

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Evidencia del efecto del consumo de especies del género
Lupinus para la disminución del riesgo cardiovascular.**

Sistematización de Experiencias prácticas de investigación y/o intervención

Napoleón Benjamín Benítez Loza

Nutrición Humana

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Licenciado en Nutrición Humana

Quito, 11 de mayo de 2016

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN

**Evidencia del efecto del consumo de especies del género
Lupinus para la disminución del riesgo cardiovascular**

Napoleón Benjamín Benítez Loza

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Patricia Mogrovejo J, MD, M.Sc,
Ph.D.

Firma del profesor

Quito, 11 de mayo de 2016

DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Napoleón Benjamín Benítez Loza

Código: 00006662

Cédula de Identidad: 1711197283

Lugar y fecha: Quito, 11 de mayo de 2016

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad a nivel mundial y en el Ecuador. La causa principal subyacente a un evento cardiovascular a nivel primario y secundario es la arterosclerosis. Enfermedad asintomática de patología compleja, caracterizada por el proceso inflamatorio y desarrollo de la placa fibrosa de ateroma que inicia a edad temprana y se manifiesta a edad adulta. Los diferentes estudios epidemiológicos han identificado que estilos de vida no saludables promueven el desarrollo de enfermedades como: la hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes tipo II, aumentando la posibilidad de acelerar el desarrollo de la arterosclerosis. Por otra parte, los estudios han permitido identificar tratamientos con resultados positivos para disminuir la incidencia primaria y secundaria de un evento cardiovascular, sin embargo, los tratamientos existentes, en especial en países de ingresos económicos medios y bajos tienen una baja adherencia por parte del paciente por causas que van desde el estado anímico hasta el costo en sí del medicamento. Por lo tanto, alternativas complementarias para el tratamiento de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares ha motivado a proponer la terapia de la polipíldora que agrupe en un solo compuesto los compuestos activos necesarios para tratar la hipertensión, hipercolesterolemia y evitar la formación de coágulos. Dicho concepto, aunque, promisorio en su propuesta presenta complejidades en su puesta en práctica debido a temas de formulación y propiedad intelectual. Una alternativa complementaria y bajo el mismo concepto de la poli píldora en el tratamiento de los factores de riesgo es el uso de las leguminosas por sus propiedades en la disminución de la hipercolesterolemia, presión sanguínea y glucemia. En este sentido, este estudio resume todos los estudios realizados en seres humanos sobre el efecto que tiene el consumo de especies del género *Lupinus* en la presión sanguínea, glicemia y perfil lipídico para la disminución del riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide and in Ecuador. The main cause underlying a cardiovascular event is atherosclerosis. Asymptomatic complex disease, characterized by the inflammatory process and development of the fibrous plaque that starts at an early age and manifests in adulthood. Different epidemiological studies have identified that unhealthy life styles affect the development of atherosclerosis by causing hypertension, hypercholesterolemia, and type II diabetes. Moreover, studies have identified treatments with positive results to reduce primary and secondary cardiovascular events incidence, however, existing treatments, especially in middle and low income countries have low adherence by the patient for reasons ranging from mood to cost of the drugs. Therefore, complementary alternative for the treatment of the risk factors of cardiovascular diseases has led to propose therapy polypill it combines in a single compound necessary active compounds to treat hypertension, hypercholesterolemia and prevent clot formation. This concept, although promising in its proposal presents complexities in implementation due to formulation issues and intellectual property. A complementary and under the same approach of poly pill in the treatment of risk factors is the use of legumes for its properties in lowering cholesterol, blood pressure and blood sugar. In this regard, this study summarizes all studies made in humans beings on the effect of consumption of species of the genus *Lupinus* in blood pressure, blood glucose and lipid profile for cardiovascular risk reduction.

Key words: lupinus, cardiovascular disease, stroke, lupin, hypertension, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, diabetes type II, hypoglycemic effect, cardiovascular risk factors, nitric oxide, free radicals

ABREVIATURAS

ACV: accidente cardiovascular

ECV: enfermedades cardiovasculares

DM2: diabetes mellitus tipo 2

MSP: Ministerio de Salud Pública del Ecuador

O₂: oxígeno molecular

OMS: Organización Mundial de la Salud

NO: óxido nítrico

nNOS: óxido nítrico sintasa neuronal

iNOS: óxido nítrico sintasa inducida

eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial

Redox: reacciones óxido reducción

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. JUSTIFICACIÓN.....	15
3.1 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas	19
3.2 Patogénesis de la arterosclerosis y su relación con factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares.....	29
3.3 Tratamiento farmacológico y nutricional actual sobre los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas	34
3.5 Leguminosas, características generales.	44
3.6 Características Nutricionales del Lupinus	45
3.7 Alcaloides del Lupinus y Toxicidad	47
4 Objetivo General.....	49
4.1 Objetivos Específicos	49
5. METODOLOGIA.....	50
6. DISCUSIÓN	51
6.1 Efecto hipotensor en la presión sanguínea por el consumo de lupinus.....	53
6.2 Efecto hipolipemiente por el consumo de lupinus	62
6.3 Efecto hipoglