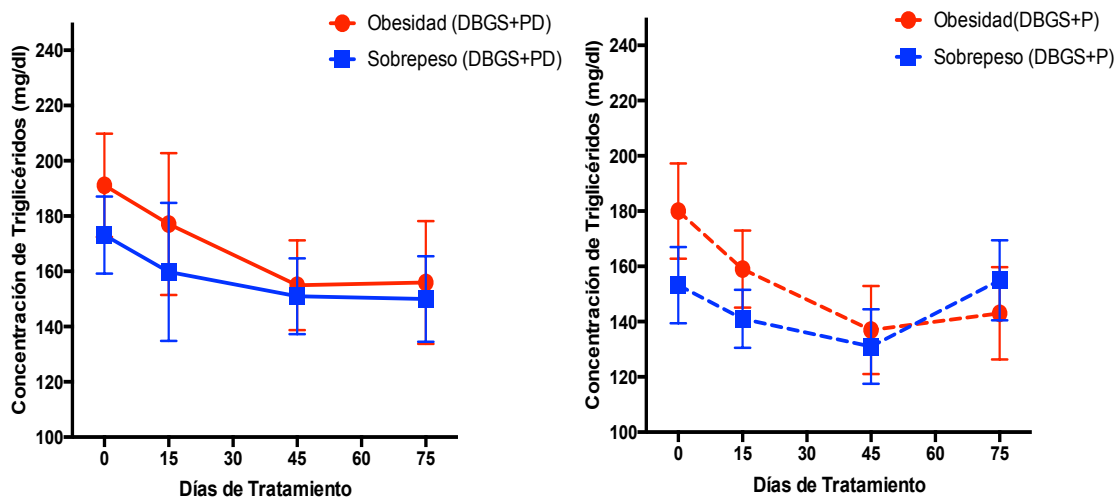


Figura 9. Concentración de triglicéridos a lo largo del tratamiento de acuerdo al IMC. ANOVA de medidas repetidas ajustado por sexo y edad; T de student para cada punto. Se muestran medias y error estándar de la media (SEM); DBGS+PD dieta baja en grasa más portafolio dietario; DBGS+P dieta baja en grasa más placebo.

18.3.3 Análisis de la concentración de glucosa en suero.

La concentración de la glucosa no fue diferente entre los pacientes con hipercolesterolemia tratados con DBGS+PD y DBGS+P (Tabla 4). Al realizar el análisis de acuerdo al IMC observamos que únicamente los pacientes con obesidad y tratados con DBGS+PD disminuyeron la concentración de glucosa 6.05 mg/dl (6.5%, $p=0.01$). Los pacientes con sobrepeso y obesidad tratados con DBGS+P no tuvieron cambios significativos en la glucemia después de 75 días de tratamiento (Tabla 8) (Figura 10).

| Tabla 8. Cambio en la concentración de glucosa antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC. | | | | | | | | |
|---|----------|-----------|------------------|-------------|---------|---------|------------------|----|
| | DBGS+PD | | Cambio mg/dl (%) | p | DBGS+P | | Cambio mg/dl (%) | p |
| | Basal | Final | | | Basal | Final | | |
| Sobrepeso | 90.6±7.9 | 92.8±13.4 | 2.2 (2.4) | ns | 89.3±8 | 85.5±10 | -3.8 (4.2) | ns |
| Obesidad | 91.8±9.1 | 85.7±9.7 | -6.05 (6.5) | 0.01 | 90±12.2 | 88±2.1 | -2.5 (2.7) | ns |

Prueba t para muestras relacionadas; DBGS+PD, dieta baja en grasa mas portafolio dietario; se muestran medias ±DS; DBGS+P dieta baja en grasa mas placebo.

Concentración de Glucosa a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC

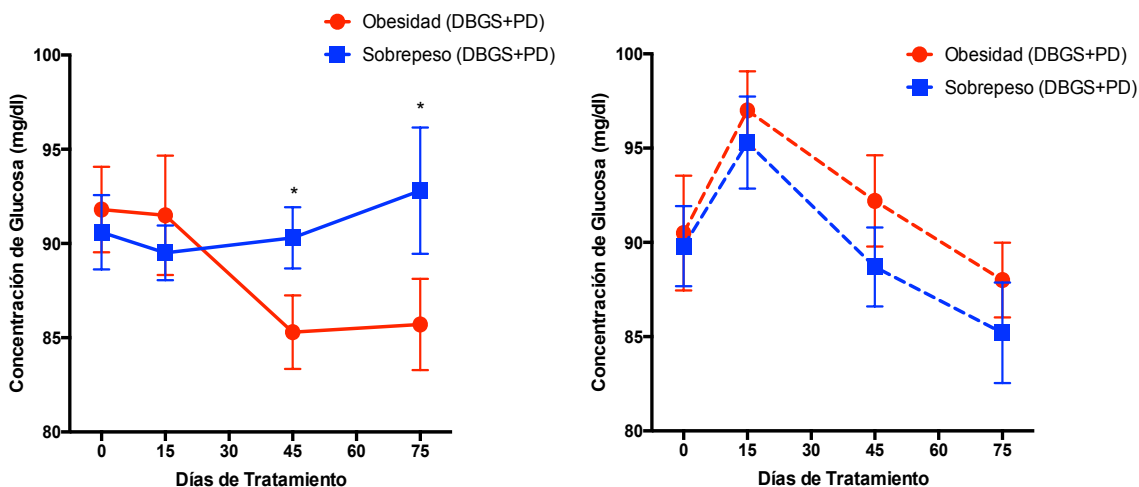


Figura 10. Concentración de glucosa de acuerdo al IMC y por tipo de tratamiento. ANOVA de medidas repetidas ajustado por sexo y edad; T de student para muestras independientes para cada punto. Se muestran medias y error estándar de la media (SEM); DBGS+PD dieta baja en grasa más portafolio dietario; DBGS+P dieta baja en grasa más placebo.

18.3.4 Análisis de la concentración de C-HDL

La concentración de C-HDL no fue diferente a lo largo del tratamiento entre ambos grupos de tratamiento (DBGS+PD y DBGS+P) (Tabla 4). Lo anterior puede atribuirse a que los pacientes incluidos en este estudio tenían una concentración inicial de C-HDL dentro de los niveles recomendables (Tabla 3). En el análisis de la concentración de C-HDL a lo largo del tratamiento de acuerdo al IMC, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con obesidad y con sobrepeso tratados con DBGS+PD ni con DBGS+P (Tabla 9) (Figura 10).

Interesantemente, los sujetos con obesidad presentan concentraciones mas bajas de C-HDL que los sujetos con sobrepeso.

| Tabla 9. Cambio en la concentración de C-HDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC. | | | | | | | | |
|--|---------------|---------------|------------------|-------------|-------------|---------------|------------------|----|
| | DBGS+PD | | Cambio mg/dl (%) | p | DBGS+P | | Cambio mg/dl (%) | p |
| | Basal | Final | | | Basal | Final | | |
| Sobrepeso | 51.9± 11.1 | 50.1± 12.3 | -1.83 (3.5) | ns | 54.7± 14 | 54.8± 14 | 0.81 (1.4) | ns |
| Obesidad | 47.5± 8.8 | 44.1± 10.1 | -3.3 (6.9) | 0.01 | 49± 8.2 | 51.6± 11.1 | 2.5 (5.1) | ns |

Prueba t para muestras relacionadas; DBGS+PD, dieta baja en grasa mas portafolio dietario; se muestran medias ±DS; DBGS+P dieta baja en grasa mas placebo.

Concentración de C-HDL a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P de acuerdo al IMC

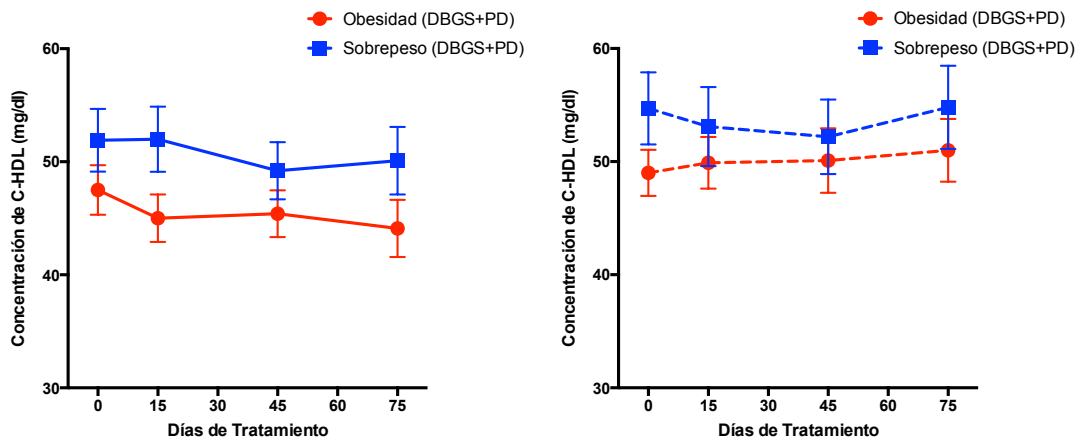


Figura 11. Concentración de C-HDL a lo largo del tratamiento de acuerdo al IMC. ANOVA de medidas repetidas ajustado por sexo y edad; T de student para muestras independientes para cada punto; medias y error estandar de la media (SEM); DBGS+PD dieta baja en grasa más portafolio dietario; DBGS+P dieta baja en grasa más placebo.

18.4 Distribución de las subclases de lipoproteínas por RMN

18.4.1 Análisis de la distribución de las P-VLDL

Las P-VLDL son las principales transportadoras de los triglicéridos hepáticos. Su degradación a lo largo del sistema vascular por acción de la LPL produce partículas de menor tamaño denominadas P-LDL. Después de 60 días de tratamiento con DBGS+PD no observamos cambios significativos en la concentración de ninguna de las subclases de las P-VLDL (Figura 12) (Tabla 10) sin embargo, resulta interesante que la concentración de las partículas totales, de gran tamaño y mediano tamaño incrementaron después del tratamiento con DBGS+PD 5.2 nmol/L, 1.9 nmol/L y 6.4 nmol/L respectivamente (Tabla 10). Lo anterior podría atribuirse a una mayor movilización de triglicéridos en el sistema para su oxidación.

| Tabla 10. Cambios en la distribución de las subclases de P-VLDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P | | | | | | | | |
|---|-----------------|--------------|------------------|----|----------------|---------------|------------------|-------------|
| | DBGS+PD n=27 | | Cambio nmol/L | p | DBGS+P n=27 | | Cambio nmol/L | p |
| P-VLDL Totales (nmol/L) | 62.6± 4.1 | 67.8± 3.9 | 5.2 | ns | 55.8± 4.3 | 52.5± 4.4 | -3.2 | ns |
| P-VLDL Gran Tamaño (nmol/L) | 5.38± 3.66 | 7.3± 6.05 | 1.9 | ns | 7.8± 1.1 | 5.55± 0.75 | -2.1 | 0.01 |
| P-VLDL Mediano Tamaño (nmol/L) | 20.7± 2.99 | 27.1± 2.9 | 6.4 | ns | 24.5± 2.5 | 21.8± 2.4 | -2.6 | ns |
| P-VLDL Pequeño Tamaño (nmol/L) | 36.5± 2.3 | 33.5± 2.2 | -3.02 | ns | 23.4± 2.6 | 25.2± 2.4 | 1.77 | ns |
| T de Student para muestras relacionadas. Se muestran medias y error estándar de la media (SEM); DBGS+PD dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario, DBGS+P dieta baja en grasa más placebo. | | | | | | | | |

Distribución de las P-VLDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P

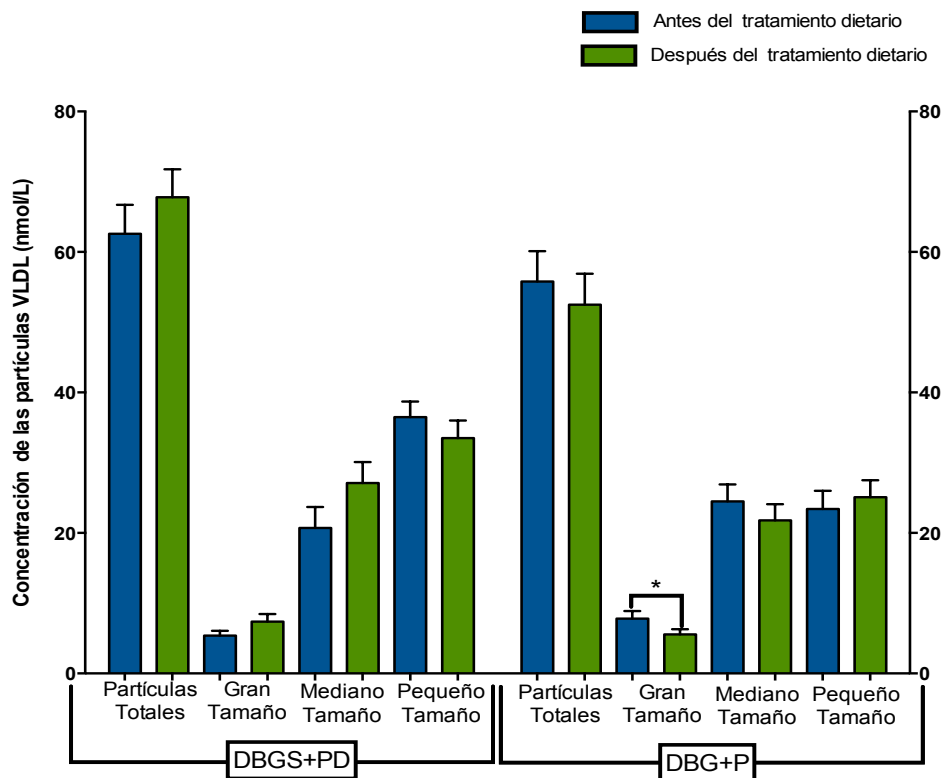


Figura 12. Cambio en la distribución de las P-VLDL a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P. T de student para muestras relacionadas; se muestran medias y errores estándar de la media (SEM). DBGS+PD, dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario;DBGS+P, dieta baja en grasa saturada más placebo.

18.4.2 Análisis de la distribución de las P-LDL

Como ya se ha mencionado con anterioridad, las P-LDL son las principales causantes de la formación del ateroma en la íntima arterial por lo tanto una disminución de las P-LDL de menor tamaño podría disminuir la aterogénesis en el paciente.

Después del tratamiento con DBGS+PD por 60 días, observamos una disminución significativa en la concentración de P-LDL de pequeño tamaño (120 nmol/L) acompañado de un incremento en la concentración de P-LDL de gran tamaño (123.2 nmol/L) (Tabla 11) (Figura 13). En el grupo bajo tratamiento con DBGS+P no se observaron cambios significativos en la concentración de las distintas subclases de P-LDL sin embargo, se observó una disminución de 65 nmol/L en las P-LDL de pequeño tamaño lo que sugiere que el tratamiento dietario mediante la redistribución de macronutrientos propicia un ambiente menos aterogénico.

| Tabla 11. Cambios en la distribución de las subclases de P-LDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P | | | | | | | | |
|---|-----------------|---------------|------------------|--------------|----------------|---------------|------------------|----|
| | DBGS+PD n=27 | | Cambio nmol/L | p | DBGS+P n=27 | | Cambio nmol/L | p |
| P-LDL Totales (nmol/L) | 1269± 53.9 | 1230± 51.1 | -39.4 | ns | 1386± 46.6 | 1392± 61.4 | 5.6 | ns |
| P-LDL Gran Tamaño (nmol/L) | 292± 35.8 | 415± 40.5 | 123.2 | 0.001 | 487± 42.7 | 553± 41.4 | 66.03 | ns |
| P-LDL Mediano Tamaño (nmol/L) | 194±19.4 | 152±18.5 | -42.8 | 0.05 | 145±15.7 | 150±25 | 4.9 | ns |
| P-LDL Pequeño Tamaño (nmol/L) | 782±53.9 | 662±54.9 | -120 | 0.05 | 753±62 | 688±68 | -65.4 | ns |
| t de Student para muestras relacionadas. Se muestran medias y error estándar de la media (SEM); DBGS+PD dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario, DBGS+P dieta baja en grasa más placebo. | | | | | | | | |

Distribución de las P-LDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P

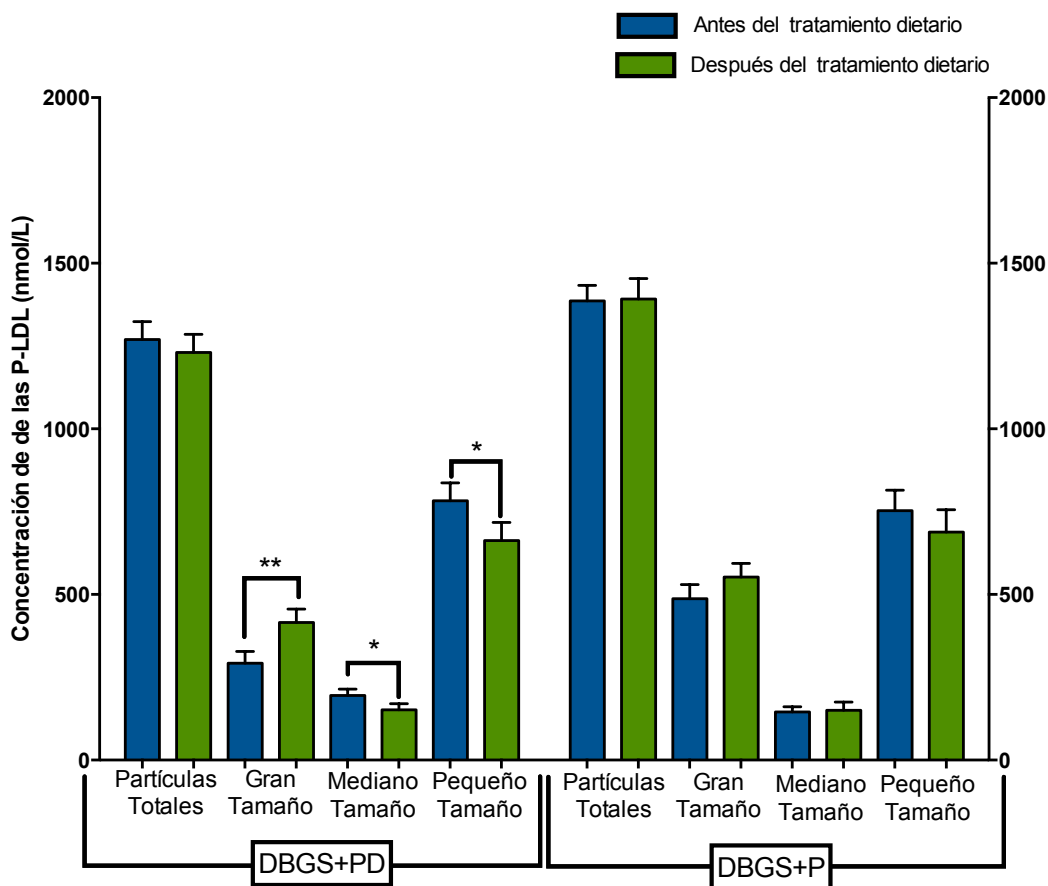


Figura 13. Cambio en la distribución de las P-LDL a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P. T de student para muestras relacionadas; se muestran medias y errores estándar de la media (SEM). DBGS+PD, dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario; DBGS+P, dieta baja en grasa saturada más placebo.

18.4.3 Análisis de la distribución de las P-HDL

Las P-HDL son las encargadas de realizar el transporte reverso del colesterol a través de su interacción con distintas enzimas como LCAT y los transportadores reversos de colesterol como el ABCA1 y ABGCG. Las P-HDL de gran tamaño son partículas maduras que tienen un mayor contenido en lípidos por lo que una mayor

concentración en estas partículas indica la presencia de un transporte reverso de colesterol más eficiente. Después del tratamiento con DBGS+PD los pacientes presentaron un incremento significativo en la concentración de P-HDL de gran tamaño y mediano tamaño de 0.66 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$) y 4.4 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.01$) respectivamente (Tabla 12) (Figura 14). Así mismo se observó una disminución de 3.8 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.01$) en las P-HDL de pequeño tamaño en el grupo tratado con DPGS+PD. En contraste con lo observado con el grupo tratado con los alimentos funcionales, el grupo tratado con DBGS+P no presentó cambios en ninguna de las subclases de las P-HDL lo que nos indica, que los alimentos contenidos en el portafolio dietario promueven la maduración de la P-HDL produciendo un perfil lipoproteico menos aterogénico.

| Tabla 12. Cambios en la distribución de las subclases de P-HDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P | | | | | | | | |
|--|-----------------|---------------|-----------------------------|-----------------|----------------|---------------|-----------------------------|----|
| | DBGS+PD n=27 | | Cambio $\mu\text{mol/L}$ | p | DBGS+P n=27 | | Cambio $\mu\text{mol/L}$ | p |
| P-HDL Totales ($\mu\text{mol/L}$) | 31.6± 1.05 | 32.6± 0.77 | 0.98 | ns | 33.1± 0.84 | 34± 0.8 | 0.8 | ns |
| P-HDL gran Tamaño ($\mu\text{mol/L}$) | 4.3± 0.37 | 4.9± 0.36 | 0.66 | <0.01 | 4.6± 0.58 | 5.9± 0.65 | 0.28 | ns |
| P-HDL Mediano Tamaño ($\mu\text{mol/L}$) | 9.3± 0.86 | 13.7± 0.87 | 4.4 | <0.01 | 12± 1.1 | 12.1± 1.06 | 0.09 | ns |
| P-HDL Pequeño Tamaño ($\mu\text{mol/L}$) | 18± 0.7 | 14± 0.9 | -3.8 | <0.01 | 15.3± 0.88 | 15.9± 1.1 | 0.51 | ns |
| T de Student para muestras relacionadas. Se presentan medias y error estándar de la media (SEM); DBGS+PD dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario, DBGS+P dieta baja en grasa más placebo. | | | | | | | | |

Distribución de las P-HDL antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P

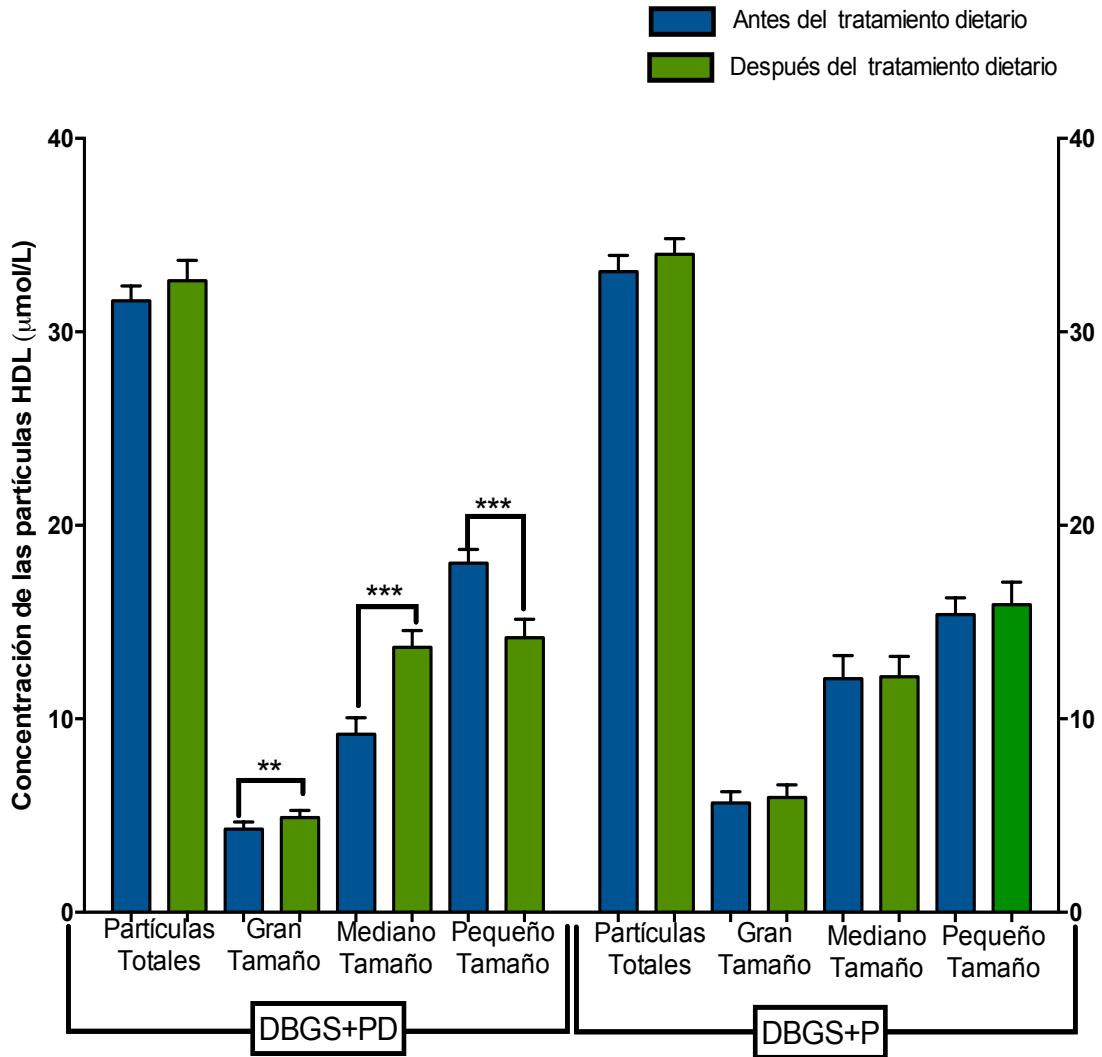


Figura 14. Cambio en la distribución de las P-HDL a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P. T de student para muestras relacionadas; se muestran medias y errores estándar de la media (SEM). DBGS+PD, dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario; DBGS+P, dieta baja en grasa saturada más placebo.

18.4.4 Análisis del cambio del diámetro de las diferentes partículas lipoproteicas y concentración de lípidos por RMN.

El cambio en el diámetro de las partículas lipoproteicas puede indicar el cambio en la distribución de las subclases ya que a mayor prevalencia de partículas de gran tamaño, la media del diámetro de las distintas subclases de lipoproteínas será mayor. En los pacientes tratados con DPS+PD no se observaron cambios significativos en el diámetro de las partículas lipoproteicas. En los pacientes tratados con DBPGS+P tampoco se observaron cambios (Tabla 13) (Figura 15).

En el análisis de la concentración de lípidos por RMN, se observó que la concentración de triglicéridos séricos así como la concentración de triglicéridos en quilomicrones y P-VLDL en el grupo tratado con DBGS+P disminuyeron 20.4 mg/dl ($p=0.01$) y 21.5 mg/dl ($p=0.01$) respectivamente (Tabla 14) (Figura 11).

En el grupo tratado con DBGS+PD no se observaron cambios significativos en la concentración de lípidos medidos por RMN sin embargo, observamos un incremento en la concentración de triglicéridos de quilomicrones y P-VLDL. Tomando en cuenta lo observado en el cambio de la concentración de las P-VLDL de gran y mediano tamaño en los pacientes tratados con DBGS+PD (Tabla 10) y los resultados observados en la concentración de lípidos determinado por RMN, se podría sugerir que existe un incremento en la oxidación de lípidos.

| Tabla 13. Cambios en el diámetro de las partículas lipoproteicas antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P | | | | | | | | |
|---|-----------------|---------------|-----------------------------|----|----------------|---------------|-----------------------------|-------------|
| | DBGS+PD n=27 | | Cambio $\mu\text{mol/L}$ | p | DBGS+P n=27 | | Cambio $\mu\text{mol/L}$ | p |
| Diámetro P-VLDL (nm) | 50.5± 1 | 52.1± 1.7 | 1.58 | ns | 55± 1.5 | 51.6± 1.2 | -3.4 | 0.01 |
| Diámetro P-LDL (nm) | 20.5± 0.10 | 20.8± 0.11 | 0.22 | ns | 20.7± 0.12 | 20.9± 0.12 | 0.15 | ns |
| Diámetro P-HDL (nm) | 9.09± 0.06 | 9.04± 0.45 | -0.04 | ns | 9.08± 0.07 | 9.1± 0.1 | 0.22 | ns |

T de Student para muestras relacionadas. Se muestran medias y error estándar de la media (SEM); DBGS+PD dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario, DBGS+P dieta baja en grasa más placebo.

Diámetro de las distintas partículas lipoproteicas antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P

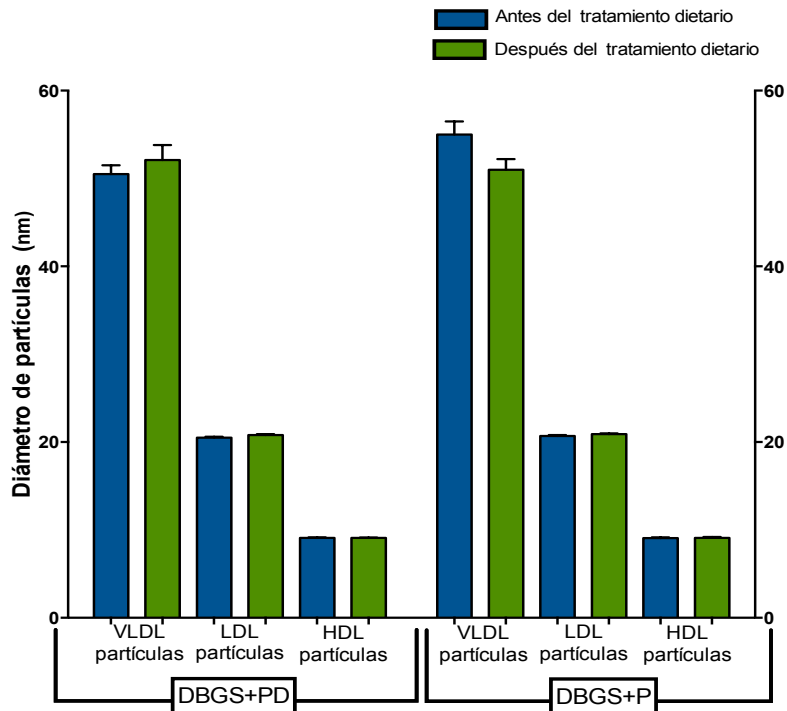


Figura 15. Cambio en diámetro de la partículas lipoproteicas a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P. T de student para muestras relacionadas; se muestran medias y errores estándar de la media (SEM). DBGS+PD, dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario; DBGS+P, dieta baja en grasa saturada más placebo.

| Tabla 14. Cambios en la concentración de lípidos por RMN antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P | | | | | | | | |
|---|-----------------|--------------|------------------|----|----------------|--------------|------------------|-------------|
| | DBGS+PD n=27 | | Cambio μmol/L | p | DBGS+P n=27 | | Cambio μmol/L | p |
| Triglicéridos (mg/dl) | 135± 8.9 | 154± 12 | 18.7 | ns | 151± 10 | 130± 7.9 | -20.4 | 0.01 |
| Triglicéridos en quilomicrones y P-VLDL | 97± 8.3 | 116± 12 | 19.6 | ns | 110± 11 | 89±8. 1 | -21.5 | 0.01 |
| C-HDL | 45.2± 1.6 | 26.6± 1.6 | 1.44 | ns | 49.9± 2 | 50.3± 2.2 | 0.37 | ns |

T de Student para muestras relacionadas. Se muestran medias y error estándar de la media (SEM); DBGS+PD dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario, DBGS+P dieta baja en grasa más placebo.

Concentración de lípidos determinados por RMN antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P

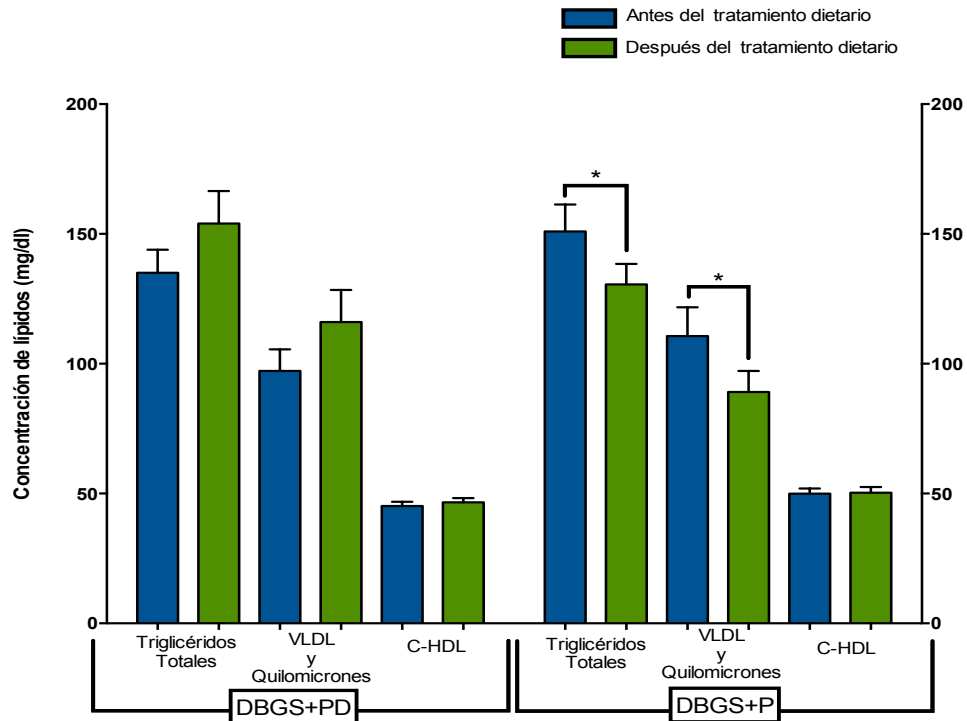


Figura 16. Cambio en la concentración de lípidos determinados por RMN a lo largo del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P. T de student para muestras relacionadas; se muestran medias y errores estándar de la media (SEM). DBGS+PD, dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario; DBGS+P, dieta baja en grasa saturada más placebo.

18.5 Análisis de la concentración de apolipoproteínas A y B

La concentración plasmática de apolipoproteína B en el grupo tratado con DBGS+PD disminuyó de manera significativa (-16 mg/dl; $p=0.03$) mientras que en el grupo tratado con DBGS+P la concentración plasmática de la apolipoproteína B incrementó 14 mg/dl ($p=0.002$). La ApoB tiene una relación directamente proporcional con las lipoproteínas de baja densidad por lo cual, el cambio observado en su concentración después de 60 días de tratamiento con DBGS+PD concuerda con la disminución de la concentración de C-LDL antes mencionada (Tabla 4).

Por otro lado la concentración de apolipoproteína A se mantuvo constante durante el tratamiento en ambos grupos lo que va en acuerdo con lo observado en la concentración de C-HDL (Tabla 4).

| Tabla 15. Concentración de Apolipoproteínas antes y después del tratamiento con DBGS+PD y DBGS+P | | | | | | | |
|---|-----------------------|--------|------|---------------------|--------|-------|---|
| | DBGSPD <i>n=32</i> | | | DBGS <i>n=30</i> | | | p de interacción Tiempo X Tratamiento ¹ |
| | Basal | Final | p | Basal | Final | p | |
| Apo A (mg/dl) | 135±16 | 127±19 | .009 | 117±11.5 | 118±20 | ns | 0.001 |
| Apo B (mg/dl) | 120±31 | 104±29 | 0.03 | 133±27 | 147±27 | 0.002 | 0.001 |

¹Análisis Univariado ajustado por índice de masa corporal, edad, C-LDL.
²Prueba T para muestras relacionadas .
 DBGS+PD, dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario; DBGS+P dieta baja en grasa saturada más placebo.

18.6 Análisis de índices aterogénicos y proporción de pacientes que alcanzaron la concentración de C-LDL meta.

Los índices de riesgo cardiovascular CT/HDL, LDL/HDL, ApoB/ApoA se analizaron por sexo y por grupo de tratamiento ya que los puntos de corte son distintos entre ambos sexos.

En el grupo de mujeres tratadas con portafolio dietario, los índices CT/HDL, LDL/HDL, ApoB/ApoA disminuyeron de manera significativa (p=0.001; p=0.001;p=0.02) mientras que las mujeres tratadas con placebo únicamente presentaron una disminución en el índice aterogénico de CT/HDL (p=0.01). En el grupo de voluntarios masculinos, observamos una disminución significativa en ambos grupos de tratamiento en el índice aterogénico CT/HDL (p=0.01; p=0.01) (Tabla 16).

| Tabla 16. Cambio en Índices aterogénicos por sexo y grupo de tratamiento | | | | | | |
|---|---------------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------------|-------------|
| | Portafolio Dietario | | p | Placebo | | p |
| | Basal | Final | | Basal | Final | |
| Mujeres | | | | | | |
| CT/HDL | 4.98 (4.3-5.6) | 4.49 (3.7-5.08) | .001 | 4.4 (4.01-4.8) | 3.8 (3.4-4.6) | 0.01 |
| LDL/HDL | 3.47 (2.7-4.09) | 3.05 (2.3-3.4) | .001 | 3.07 (2.5-3.39) | 2.6 (2.4-3.2) | ns |
| ApoB/ApoA | 0.9 (0.78-1.12) | 0.77 (0.58-1.11) | 0.02 | 1.2 (1.01-1.27) | 1.3 (1.17-1.6) | ns |
| Hombres | | | | | | |
| CT/HDL | 4.4 (4.01-4.8) | 3.81 (3.4-4.6) | 0.01 | 5.6 (4.2-6.5) | 5.3 (3.3-5.7) | 0.01 |
| LDL/HDL | 3.07 (2.54-3.39) | 2.66 (2.4-3.2) | ns | 3.1 (2.6-4.1) | 3.5 (2.1-4.1) | ns |
| ApoB/ApoA | 0.82 (0.61-0.99) | 0.7 (0.61-0.76) | ns | 0.96 (0.83-1.38) | 1.08 (1-1.46) | ns |

*Prueba de Wilcoxon; los resultados se presentan como medianas y percentilas.

Finalmente se evaluó el número de pacientes de ambos tratamientos que lograron llegar a la concentración de C-LDL meta establecida (<160 mg/dl) de acuerdo a los lineamientos de NCEP ATPIII. Del total de pacientes tratados con portafolio dietario (n=32) 68.8% iniciaron el tratamiento con una concentración por arriba de 160 mg/dl después de 2.5 meses de tratamiento únicamente 21.9% (n=7) continuaron con concentraciones por arriba de la meta ($p<0.001$). En el grupo placebo no se observaron diferencias significativas en el número de pacientes después del tratamiento (Figura 17).

Número de pacientes por tratamiento que alcanzaron la concentración de C-LDL meta establecida de acuerdo al Panel de Tratamiento para el Adulto III

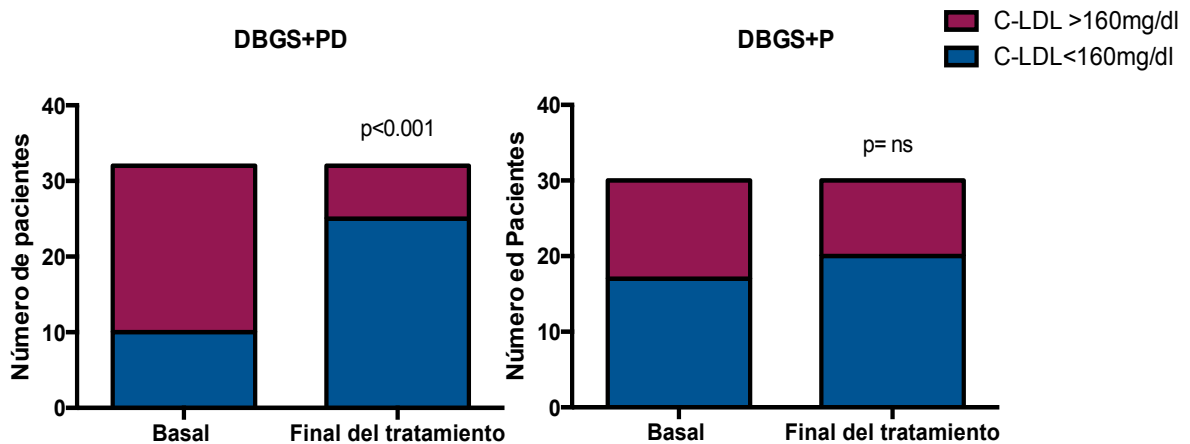


Figura 17. Número de pacientes por tratamiento que alcanzaron la concentración de C-LDL de primera intención de tratamiento de acuerdo a los lineamientos establecidos en NCEP ATPIII; Análisis realizado con χ^2 por grupo de tratamiento. DBGS+PD, dieta baja en grasa saturada más portafolio dietario; DBGS+P dieta baja en grasa saturada más placebo.

19. Discusión

La hipercolesterolemia en nuestro país ha alcanzado cifras alarmantes. Actualmente existen más de 30 millones de mexicanos con este desorden metabólico el cual desencadena enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, infartos, eventos cerebrovasculares etc. El tratamiento para esta condición inicia con modificaciones en el estilo de vida así como con tratamiento dietario basado principalmente en los lineamientos establecidos por el ATPIII, en el cual se recomienda la reducción de la ingesta de grasas saturadas (<7% del total de energía proveniente de lípidos), colesterol dietario (<200 mg/día) así como el incremento de fibra dietaria 25 g /día y ácidos grasos poliinsaturados (hasta 10% del total de energía proveniente de lípidos). Las recomendaciones dietarias en la actualidad se basan principalmente en la redistribución de macronutrientos. Estas recomendaciones son formuladas a través de lo encontrado en estudios epidemiológicos lo cual a pesar de ser efectivo no toma en cuenta las características específicas del individuo ni las propiedades funcionales de los alimentos.

Con el surgimiento de la nutrigenómica y la nutrigenética el desarrollo de nuevas estrategias basadas en las propiedades funcionales de los alimentos permite la elaboración de portafolios dietarios específicos para enfermedades específicas.

En este estudio utilizamos un portafolio dietario compuesto por proteína de soya, avena, chíá, inulina y nopal junto con una dieta baja en grasa saturada como tratamiento para pacientes con hipercolesterolemia moderada y comparamos su efecto con un tratamiento dietario “convencional” bajo en grasa saturada. Durante

la primera etapa de tratamiento utilizando una dieta baja en grasa saturada durante 15 días previos a la aleatorización de los pacientes, observamos una disminución en las concentraciones de colesterol total de 4.6% y de C-LDL de 5.5%. La reducción de colesterol total en el grupo DBGS+PD fue 17.01% y de C-LDL de 17.6% al final del tratamiento, esto nos indica que la contribución del portafolio dietario fue de 12.4% en la reducción de CT y 12.1% en la reducción de C-LDL. Con lo anterior podemos afirmar que la presencia de diferentes alimentos funcionales contribuye significativamente a la reducción del colesterol total.

Los alimentos funcionales elegidos en el diseño de nuestro portafolio dietario le atribuyen un mecanismo de acción particular además de muchas cualidades. El portafolio dietario tiene un bajo índice glucémico ya que tiene un aporte de hidratos de carbono y de azúcares simples muy bajo además de tener un aporte de fibra total suficiente para cubrir la ingesta diaria recomendada (IDR) por el NCEP con la ingesta adecuada de los alimentos funcionales.

La proteína de soya ha sido ampliamente estudiada por sus beneficios a la salud. La proteína de soya contribuye al control metabólico de los pacientes incluidos en este estudio a través de su efecto antihiperinsulinémico y a través de su capacidad de regular a la alta al factor de transcripción SREBP2 y LXR α lo que produce una disminución en la concentración de sérica del colesterol total y C-LDL. Su efecto antihiperinsulinémico postprandial produce una disminución en la actividad del factor de transcripción SREBP1 disminuyendo así la expresión de genes lipogénicos y por lo tanto la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)³¹. Por otro lado mediante la activación del receptor hepático X

α (LXR α) se incrementa la producción de ácidos biliares depurando así una mayor cantidad de colesterol del sistema ⁵⁹ (Figura 18). En estudios en los que se utiliza proteína de soya para el control de la dislipidemia se ha observado una disminución de C-LDL entre 3-12.5% ⁶⁰. Del total de la diferencia de reducción de colesterol total y C-LDL entre grupos, atribuimos 5 -10% de la reducción de C-LDL y colesterol total al mecanismo de acción de la soya.

El nopal fue elegido para formar parte del portafolio dietario por ser un alimento rico en antioxidantes como kamferol, quercetina, isorhamnetina, vitamina C y beta carotenos y por ser una buena fuente de fibra soluble e insoluble. Además de sus propiedades funcionales entre las cuales su efecto antihiperoglucémico es el más estudiado, el nopal es un producto endémico y de consumo popular en la población mexicana. El nopal contribuye al control de la dislipidemia en los sujetos en este estudio a través de su efecto antihiperinsulinémico postprandial el cual disminuye la lipogénesis a través de la regulación a la baja de SREBP1 ⁶¹ (Figura 18). En estudios en los que se ha evaluado el efecto del nopal en la dislipidemia se ha encontrado entre un 5-10% de reducción de C-LDL ^{36,62,63}. Nosotros atribuimos al consumo del nopal en el portafolio dietario 5% de la diferencia de reducción en C-LDL y CT entre nuestros grupos de tratamiento.

El efecto de la fibra, especialmente de aquella proveniente de la avena ha sido ampliamente estudiado a lo largo del tiempo. El mecanismo de acción que se le atribuye a la avena, se basa principalmente en su capacidad de formar micelas alrededor de ácidos biliares y grasas provenientes de la dieta disminuyendo entonces su absorción por los enterocitos. En 1963 de Groot, et al ⁶⁴ fueron los

primeros en demostrar que el consumo diario de 140 g de avena disminuía la concentración de colesterol total hasta un 11% en sujetos masculinos ⁶⁴. Hoy en día sabemos que son los β -glucanos contenidos en la avena los que le atribuyen su capacidad funcional. En el meta análisis realizado por Othman, et al ¹³ se encontró que el consumo de 3 g de β -glucanos puede disminuir la concentración plasmática de C-LDL entre 5-10% en sujetos con hipercolesterolemia. Así mismo el consumo de avena se ha asociado con una disminución de entre el 5% de colesterol total y 7% de colesterol LDL ¹³. El contenido de avena del portafolio dietario aporta aproximadamente 1 g de β -glucanos además de la fibra dietaria contenida en el tratamiento (16.89 g). La avena y la fibra contenida en el portafolio dietario puede contribuir hasta un 20% en la reducción de lípidos séricos observados en el grupo tratado con portafolio dietario (Figura 18).

Dentro de los beneficios del portafolio dietario se encuentra su contenido en ácidos grasos poliinsaturados provenientes de la chía. La chía tiene la particularidad de ser una oleaginosa rica en ácidos grasos omega 3 los cuales han mostrado tener efectos benéficos en la salud en varios estudios. En 100 g del portafolio dietario utilizado en este ensayo clínico, existe un total 2.45 g de ácidos grasos poliinsaturados de los cuales de 19.37% son de tipo omega 3. De acuerdo a lo anterior los pacientes que consumieron el portafolio dietario tuvieron una ingesta de aproximadamente 475 mg de ácidos grasos omega 3. El mecanismo a través del cual los ácidos grasos poliinsaturados contribuyen a la reducción de la hipercolesterolemia en nuestros pacientes es mediante la activación de la lipoproteinlipasa (LPL) la cual promueve la degradación de las lipoproteínas VLDL,

la disminución de ApoC III lo que incrementa la actividad de LPL y la activación de PGC1 β lo cual regula a la baja a SREBP1 contribuyendo a la disminución de la lipogénesis ^{42,65} (Figura 13). En contraste con nuestro estudio, en el realizado por Padro, et al ⁶⁶ encontraron una disminución de colesterol total y C-LDL de 4.2% y 7.3% respectivamente tras el consumo de 375 mg/ día de ácidos grasos omega 3 (contenidos en 250ml de leche). Nosotros atribuimos al consumo de chía un 7% de disminución en la concentración de lípidos séricos.

La inulina es un hidrato de carbono complejo que pertenece a la familia de los fructanos y actúa como un prebiótico. Se encuentra en diferentes alimentos como la alcachofa de Jerusalén, espárragos y cebolla. El mecanismo mediante el cual la inulina contribuye a la disminución de la concentración de colesterol, puede ser a través de su fermentación en la microbiota intestinal lo que produce ácidos grasos de cadena corta. Se ha descrito que el consumo de prebióticos incrementa la formación de propionato en la microbiota lo que disminuye la formación de colesterol hepático por medio de la inhibición de la actividad de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMGCoAr) ^{67,68} (Figura 13). En ensayos clínicos realizados se ha demostrado que el consumo de inulina en diferentes vehículos disminuye entre 5-10% la concentración de C-LDL. Nosotros atribuimos un 5% de la reducción del colesterol total y C-LDL a la ingesta de inulina.

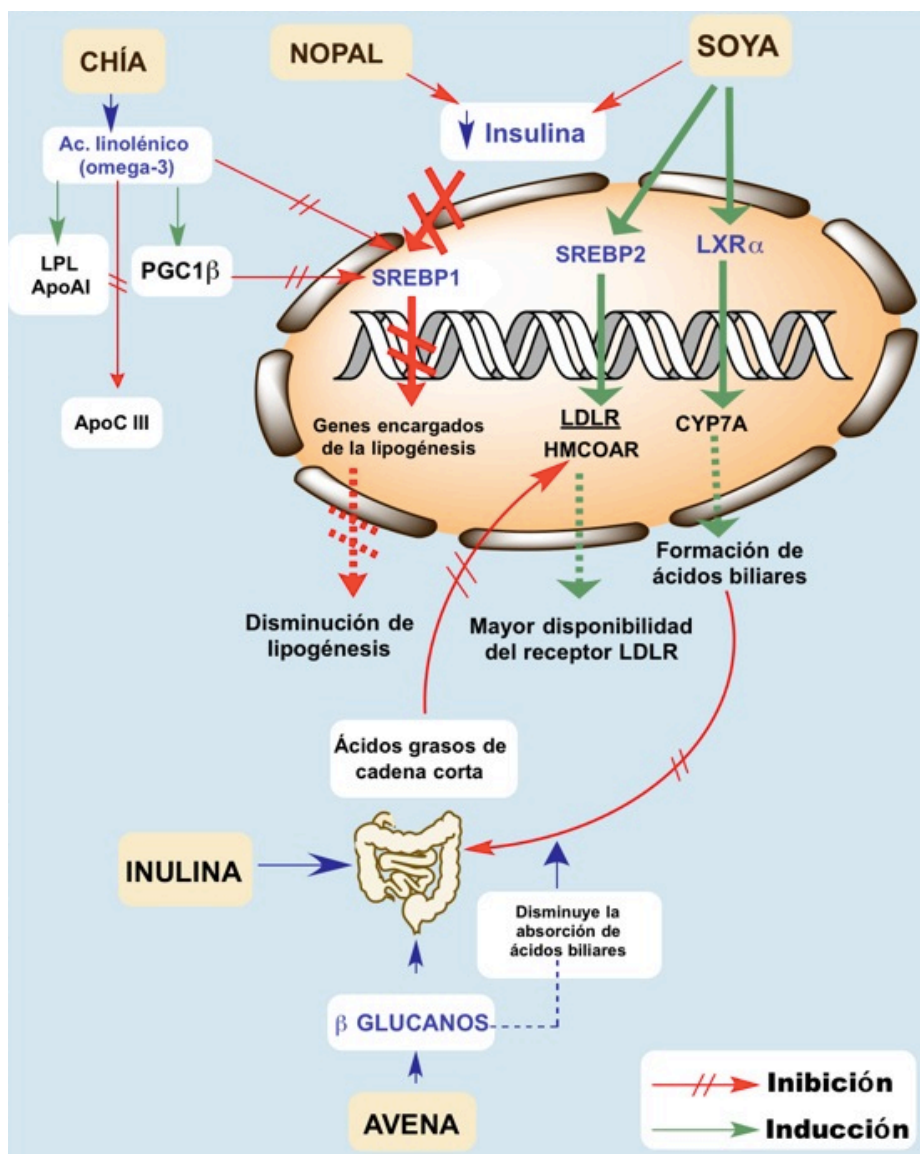


Figura 18. Mecanismo de acción propuesto del portafolio dietario desarrollado en INCMSNZ para el control de la hipercolesterolemia. SREBP1, proteína de unión a los elementos reguladores de esteroides 1; SREBP2, proteína de unión a los elementos reguladores de esteroides 2; LXR α , Receptor X del hígado α ; LDLR, receptor de lipoproteínas LDL; HMGCoAr, hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa; CYP7A, colesterol 7 α hidroxilasa; LPL, lipoproteinlipasa; ApoCIII, apolipoproteína CIII; PGC1 β , Receptor activado por proliferadores de peroxisomas coactivador gamma 1 beta.

El presente estudio es el único realizado en el país en el que se evalúa el efecto de un portafolio dietario en la distribución de las subclases de lipoproteínas. Después de dos meses y medio de tratamiento se logró que el perfil de lipoproteínas cambiara hacia uno menos aterogénico mediante la disminución significativa de partículas de pequeño tamaño. Resultados similares han sido reportados en el estudio realizado por Jerilyn et al, en el que se observó una reducción significativa en el número de P-LDL en un grupo de 107 mujeres menopaúsicas tratadas con proteína de soya e isoflavonas, en comparación con las mujeres tratadas con placebo por 12 semanas ⁶⁹.

Así mismo en trabajo de Mostad et al, se reportó que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados disminuye la concentración de partículas HDL de pequeño tamaño y VLDL de gran tamaño sin embargo no se encontraron cambios en la concentración de partículas de LDL ⁷⁰. De manera interesante nuestros hallazgos coinciden en la disminución de partículas HDL de pequeño tamaño sin embargo la disminución en la concentración de partículas LDL de pequeño tamaño y el incremento de las partículas de gran tamaño es uno de nuestros principales hallazgos. Lo anterior sugiere que el contenido de ácidos grasos omega 3 en nuestro portafolio dietario es el principal factor promotor para la maduración de las partículas HDL hacia partículas más boyantes.

Por otro lado es importante mencionar que el efecto logrado con el tratamiento del portafolio dietario es similar al que se logra con la toma de algunas estatinas las cuales de acuerdo a la dosis prescrita han mostrado disminuir entre 15% y 55% de

C-LDL³. Las estatinas, inhiben a la enzima paso limitante hidroximetil glutaril coenzima a reductasa (HMGCoAr) lo que se traduce a una disminución en la síntesis de colesterol. En comparación con el fármaco, el uso de alimentos funcionales y portafolios dietarios no producen efectos secundarios ni toxicidad a largo plazo lo que hace el uso de estas estrategias un punto clave en el control del paciente con hipercolesterolemia. Gigueux I et al, encontraron una reducción similar de colesterol LDL entre grupos tratados con portafolio dietario (-29.7%) y 20mg/día de lovastatina (35% de reducción). Así mismo no encontraron diferencias significativas en la distribución de las partículas LDL totales ni de ninguna de sus subclases entre de tratamiento⁷¹.

Los porcentajes de reducción de C-LDL y CT observados en este estudio, son similares a aquellos logrados con estatinas a dosis bajas lo que nos indica que el uso de este portafolio dietario permite un buen control metabólico en pacientes con hipercolesterolemia además de que en caso de ser usado junto con la terapia con estatinas podría permitir la disminución de la dosis prescrita a los pacientes.

Junto con la reducción de la concentración de los lípidos séricos el tratamiento con el portafolio dietario produjo una disminución muy significativa en los distintos índices aterogénicos (CT/HDL, LDL/HDL, ApoB/ApoA). En el abordaje clínico del paciente, las evidencias derivadas de los estudios observacionales, entre los que destacan el de Framingham⁷², la cohorte de estudios clínico de lípidos (LRCP)⁷³ y el estudio Münster de corazón (PROCAM)⁷⁴, indican que el cociente CT/C-HDL (índice de Castelli) es un predictor de riesgo coronario más potente que la evaluación de la concentración de CT, C-LDL y C-HDL de manera independiente.

El Índice de Castelli (CT/C-HDL) y la relación LDL/C-HDL reflejan 2 componentes importantes de riesgo vascular. En este sentido, un incremento en la concentración de CT y C-LDL hablaría de una mayor concentración de lipoproteínas aterogénicas mientras que el incremento de C-HDL nos habla de la capacidad del sistema para realizar el transporte reverso de colesterol. Debido a que la concentración de HDL es distinta entre hombres y mujeres, el punto de corte que indica riesgo aterogénico es distinto para ambos sexos. El objetivo es que el índice de Castelli en mujeres se encuentre por debajo del 4.5 , la relación LDL/HDL se encuentre por debajo del 3 y finalmente ApoB/ApoA por debajo del 0.9.

Nosotros observamos que ambas intervenciones dietarias, DBGS+P y DBGS+PD, tienen la capacidad de disminuir el riesgo aterogénico al observar una disminución del índice de Castelli sin embargo, podemos afirmar que el tratamiento con portafolio dietario junto con una dieta baja en grasa saturada resulta en mayor beneficio ya que solamente en este grupo observamos una mejoría en los demás cocientes aterogénicos .

En cuanto a los hombres el punto de corte para los distintos cocientes CT/HDL, LDL/HDL, ApoB/ApoA es <5, < 3.5 , <1 respectivamente. Los hombres tratados con la DBGS+PD lograron disminuir el riesgo aterogénico en los tres cocientes a pesar de que únicamente la relación CT/HDL alcanzó la significancia estadística.

Los pacientes reclutados en este estudio presentaban un riesgo a presentar enfermedad coronaria a 10 años menor al 5% de acuerdo al puntaje de Framingham. Además de lo anterior ninguno de nuestros grupos de tratamiento presenta factores de riesgo agregados como tabaquismo, diabetes, hipertensión o

concentración de HDL menor a 40 mg/dl lo cual permitió que la primera intención de tratamiento de nuestros grupos fuera alcanzar una concentración de C-LDL por debajo de 160 mg/dl ³. De los 32 pacientes tratados con DBGS+PD el 80% de los voluntarios de este grupo pudieron llegar a la concentración de C-LDL meta mientras que de los pacientes tratados con una DBGS+P (n=30) únicamente 66% de los voluntarios lograron llegar a la meta de concentración de C-LDL. Lo anterior hace evidente que el uso de portafolios dietarios más una dieta baja en grasa saturada para el control metabólico de pacientes con hipercolesterolemia con características similares a las observadas en los pacientes tratados en este estudio tiene un efecto mayor en la salud del individuo que el uso único de dietas baja en grasa saturadas.

20. Conclusiones

En el presente estudio se demuestra el beneficio del uso de una estrategia dietaria a base de una DBGS con alimentos funcionales como el nopal, la proteína de soya, chía, avena e inulina en pacientes con hipercolesterolemia. Esta estrategia dietaria redujo la concentración colesterol total (17%) y de C-LDL(17.6%) similar a aquella lograda con estatinas a bajas dosis además de una reducción en los índices de riesgo aterogénicos y un cambio en la distribución del perfil lipoproteico hacia uno con menor concentración de partículas HDL y LDL de pequeño tamaño.. Es importante hacer énfasis que el uso de estas estrategias dietarias es el primer paso para la reducción de lípidos séricos. Estas estrategias dietarias no sustituyen el uso del tratamiento farmacológico, sin embargo su aplicación puede permitir el

uso de dosis menores de estatinas. Así mismo observamos un mayor beneficio del tratamiento con este portafolio dietario en sujetos con mayor grado de obesidad.

21. Referencias

1. Aguilar-Salinas CA, Gomez-Perez FJ, Rull J, Villalpando S, Barquera S, Rojas R. Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex.* 2010;52 Suppl 1:S44-S53.
2. *México at a Glance.*; 2011.
http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/integracion/pais/mexvista/2011/mexatg_2011.pdf.
3. Cholesterol N, Program E. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-3421.
4. Tulenko TN, Sumner AE. The physiology of lipoproteins. *J Nucl Cardiol.* 1986;9(6):638-649.
5. Hegele R a. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet.* 2009;10(2):109-121.
6. Muud J, Borlaugh B, Johnston P, Ktal B, Rouf R, Blumenthal R KP. Beyond Low-density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(18):1735-1741.

7. Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein Particle Profiles by Nuclear Magnetic Resonance Compared With Standard Lipids and Apolipoproteins in Predicting Incident Cardiovascular Disease in Women. *Circulation*. 2009;119(7):931-939.
8. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002;90(8A):22i - 29i.
9. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2001;135(6):447-459.
10. Mudd JO, Borlaug B a, Johnston P V, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: defining the role of low-density lipoprotein heterogeneity in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1735-1741.
11. Aronis KN, Mantzoros CS. Novel concepts in lipoprotein particle metabolism and regulation. *Metabolism*. 2014;63(1):1-4.
12. Santo AS, Cunningham AM, Alhassan S, et al. NMR analysis of lipoprotein particle size does not increase sensitivity to the effect of soy protein on CVD risk when compared with the traditional lipid profile. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33:489-500.

13. Othman R a, Moghadasian MH, Jones PJ. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan. *Nutr Rev.* 2011;69(6):299-309.
14. Fenech M, El-Sohehy A, Cahill L, et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2011;4(2):69-89.
15. Guevara-Cruz M, Tovar AR, Aguilar-Salinas CA, et al. A dietary pattern including nopal, chia seed, soy protein, and oat reduces serum triglycerides and glucose intolerance in patients with metabolic syndrome. *J Nutr.* 2012;142(1):64-69.
16. Jenkins DJA, Josse AR, Wong JMW, Nguyen TH, Kendall CWC. The portfolio diet for cardiovascular risk reduction. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9:501-507.
17. Jenkins DJ, Kendall CW, Mehling CC, et al. Combined effect of vegetable protein (soy) and soluble fiber added to a standard cholesterol-lowering diet. *Metabolism.* 1999;48(6):809-816.
18. Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, et al. The effect on serum lipids and oxidized low-density lipoprotein of supplementing self-selected low-fat diets with soluble-fiber, soy, and vegetable protein foods. *Metabolism.*

2000;49(1):67-72.

19. Cicero AFG, Fiorito A, Panourgia MP, Sangiorgi Z, Gaddi A. Effects of a new soy/beta-sitosterol supplement on plasma lipids in moderately hypercholesterolemic subjects. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(12):1807-1811.
20. Jenkins DJA, Kendall CWC, Faulkner D, et al. A dietary portfolio approach to cholesterol reduction: combined effects of plant sterols, vegetable proteins, and viscous fibers in hypercholesterolemia. *Metabolism.* 2002;51(12):1596-1604.
21. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, et al. The effect of combining plant sterols, soy protein, viscous fibers, and almonds in treating hypercholesterolemia. *Metabolism.* 2003;52(11):1478-1483.
22. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA.* 2003;290(4):502-510.
23. Cicero AFG, Minardi M, Mirembe S, Pedro E, Gaddi A. Effects of a new low dose soy protein/beta-sitosterol association on plasma lipid levels and oxidation. *Eur J Nutr.* 2004;43(5):319-322.
24. Gardner CD, Coulston A, Chatterjee L, Rigby A, Spiller G, Farquhar JW. The

- effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(9):725-733.
25. Jenkins DJ a, Kendall CWC, Marchie A, et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):380-387.
 26. Yoshida M, Vanstone CA, Parsons WD, Zawistowski J, Jones PJH. Effect of plant sterols and glucomannan on lipids in individuals with and without type II diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(4):529-537.
 27. Lukaczer D, Liska DJ, Lerman RH, et al. Effect of a low glycemic index diet with soy protein and phytosterols on CVD risk factors in postmenopausal women. *Nutrition.* 2006;22(2):104-113.
 28. Jenkins DJ a, Kendall CWC, Faulkner D a., et al. Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(3):582-591.
 29. Theuwissen E, Mensink RP. Simultaneous intake of beta-glucan and plant stanol esters affects lipid metabolism in slightly hypercholesterolemic subjects. *J Nutr.* 2007;137(3):583-588.
 30. Torres N, Guevara-Cruz M, Granados J, et al. Reduction of serum lipids by

soy protein and soluble fiber is not associated with the ABCG5/G8, apolipoprotein E, and apolipoprotein A1 polymorphisms in a group of hyperlipidemic Mexican subjects. *Nutr Res.* 2009;29(10):728-735.

31. Ascencio C, Torres N, Isoard-Acosta F, Gómez-Pérez FJ, Hernández-Pando R, Tovar AR. Soy protein affects serum insulin and hepatic SREBP-1 mRNA and reduces fatty liver in rats. *J Nutr.* 2004;134(3):522-529.
32. Torres N, Torre-Villalvazo I, Tovar AR. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders. *J Nutr Biochem.* 2006;17(6):365-373.
33. Harland JI, Haffner T a. Systematic review, meta-analysis and regression of randomised controlled trials reporting an association between an intake of circa 25 g soya protein per day and blood cholesterol. *Atherosclerosis.* 2008;200(1):13-27.
34. Stintzing FC, Carle R. Cactus stems (*Opuntia* spp.): a review on their chemistry, technology, and uses. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(2):175-194.
35. Frati C, Vera Lastara O, C AA. Evaluación de capsulas de nopal en diabetes mellitus. *Gac Med Mex.* 1992;128(4).
36. Linares E, Thimonier C, Degre M. The effect of *NeOpuntia* on blood lipid

- parameters--risk factors for the metabolic syndrome (syndrome X). *Adv Ther.* 2007;24(5):1115-1125.
37. Morán-Ramos S, Avila-Nava A, Tovar AR, Pedraza-Chaverri J, López-Romero P, Torres N. *Opuntia ficus indica* (nopal) attenuates hepatic steatosis and oxidative stress in obese Zucker (fa/fa) rats. *J Nutr.* 2012;142(11):1956-1963.
 38. Lopez P, Ordaz G, Tovar A, Torres N. Secretion of intestinal hormones is regulated by the consumption of nopal. *FASEB J.* 2008;22.
 39. Muñoz LA, Cobos A, Diaz O, Aguilera JM. Chia Seed (*Salvia hispanica*): An Ancient Grain and a New Functional Food. *Food Rev Int.* 2013;29(4):394-408.
 40. Tovar AR, Díaz-Villaseñor A, Cruz-Salazar N, et al. Dietary type and amount of fat modulate lipid metabolism gene expression in liver and in adipose tissue in high-fat diet-fed rats. *Arch Med Res.* 2011;42(6):540-553.
 41. Kris-Etherton PM. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: New Recommendations From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):151-152.
 42. Fernandez ML, West KL. Mechanisms by which Dietary Fatty Acids

Modulate Plasma Lipids. *J Nutr.* 2005;(135):2075-2078.

43. Nagao K, Yanagita T. Bioactive lipids in metabolic syndrome. *Prog Lipid Res.* 2008;47:127-146.
44. Ellegard L, Andersson H. Oat bran rapidly increases bile acid excretion and bile acid synthesis: an ileostomy study. *Eur J Clin Nutr.* 61:938-945.
45. Queenan K, Stewart M, Smith K, Thomas W, Fulcher R, Slavin J. Concentrated oat beta-glucan, a fermentable fiber, lowers serum cholesterol in hypercholesterolemic adults in a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2007;6(6).
46. Drozdowski L, Reimer R, Temelli F, Bell R, Vasanthan T, Thomson A. Beta-glucan extracts inhibit the in vitro intestinal uptake of long-chain fatty acids and cholesterol and down-regulate genes involved in lipogenesis and lipid transport in rats. *J Nutr Biochem.* 2010;21:695-701.
47. Onning G, Wallmark A, Persson M, Akesson B, Elmståhl S, Oste R. Consumption of oat milk for 5 weeks lowers serum cholesterol and LDL cholesterol in free-living men with moderate hypercholesterolemia. *Ann Nutr Metab.* 1999;43(5):301-309.
48. Reyna-Villasmil N, Bermúdez-Pirela V, Mengual-Moreno E, et al. Oat-derived

beta-glucan significantly improves HDLC and diminishes LDLC and non-HDL cholesterol in overweight individuals with mild hypercholesterolemia. *Am J Ther.* 14(2):203-212.

49. Kerckhoffs DA, Hornstra G, Mensink RP. Cholesterol-lowering effect of {beta}-glucan from oat bran in mildly hypercholesterolemic subjects may decrease when {beta}-glucan is incorporated into bread and cookies. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):221-227.
50. Tunglund B. Inulin References - A Comprehensive Scientific Review. 2000.
51. de Luis DA, de la Fuente B, Izaola O, et al. Double blind randomized clinical trial controlled by placebo with an alpha linoleic acid and prebiotic enriched cookie on risk cardiovascular factor in obese patients. *Nutr Hosp.* 26(4):827-833.
52. Causey JL, Feirtag JM, Gallaher DD, Tunglund BC, Slavin JL. Effects of dietary inulin on serum lipids, blood glucose and the gastrointestinal environment in hypercholesterolemic men. *Nutr Res.* 2000;20(2):191-201.
53. Pedersen A, Sandström B, Van Amelsvoort JMM. The effect of ingestion of inulin on blood lipids and gastrointestinal symptoms in healthy females. *Br J Nutr.* 2007;78(02):215.

54. Davidson MH, Maki KC, Synecki C, Torri SA, Drennan KB. Effects of dietary inulin on serum lipids in men and women with hypercholesterolemia. *Nutr Res.* 1998;18(3):503-517.
55. Brighenti F, Casiraghi MC, Canzi E, Ferrari A. Effect of consumption of a ready-to-eat breakfast cereal containing inulin on the intestinal milieu and blood lipids in healthy male volunteers. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(9):726-733.
56. Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H IT et al. Direct Measurement of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Serum with Polyethylene Glycol-Modified Enzymes and Sulfated α -Cyclodextrin. *Clin Chem.* 1995;41:717-723.
57. WE N. Simple automated determination of serum or plasma glucose by hexokinase/glucose-6-phosphate dehydrogenase method. *Clin Chem.* 1972;18:509-515.
58. Fossati, P Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxidase. *Clin Chem.* 1982;28:2077-2080.
59. Torres N, Torre-Villalvazo I TA. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders. *Nutr Biochem.* (6):365-73.

60. Jenkins DJA, Mirrahimi A, Srichaikul K, et al. Soy protein reduces serum cholesterol by both intrinsic and food displacement mechanisms. *J Nutr.* 2010;140(12):2302S - 2311S.
61. López-Romero P, Pichardo-Ontiveros E, Avila-Nava A, et al. The Effect of Nopal (*Opuntia Ficus Indica*) on Postprandial Blood Glucose, Incretins, and Antioxidant Activity in Mexican Patients with Type 2 Diabetes after Consumption of Two Different Composition Breakfasts. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(11):1811-1818.
62. Guevara-Arauz JC, Pimentel-González DJ, De Órnelas-Paz JJ. Biofunctional activity of tortillas and bars enhanced with nopal-preliminary assessment of functional effect after intake on the oxidative status in healthy volunteers. *Acta Hort.* 2012;964(1):211-220.
63. Guevara-cruz M, Tovar AR, Aguilar-salinas CA, et al. A Dietary Pattern Including Nopal , Chia Seed , Soy Protein , and Oat Reduces Serum Triglycerides and Glucose Intolerance in Patients with Metabolic Syndrome. *J Nutr.* 2012;(16):1-6.
64. Groot AP de, Luyken R, Pikaar NA. Cholesterol-lowering effect of rolled oats. *Lancet.* 1963;282(7302):303-304.
65. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: Nuclear

control of metabolism. *Endocr Rev.* 1999;20(5):649-688.

66. Padro T, Vilahur G, Sánchez-Hernández J, et al. Lipidomic changes of LDL in overweight and moderately hypercholesterolemic subjects taking phytosterol- and omega-3-supplemented milk. *J Lipid Res.* 2015;56(5):1043-1056.
67. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, et al. Cholesterol-Lowering Probiotics as Potential Biotherapeutics for Metabolic Diseases. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:1-14.
68. Letexier D, Diraison F, Beylot M. Addition of inulin to a moderately high-carbohydrate diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(3):559-564.
69. Allen, K., Jerilyn ; Becker, M., Diane ; Kwiterovich, O., Peter ; Lindenstruth, A., Kathleen ; Curtis, A. C. Effect of soy protein-containing isoflavones on lipoproteins in postmenopausal women. *Menopause.* 2007;14(1):106-114.
70. Mostad IL, Bjerve KS, Lydersen S, Grill V. Effects of marine n -3 fatty acid supplementation on lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance in subjects with type II diabetes. 2008:419-429.
71. Giguere I, Jenkins DJA, Kendall CWC, et al. Comparison of a dietary portfolio

diet of cholesterol-lowering foods and a statin on LDL particle size phenotype in hypercholesterolaemic participants. *Br J Nutr.* 2007;98:1229-1236.

72. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA.* 1986;256(20):2835-2838.
73. Grover SA, Palmer CS, Coupal L. Serum lipid screening to identify high-risk individuals for coronary death. The results of the Lipid Research Clinics prevalence cohort. *Arch Intern Med.* 1994;154(6):679-684.
74. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl A:A2-A11.

ANEXOS



Instituto Nacional de Nutrición
Salvador Zubirán

Dpto. Fisiología de la Nutrición

**EFFECTO DE UN PORTAFOLIO DIETARIO HECHO A BASE DE NOPAL, SOYA,
CHIA, AVENA E INULINA SOBRE LA CONCENTRACION DE LDL Y PERFIL
DE LIPOPROTEÍNAS EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA.**

***DRA. MARTHA GUEVARA CRUZ
LN NATALIA VÁZQUEZ MANJARREZ***

Cel: 044 55 29 08 06 71

Nombre: _____

ID: _____

EFFECTO DE UN PORTAFOLIO DIETARIO HECHO A BASE DE NOPAL, SOYA, CHIA, AVENA E INULINA SOBRE LA CONCENTRACION DE LDL Y PERFIL DE LIPOPROTEÍNAS EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA.

¿Qué es un portafolio dietario?

Un portafolio dietario es un conjunto de alimentos que han probado ser efectivos en el tratamiento conjunto de enfermedades específicas.

¿Qué es hipercolesterolemia?

La hipercolesterolemia es un padecimiento que se caracteriza por tener concentraciones de colesterol total en la sangre por arriba de 200mg/dl.

¿Qué es el colesterol?

El colesterol es una sustancia que existe en nuestro cuerpo. Existen dos tipos de colesterol: el colesterol bueno, conocido como HDL, y el colesterol malo o LDL. El incremento en la concentración de LDL en nuestra sangre, nos hace más propensos a tener enfermedades del corazón.

¿Por qué soy candidato a participar en este protocolo?

Usted es candidato a participar en este proyecto por que cumple con las siguientes características:

- Colesterol Total ARRIBA DE 200mg/dl.*
- COLESTEROL MALO (LDL) por arriba de 130mg/dl.*
- Sobrepeso*
- Edad entre 20 y 60 años.*

¿Cómo está diseñado el estudio?

El estudio esta diseñado de tal forma que usted tendrá que acudir al departamento de fisiología de la nutrición 5 veces. Más adelante en este documento describiremos de manera muy sencilla lo que se espera de su participación en este proyecto.

¿Qué pruebas van a realizarme?

*Las pruebas que van a realizarse, requieren que usted venga con **12 horas de ayuno**. Durante el estudio se realizarán las siguientes pruebas:*

- Determinación de colesterol Total*
- Determinación de colesterol HDL*

- Determinación de colesterol LDL
- Determinación de triglicéridos
- Perfil de lipoproteínas.
- Toma de medidas antropométricas, composición corporal, peso, presión arterial y estatura.

¿Cuáles son los *REQUISITOS DEL ESTUDIO*?

Mientras usted se encuentre en el estudio debe de consumir únicamente lo prescrito en las dietas contenidas en su bitácora. Esto es de suma importancia ya que el éxito de su tratamiento depende de su apego a la dieta.

Se le pedirá que consuma todos los alimentos escritos en su plan de alimentación.

Usted puede tomar agua, café negro o té, edulcorante artificial como Canderel o Splenda y condimentos que no contengan calorías.

Tendrá que llenar un diario de alimentos en el que reporte de manera casi exacta lo que consumió 2 días entre semana y 1 día del fin de semana. El diario de alimentos se encuentra en su bitácora.

NO DEBE DE CONSUMIR NINGÚN TIPO DE SUPLEMENTO ALIMENTARIO, como vitaminas o hierbas.

NO INICIAR NINGÚN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SIN PREVIO AVISO AL PERSONAL DEL LABORATORIO.

No debe de consumir alcohol ni fumar durante el desarrollo del protocolo.

Si durante el desarrollo del proyecto usted empieza a ganar peso, se le quitarán alimentos de la dieta.


Usted debe de mantener la actividad física que normalmente hace, es decir **NO INCREMENTE LA CANTIDAD DE EJERCICIO QUE HACE REGULARMENTE.**

Si es mujer, No debe de estar en periodo de amamantamiento ni embarazada durante su participación en el proyecto. Así mismo no

debe de iniciar tratamientos anticonceptivos, en caso de hacerlo deberá abandonar el estudio.

¿Qué haré en mis 4 visitas al departamento de Fisiología de la nutrición?

| | |
|---|---|
| <p>VISITA 1</p> | <p>Debo de asistir con 12 horas de ayuno al departamento de fisiología de la nutrición. Me tomarán una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración de colesterol total, C-LDL, C-HDL, triglicéridos y perfil de lipoproteínas. Medirán la circunferencia de mi cintura, cadera y abdomen. Me van a pesar, medir mi estatura y tomar la presión arterial. Me realizarán un recordatorio de 24 horas y un cuestionario de actividad física. Se me informará las características del estudio, los riesgos y los beneficios esperados después del consumo del portafolio dietario. Se me dará una bitácora que va a contener: -Dietas para 15 días. -Diario de alimentos -Requisitos del estudio. -Descripción del estudio - Calendario de mis vistas posteriores.</p> <p>Firmaré una carta de consentimiento Informado junto con el personal indicado.</p> |
| <p>VISITA 2</p> <p><i>(15 días después de la visita 1)</i></p> | <p>Debo de asistir con 12 horas de ayuno al departamento de fisiología de la nutrición. Me tomarán una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración de colesterol total, C-LDL, C-HDL, triglicéridos y perfil de lipoproteínas. Medirán la circunferencia de mi cintura, cadera y abdomen. Me van a pesar, medir mi estatura y tomar la presión arterial. Me realizarán un recordatorio de 24 horas. Debo de entregar el diario de alimentos en la cual REGISTRÉ MI CONSUMO DE 2 DÍAS ENTRE SEMANA Y 1 DÍA DEL FIN DE SEMANA. Se me dará una bitácora que va a contener: -Dieta para 1 mes. -Diario de alimentos -Requisitos del estudio. -Descripción del estudio - Calendario de mis vistas posteriores.</p> <p>SE ME ENTREGARÁN LOS SOBRES QUE CONTIENEN EL PORTAFOLIO DIETARIO CORRESPONDIENTES AL 1º MES DE TRATAMIENTO. DEBO DE CONTAR JUNTO CON EL PERSONAL DEL PROYECTO QUIEN ME DARÁ UNA HOJA DE RECIBIDO LA CUAL FIRMARÉ ANTES DE IRME.</p> |

| | |
|---|--|
| | |
| <p>VISITA 3</p> <p>(1 mes después de la visita 2).</p> | <p>Debo de asistir con 12 horas de ayuno al departamento de fisiología de la nutrición. Me tomarán una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración de colesterol total, C-LDL, C-HDL, triglicéridos y perfil de lipoproteínas. Medirán la circunferencia de mi cintura, cadera y abdomen. Me van a pesar, medir mi estatura y tomar la presión arterial. Me realizarán un recordatorio de 24 horas. Se me dará una bitácora que va a contener: -Dieta para 1 mes. -Diario de alimentos -Requisitos del estudio. -Descripción del estudio - Calendario de mis vistas posteriores.</p> <p>Debo de entregar el diario de alimentos que llené cada semana. En ella REGSITRÉ MI CONSUMO DE 2 DÍAS ENTRE SEMANA Y 1 DÍA DEL FIN DE SEMANA (cada semana durante el mes). Debo de entregar los sobres vacíos del mes pasado al personal a cargo del protocolo y contarlos. De no ser así no me darán los licuados correspondientes al nuevo mes y quedaré fuera del estudio.</p> <p>SE ME ENTREGARÁN LOS SOBRES QUE CONTIENEN EL PORTAFOLIO DIETARIO CORRESPONDIENTES AL 2º MES DE TRATAMIENTO.</p> <p>DEBO DE CONTAR JUNTO CON EL PERSONAL DEL PROYECTO EL NÚMERO TOTAL DE SOBRES QUE ME DEN. DESPUÉS FIRMARÉ DE RECIBIDO ANTES DE IRME.</p> |
| <p>VISITA 4</p> <p>(2 meses después de mi vista 2)</p>  | <p>Debo de asistir con 12 horas de ayuno al departamento de fisiología de la nutrición. Me tomarán una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración de colesterol total, C-LDL, C-HDL, triglicéridos y perfil de lipoproteínas. Medirán la circunferencia de mi cintura, cadera y abdomen. Me van a pesar, medir mi estatura y tomar la presión arterial. Me realizarán un recordatorio de 24 horas. Se me dará una bitácora que va a contener: -Dieta para 1 mes. -Diario de alimentos -Requisitos del estudio. -Descripción del estudio - Calendario de mis vistas posteriores.</p> <p>Debo de entregar el diario de alimentos que llené cada semana. En ella REGSITRE MI CONSUMO DE 2 DÍAS ENTRE SEMANA</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Y 1 DÍA DEL FIN DE SEMANA (cada semana durante el mes).</p> <p>Debo de entregar los sobres vacíos del mes pasado al personal a cargo del protocolo y contarlos. De no ser así no me darán los licuados correspondientes al nuevo mes y quedaré fuera del estudio.</p> |
|--|--|

¿Qué necesito para preparar el portafolio dietario?

Para preparar el portafolio, únicamente necesita agua natural, un vaso, termo o cualquier contenedor para beber.

¿Cómo se prepara?

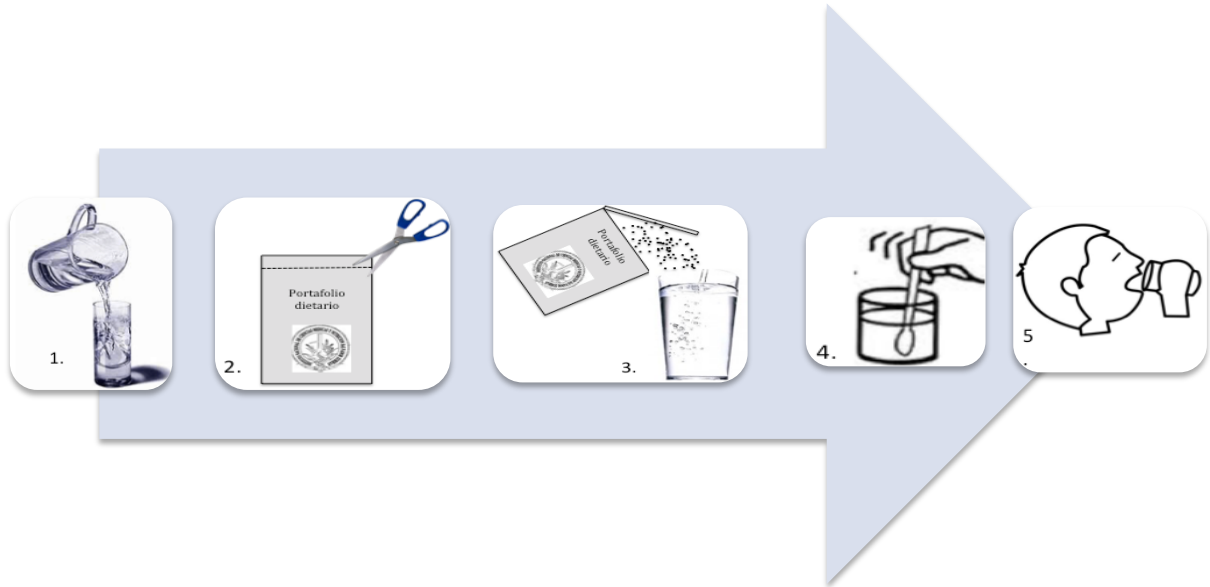
Vierte 250ml de Agua natural en un vaso, termo o contenedor para beber.

Abre el sobre que contiene el portafolio.

Vierte el contenido del sobre en el vaso con agua.

Revuelve hasta que se diluya bien.

Bébelo despacio.



NOMBRE: _____ ID PX: _____ HC

| | Alimentos | Cantidad | Lugar de consumo |
|-----------------------------------|------------------|-----------------|-------------------------|
| DESAYUNO Horario: _____ | | | |
| COLACIÓN Horario: _____ | | | |
| COMIDA Horario: _____ | | | |
| COLACIÓN Horario: _____ | | | |
| CENA Horario: _____ | | | |

DIARIO DE ALIMENTOS

Un diario de alimentos es un instrumento útil para la medición de su apego a la dieta. Por favor escriba todo lo que haya consumido en **dos días entre semana y un día del fin de semana.**

| Fecha | Tiempo de Comida | Platillo | Composición de platillo | Lugar donde lo consumí |
|------------|------------------|--|---|------------------------|
| 15/octubre | Desayuno 9:00am | Quesadillas de queso Oaxaca con calabazas. Café con leche | Tortilla de maíz 2 pzas Queso Oaxaca 40 g cada una Leche descremada 250ml Splenda 1 sobre | Casa |

| 0001 A | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|--|---|--|---|---|
| Desayuno 1 fruta 1 AOA 2 cereales 0.5 Leche 1 aceite | ½ taza de jugo de naranja natural 40 g de queso panela asado en salsa verde 120 ml de leche descremada 2 tortillas 12 cacahuates | 1 sándwich con 2 panes tostados, 2 rebanadas de pechuga de pavo, 1/3 de aguacate 1 taza de sandia Café sin azúcar o con Splenda con ½ taza de leche descremada | 1 taza de papaya con 90 g de yogurt natural y 3 nueces picadas 5 galletas Marías 2 rollitos de jamón 1 taza de café con ½ taza de leche | 1 bolillo sin migajón con 2 rebanadas de pechuga de pavo y ½ taza de jocoque y 1/3 de aguacate ½ taza de jugo de piña diluido en agua | 1 toronja en gajos 2 claras de huevo revuelto con 1 salchicha de pavo 2 tortillas de maíz 120 ml de yogurt bebible | ½ taza de jugo de naranja natural 40 g de queso panela asado en salsa verde 120 ml de leche descremada 2 tortillas 12 cacahuates | 1 burrito a la mexicana (2 claras de huevo revueltas 1/3 de aguacate 1 tortilla de harina y verdura picada) Café con ½ taza de leche descremada 1 manzana |
| Comida 2 verduras 2 cereales 0.5 leguminosas 2 AOA 3 aceite | Ensalada de lechuga, jitomate y pepino con 60 g de pechuga de pollo asada 2 cucharadas de aceite de oliva y vinagre de manzana 1 taza de croutones y 1/3 de aguacate ¼ tz e garbanzo | Sopa de champiñones y epazote. Ejotes cocidos con rajas y 1 cucharadita de mantequilla. 60 g de bistec asado 2 tortillas de maíz Agua de jamáica sin azúcar o con Splenda 20 almendras ¼ taza de frijoles | 80 g de pescado blanco asado 2 Calabazas a la mexicana con 2 cucharadita de crema 2 tostadas de tortilla de maíz ¼ taza de frijoles | Sopa de chile poblano. Ensalada de lechuga, jitomate y pepino con 70 g de pechuga de pollo asada 2 cucharadas de aceite de oliva y vinagre de manzana 1 taza de croutones y 1/3 de aguacate ¼ tz e garbanzo | 1 tostada horneada con ¼ taza de lentejas, 30g de pollo deshebrado, 2/3 rebanada de aguacate, 1 cuch de crema y 30 g de queso fresco) Ensalada de jitomate, pepino y jicama (2 tz) 24 cacahuates | Sopa de champiñones y epazote. Ejotes cocidos con rajas y 1 cucharadita de mantequilla. 60 g de bistec asado 2 tortillas de maíz Agua de jamáica sin azúcar o con Splenda 20 almendras ¼ taza de frijoles | Sopa de flor de calabaza con rajas y champiñones (1tz) Fajitas de pechuga de pollo 70g 1/2 taza de pasta en salsa roja ½ bolillo ¼ de taza de frijoles 1/3 de aguacate |
| Cena 1 fruta 1 cereal 1 AOA 0.5 leche 1 aceite | 1 enjimatadas con 3 cucharadas de queso cottage y 1 cuch de crema 1 manzana ½ vaso de leche descremada | Quesadilla de maíz con 20 g de queso panela y 1 rebanada de jamón de pavo, 1/3 de aguacate ½ vaso de leche descremada y ½ | 4 galletas saladas con 2 cucharadas de queso crema light ½ Pera 10 almendras Café descafeinado con ½ taza de | ½ taza de cereal sin azúcar con ½ taza de leche descremada, 17 fresas, 2 rollitos de jamón de pavo y 10 almendras | 40g de queso panela ½ pieza de bolillo sin migajón. 18 uvas Café descafeinado con ½ taza de leche descremada. | Quesadilla de maíz con 20 g de queso panela y 1 rebanada de jamón de pavo, 1/3 de aguacate ½ vaso de leche descremada y ½ | 1 quesadilla de maíz con 40 g de queso panela 1 rebanada de aguacate ½ taza de yogurt light con 1 taza de papaya picada |

| | | | | | | | |
|--|---|---|---|--|---|--|--|
| | | plátano | leche descremada | | 10 almendras | plátano | |
| 0021A | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Desayuno 2 cereales 2 AOA 1 Fruta 1 verduras 1 aceite | 1 Sándwich con 30 gr de pechuga de pavo y 30 g de queso Oaxaca y 1/3 de aguacate ½ tza jugo de naranja con ¼ taza de jugo de zanahoria | 2 rebanadas de pan tostado huevo revuelto (1huevo entero, 2 claras y 1 tza de ejotes) 1 tza de fresas picadas 12 cacahuates | 2 claras de huevo a la mexicana y con 2 rebanadas de jamón picado 2 tortillas 1 tza melón 1 cuch de pepitas de calabaza | 80 g de queso panela asado con salsa ½ bolillo con 1 cuch de margarina ¼ jugo de zanahoria 2 pza. mandarina | 2 quesadillas (30 grs. de queso Oaxaca cada una, 2 tortillas 3 guayabas ½ taza de jícamas 10 almendras | 1 tza de papaya ½ de brócoli con 6 cucharadas de queso cottage 12 galletas de animalitos 1 cuch de semillas de girasol | 1 sándwich de queso (2 rebanadas de pan, 40 gr de queso panela y 30 g de queso Oaxaca 1/3 de aguacate) 1 tza de ejotes 1 tza de sandia |
| Comida 1 leguminosa 2 AOA 2 cereales 1 verdura 2 aceite 1 fruta | ½ tza lentejas 60 grs bistec (1 cucharadita de aceite de soya) 2 tortillas ½ taza de calabaza con 12 cacahuates 1 manzana | 1 tza de sopa de lentejas con 1 jitomate hecho en sopa 80 grs. pollo asado (1 cucharadita de aceite de soya) 2 tortillas 12 cacahuates ½ pera | ½ de arroz 1 tortillas 1 chile poblano relleno con 2/3 de lata de atún 2 cdita de crema reducida en grasa ½ tza frijol 17 fresas | ½ tza alubias 60 gramos de carne de res asada (1 cucharadita de aceite de soya) 1 papa cocida 1 ½ pza jitomate con limón y sal 1 tortillas 10 almendras 3 guayabas | ½ taza pasta cocida con jitomate cebolla y champiñones 80 grs de pescado (1 cucharadita de aceite de soya) ½ tza de frijoles 1 tortillas 3 ciruelas | ½ taza de pasta cocida coditos con 30 grs de jamon bajo en grasa y 3 cuch de queso cottage ½ tza de garbanzos 24 pza de cacahuates 2 tza palomitas ½ plátano | 1 tza de huauzontles 80 grs de queso panela bañados en salsa de jitomate 1 tortillas ½ taza de arroz ½ taza de frijoles 18 uvas 2 cuch de semillas de girasol |
| Cena 1 AOA 1 Cereal 1 leche 1 fruta 2 aceite | Quesadilla (40 grs de queso panela 1 tortilla) 1 tza leche descremada 2 pza durazno 2 cuch de semilla de girasol | 3 ciruelas frescas 1 tza de leche 6 pza de galletas de animalitos 2 rollitos de jamón 24 cacahuates | 3 pza guayaba 1 rebanada de pan tostado 3 cuch. De queso cottage 1 tza jocoque 20 almendras | 1 tza de leche ½ taza de cereal sin azúcar 1 tza de fresas 40 gr de queso panela 6 nueces | ¾ taza de piña 1 tza de leche descremada quesadilla (1 tortilla y 30 g de queso Oaxaca 2/3 de aguacate) | 3 pza tunas ½ de esquites 1 tza de leche descremada 2 claras de huevo 24 cacahuates | 1 licuado de plátano (1 taza de leche y ½ platanos) ½ pza de bolillo 2 rollitos de pechuga de pavo 2 cuch de |

| | | | | | | | |
|--|----------|--|--|--|--|--|--|
| | 3 nueces | | | | | | |
|--|----------|--|--|--|--|--|--|

| 0061 A | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|--|--|--|---|--|---|---|
| Desayuno 1 leche 2 fruta 3 cereal 2 AOA 1 aceite | 1 licuado de mamey (1 tza de leche descremada 1/3 de mamey) ½ pera 1 sincronizada (2 Tortillas 30 gr de queso Oaxaca 30 gr de pechuga de pavo, 1/3 aguacate) 5 galletas marías | 1 tza de leche 1 mango 2 claras de huevo 40 grs de queso panela 1 cuch. De aceite 1 rebanadas de pan de caja integral 12 galletas de animalitos | Sincronizada (2 tortillas 40 gr de queso panela 30 grs de pechuga de pavo) 6 galletas de animalitos 14 cacahuates 1 tza de leche descremada con café 1 tza de melón | 80 gr de queso panela asado 2 tortillas 1 plátano 1 tza de leche descremada 1 bolsa de palomitas de maíz con 1 cuch de margarina. | 1 plátano 4 claras de huevo 1 tza de leche descremada 2 tortillas 5 pza de galletas marías 10 almendras | 3 quesadillas con tortilla de maíz (30 grs de requesón 30 grs de pechuga de pavo) 1 tza de leche descremada 1 tza de fresas con 1 cuch de crema y splenda | 1 tza de leche descremada 1 pera 4 claras de huevo dos rebanadas de pan integral 5 galletas maría 4 cuch. De semillas de girasol |
| Comida 3 AOA 1 leguminosa 2 verdura 4 aceite 1 fruta | 120 gr de pechuga de pollo asada ½ tza de lentejas ½ tza de arroz 2 tortillas 1 tza de coliflor y 2 cuch de chicharos con 2 cdi de mayonesa light 1 ½ de pza de platano tabasco 24 cacahuates | 1 lata de atún en agua a la mexicana ½ tza de arroz ½ tza de frijoles 2 rebanadas de pan de caja ½ tza de jícamas y ½ de pepino 2 pzas. de duraznos 4 cucharaditas de pepita tostada | 120 grs. de filete de pescado ½ tza de frijoles 1 tza de acelga cocida 1 tza de apio crudo 3 tortillas 1 manzana 1/3 pza. de aguacate 3 cdas de semillas de girasol | Tacos de pollo (90 grs de pollo deshebrado y 3 tortillas) ½ tza de garbanzos Ensalada (1 tza de lechuga 1 jitomate ½ tza de zanahoria) 1 naranja 48 piezas de cacahuete | 90 grs. de ternera de res ½ tza de haba 1 ½ pieza de jitomate asado ½ tza de calabaza azada ½ tza de arroz 2 tortilla 1/3 de aguacate 30 almendras | Ensalada (1/3 tza de aguacate, con 24 cacahuates, ½ tza de pepino ½ tza de ½ tza brócoli ½ tza de zanahoria ½ tza de elote 60 g de jamón y 40 gramos de queso panela ½ taza de arvejón) 3 guayabas | 90 grs. de carne de res en puntas 1 jitomates (cebolla chile) 1 tza de verdolagas 1 cda aceite ½ tza de pepino 1/3 de aguacate 2 tortillas ½ taza de arroz ½ taza de frijoles |
| Cena 2 aceite 2 AOA 2 Cereales 1 Verdura | 2 cada de semillas de girasol 80 gr de queso panela asado 2 tortillas ½ tza de brócoli | Torta (1 bolillo, 1 cuch de mayonesa, 1/3 pza de aguacate 2 rebanadas de jamón y 30 grs.) ½ taza de zanahoria | ½ taza de acelgas cocidas ½ tza de queso cottage 4 pza de nueces enteras | 80 gr de queso panela asado Con 1 taza de ejotes en salsa verde 2 tortillas 1/3 de aguacate y 10 almendras | Sándwich (2 rebanadas de pan, 30 grs de pechuga de pavo 40 grs. de queso panela) 24 cacahuates ½ tza de calabacitas asadas | ½ tza de verdolagas 60 grs de ternera 2 tortillas 10 almendras 1/3 aguacate | 2 quesadillas (2 tortillas maíz 30 grs queso oaxaca 30 grs de requesón) ½ tza de champiñón cocido 1 cda crema 1/3 aguacate |

| 0081A | DIA 1 | DIA 2 | DIA 3 | DIA 4 | DIA 5 | DIA 6 | DIA 7 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|

| | | | | | | | |
|---|--|---|--|---|---|---|--|
| DESAYUNO Frutas 1 Proteína 1 Leche Descremada 1 Aceite 2 Cereal 3 | 1 Manzana 2 rollitos de pechuga de Pavo 2 Pan de caja tostado integral 20 almendras 240 ml de café con leche descremada Café o té sin azúcar. 3 galletas habaneras | 2 Claras de huevo a la mexicana. 1calabaza en rueditas con salsa de jitomate. 3 tortilla de maíz 1 leche descremada 6 nueces. 1 manzana chica Café o té sin azúcar. | 1 taza de cereal con 240ml de leche descremada 1 manzana en cuadritos y 10 almendras picadas. 40g de queso panela en cuadritos. 1/3 de aguacate Café o té sin azúcar. 5 galletas maría | 1 sincronizada con 40g de queso panela. (2 tortillas) 1/3 de aguacate. 240ml de leche descremada licuada con 17 fresas y 10 almendras. Café o té sin azúcar 3 galletas habaneras | 1 taza de fresas picadas con 2 cuch de crema y Splenda. 240 ml de leche descremada 1 ½ taza de cereal sin azúcar. 2 rollitos de pechuga de pavo. Café o Té sin azúcar. | 3 tacos de quesón 3 cdas de quesón con rajas de chile poblano y 1 cuch de crema. 1mandarina 240ml leche con café sin azúcar. 3 nueces. Café o Té sin azúcar. | 1 Pan tostado con 2cdas de crema de cacahuete ½ plátano en rueditas. 1 vaso de leche descremada de 240ml. 40g de queso panela en cubitos. Café o té sin azúcar. 10 galletas maría 3 nueces |
| COMIDA Verduras 4 Frutas 2 Leguminosas1 Proteínas 3 Aceites 3 Cereal 3 | 1 taza Sopa de espinaca con 30g de jamón picado. 90g de pechuga de pollo empanizada con 8 cuch de ajonjolí (1 aceite para cocinar) ½ taza e frijoles. ½ taza de arroz blanco cocido 1 taza de chayotes cocidos con sal. 1 Plátano | 1 taza Sopa de pasta y calabaza en caldillo de jitomate. 3 albóndigas en salsa verde con espinacas. 1 taza de brócoli cocidos. ½ taza de lentejas cocidas. 2 tortillas de maíz. 1 mango (3 cditas de aceite para cocinar) | 2 tazas de Consomé de pollo con verduras (zanahoria y calabaza). 3 medallones de lomo de cerdo (120g) en salsa roja. ½ taza de arroz blanco cocido ½ taza de frijoles cocidos. 2 tortillas de maíz. 1 taza de ejotes cocidos con margarina (3 cuch) 2 duraznos en almíbar. | 2 tazas Sopa de champiñones. 3 Enchiladas verdes SIN FREIR LA TORILLA NI LA SALSA con 30g de Pechuga de pollo cada una. 3 cditas de crema reducida en grasa 1 taza de flor de calabaza. ½ taza de frijoles cocidos. 2 tazas de melón. | 2 tazas de Sopa de calabaza. 120g de lomo de cerdo en salsa verde con verdolagas. 1 taza de champiñones cocidos con 2 cditas de aceite de oliva. 3 tortillas 1/3 de aguacate ½ taza de frijoles cocidos. 1 mango. | 1 taza de Espagueti cocido revuelto con salsa de jitomate 60g de carne molida de res, 40g de queso panela rallado. 3 cditas de aceite de oliva. Ensalada (2 tazas de lechuga, ½ zanahoria, ½ pepino y ½ de jitomate 3 guayabas. | 2 tazas de Consomé de pollo con verduras (zanahoria y calabaza). 150g de maciza de barbacoa 3 tortillas de maíz. ½ taza de frijoles cocidos. 6 cuch de guacamole 1 taza de calabaza cocida. 2 duraznos en almíbar. |

| | | | | | | | |
|--|--|---|--|---|---|--|---|
| CENA Verduras 2 Frutas 1 Proteínas 2 Aceites 3 Cereal 2 | Sándwich con 2 rebanadas de jamón de pavo, 1/3 de aguacate. 1 taza de ejotes cocidos con sal. 1 manzana Café ó té sin azúcar. 2 cdas de semilla de girasol | ½ lata de atún con 40g de queso panela 1 taza de chayote cocido con sal, 1 jitomate 1 cdita de mayonesa. 2 tostadas de maíz horneada. 17 fresas. Café ó té sin azúcar. 20 almendras | Calabazas asadas con 80g de queso panela en salsa de jitomate. 2 tortillas de maíz 1 taza de melón picado, Café ó té sin azúcar. 20 g de pepita de calabaza | 2 tacos de Bistec (60g) con cebollas y chile poblano asado. 1/3 de aguacate. ½ plátano. Café ó té sin azúcar. 24 piezas de cacahuates | Sándwich integral con 40 g de atun, 1/3 de aguacate y Verduras enlatadas. ½ taza de zanahoria. 1 manzana Café ó té sin azúcar. 2 cdas de semilla de girasol | 2 Quesadillas con 20g de queso panela y 1 rebanada de pechuga de pavo cada una. 1 taza de champiñones 1 taza de espinaca. 17 fresas Café o té sin azúcar 20 almendras | ¾ berenjena cocida con 80g de queso panela a la plancha en salsa verde (1 cdita de aceite de maíz). 2 Panes tostados. 1 taza de melón 24 cacahuates |
|--|--|---|--|---|---|--|---|

| 0002 A | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|---|---|--|--|--|---|--|
| Desayuno 1 leche 2 fruta 3 cereal 2 AOA 2 aceite | 1 licuado de plátano (1 tza de leche descremada 1 plátano) 1 sincronizada (2 Tortillas 30 gr de queso Oaxaca 30 gr de pechuga de pavo, 2/3 aguacate) 5 galletas marías | 1 tza de leche 1 mango 2 claras de huevo 40 grs de queso panela 2 cuch. De aceite 1 rebanadas de pan de caja integral 12 galletas de animalitos | Sincronizada (2 tortillas 40 gr de queso panela 30 grs de pechuga de pavo) 6 galletas de animalitos 24 cacahuates 1 tza de leche descremada con café 1 tza de melón | 80 gr de queso panela asado 2 tortillas 1 plátano 1 tza de leche descremada 1 bolsa de palomitas de maíz con 2 cuch de margarina. | 1 plátano 4 claras de huevo 1 tza de leche descremada 2 tortillas 5 pza de galletas marías 20 almendras | 3 quesadillas con tortilla de maíz (30 grs de requesón 30 grs de pechuga de pavo, 2/3 de aguacate) 1 tza de leche descremada 1 tza de fresas con 1 cuch de crema y splenda | 1 tza de leche descremada 1 pera 4 claras de huevo dos rebanadas de pan 5 galletas maría 8 cuch. De semillas de girasol |
| Comida 4 AOA 1 leguminosa 3 cereales 2 verdura 4 aceite 2 fruta | 120 gr de pechuga de pollo asada ½ tza de lentejas ½ tza de arroz 2 tortillas 1 tza de coliflor y 2 cuch de chicharos con 2 cdita de mayonesa light 1 de pza de platano tabasco 24 cacahuates | 120 g de atún en agua a la mexicana ½ tza de arroz ½ tza de frijoles 2 rebanadas de pan de caja ½ tza de jicamas y ½ de pepino 4 pzas. de duraznos 4 cucharaditas de pepita tostada | 160 grs. de filete de pescado ½ tza de frijoles 1 tza de acelga cocida 1 tza de apio crudo 3 tortillas 2 manzana 1/3 pza. de aguacate 3 cdas de semillas de girasol | Tacos de pollo (1200 gr de pollo deshebrado y 3 tortillas) Ensalada (1 tza de lechuga 1 jitomate ½ tza de zanahoria) 2 naranja 48 piezas de cacahuete | 120 grs. de ternera de res ½ tza de haba 1 ½ pieza de jitomate asado ½ tza de calabaza azada ½ tza de arroz 2 tortilla 1/3 de aguacate 30 almendras 1 mango | Ensalada (1/3 tza de aguacate, con 24 cacahuates, ½ tza de pepino ½ tza de ½ tza brócoli ½ tza de zanahoria ½ tza de elote 60 g de jamón y 80 gramos de queso panela ½ taza de arvejón) 6 guayabas | 120 grs. de carne de res en puntas 1 jitomates (cebolla chile) 1 tza de verdolagas ½ tza de pepino 32 pistaches 1/3 de aguacate 2 tortillas ½ taza de arroz ½ taza de frijoles 1 pera |

| | | | | | | | |
|---|---|---|--|---|--|--|---|
| Cena 3 aceite 2 AOA 2 Cereales 1 Verdura 1 fruta 1 leche | 4 cada de semillas de girasol 80 gr de queso panela asado 2 tortillas ½ tza de brócoli 1 vaso de leche light 1 manzana | Torta (1 bolillo, 2 cuch de mayonesa, 1/3 pza de aguacate 2 rebanadas de jamón y 30 grs.) ½ taza de zanahoria 1 yogurt bebible con 1 taza de papaya | ½ taza de acelgas cocidas ½ tza de queso cottage 4 pza de nueces enteras 3 guayabas 1 vaso de leche light | 80 gr de queso panela asado Con 1 taza de ejotes en salsa verde 2 tortillas 1/3 de aguacate y licuado de plátano (6 nueces, 1/2 platano 1 vaso de leche light) | Sándwich (2 rebanadas de pan, 30 grs de pechuga de pavo 40 grs. de queso panela) 36 cacahuates ½ tza de calabacitas asadas 240 ml de yogurt natural y 2 tunas | ½ tza de verdolagas 60 grs de ternera 2 tortillas 10 almendras 2/3 aguacate 1 vaso de leche light 1 manzana | 2 quesadillas (2 tortillas maíz 30 grs queso oaxaca 30 grs de requesón) ½ tza de champiñón cocido 1 cda crema 2/3 aguacate 1 vaso de leche light 17 fresas |
|---|---|---|--|---|--|--|---|

| 0022 A | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|--|---|--|---|--|--|---|
| DESAYUNO Verduras1 Frutas 2 Cereales 3 Leguminosas 1 AOA 2 Lácteo descremado1 Aceites 3 | 3 Claras de Huevo revueltas con ½ taza de ejotes y 30g de queso panela. ½ taza de frijoles cocidos 2 Tortillas de maíz 240ml de café con leche con 1 cdita de azúcar 2/3 aguacate 10 almendras 1plátano | Sándwich con 2 rebanadas de pechuga de pavo 20g de queso panela y verduras ½ taza de frijoles cocidos 1 cdita de crema machacados. 1 cdita de crema reducida en grasa 240ml de yogurt descremado 6 nueces | 2 Quesadillas de maíz con 30g de queso panela cada una. ½ tza de frijolitos cocidos 1 calabaza en rueditas. 1 mango 240ml de leche descremada con 2 cdas de cocoa en polvo con 1 cdita de azúcar 20 almendras | 1 Taza de cereal con 240ml de leche descremada 1 plátano en rueditas 1 cdita de azúcar 3rollitos de pechuga de pavo en 1 pan tostado con ½ taza de frijoles cocidos machacados. 2/3 aguacate, 1 taza de ejotes cocidos 3 nueces | 1Calabaza rellena de 2 rebanadas de pechuga de pavo y 20g de queso panela y 1 cdita de aceite de oliva, 1/2 taza de lentejas cocidas 240ml de café con leche con 1 cdita de azúcar 20 almendras 1 Pera | Verduras al vapor 1 ½ tza con 45g de pechuga de pollo deshebrada, 1/2 taza de frijoles cocidos machacados 1 cdita de crema reducida en grasa 1taza de jugo de naranja 240ml de yogurt descremado. Té con 1 cdita de azúcar 6 nueces | 2 Tostadas de maíz horneadas con ½ taza de frijoles machacados cocidos, 45g de pechuga de pollo deshebrada entre las dos 1taza de lechuga fileteada, 1/3 de aguacate 1 mango 6nueces 240ml de café con leche con 1cdita de azúcar |
| COMIDA Verduras3 Frutas 2 Cereales 3 Leguminosa 1 AOA 4 Aceites 4 | Sopa de lentejas y de verduras (1/2 tz de lentejas, calabaza y zanahoria) 120 g pechuga de pollo asada con 1/3 aguacate Ensalada de lechuga, jitomate, zanahoria 2 tzas. 2 cuch de aceite de oliva 1Tortillas de maíz ½ taza de arroz blanco 1 pera | 1 taza de sopa de fideo con verduras, 4 albóndigas chicas de carne molida extra magra con salsa verde y verduras mixtas 1 tza, 2 tortillas de maíz ½ taza de frijoles cocidos, 2/3 de aguacate. 2 cuch de aceite para cocinar 18 uvas y 1manzana | Sopa de calabaza (2tzas) 120g de filete de pescado en salsa roja con ½ taza de arroz blanco con verduras ½ taza de frijoles cocidos, 1 taza de ejotes cocidos con 4cditas de aceite de oliva. 2/3 de mamey. | Consomé de pollo con verduras. 1.5 tazas de pasta con 90g de carne molida extra magra con 1 taza de chayote, ½ taza de zanahoria y salsa de jitomate, ½ taza de lenteja cocidas, 4cditas de crema reducida en grasa, 30g de queso panela rallado. 1plátano | Sopa de champiñones con epazote (2tzas) 3 enfrijoladas (2 cuch de aceite) con 30g de pechuga de pollo deshebrada, 2 cditas de crema baja en grasa, 1 taza de ejotes cocidos. 2 manzanas | Sopa verduras en caldillo de jitomate (2tzas), 120g de pechuga de pollo en salsa verde con ½ pz de taza de papa cocida en cuadritos y 1 taza de verdolagas. ½ taza de arroz rojo, ½ taza de frijoles cocidos, 1tortilla de maíz, 1 aguacate, 2 tazas de melón. | Sopa de fideo con verduras (1 taza) 3 tacos de pollo (30g c/u) dorados horneados, 1/3 de aguacate con pico de gallo, 3cdta de crema reducida en grasa, 40g de queso panela rallado 1/2 taza de frijoles cocidos. 1 plátano |
| CENA Verduras1 Frutas1 Cereales 3 | Cereal 1 tza con 240ml de leche descremado con 1 manzana en | Sándwich de pechuga de pavo 3 rebanadas con 1 calabaza | 2 Enchiladas verdes con 7 cdas de queso cottage light | 240ml de leche licuada con 17 fresas medianas, 1 cdita de azúcar | 2 tacos de requesón (3 cdas cada uno)con 1 taza de | Sándwich de atún 3/4 lata, 1 cdita de mayonesa, apio picado y lechuga, | 2 Quesadillas con 30g de queso panela cada una, 1/3 de aguacate, 3 |

| | | | | | | | |
|--|---|---|--|---|---|---|---|
| Proteínas2 Lácteo descremado1 Aceites 3 | cuadritos ,1cdita de azúcar con 10 almendras. 1 Quesadilla con 60g de queso Oaxaca y 1/3 de aguacate. | mediana asada 1cdita de mayonesa, 10 almendras, 240ml de café con leche con 1 cdita de azúcar, 1 ciruela. | entre las dos, 1 /3 de aguacate, con 1 taza de ejotes a la mexicana, 10 almendras, 1 taza de papaya, 250ml de café con leche 1cdita de azúcar. | 10 almendras y ¼ taza de amaranto tostado,1 Quesadilla con 40g de queso panela 1 rebanada pechuga de pavo,1/3 aguacate. | champiñones y epazote, 18 uvas, 10 almendras,240ml de leche con cocoa en polvo con 1 cdita de azúcar. | 10 almendras, 240ml de café con leche 1 cdita de azúcar, 1 manzana. | nueces, 240ml de café con leche 1 cdita de azúcar,1 taza de ejotes cocidos. |
|--|---|---|--|---|---|---|---|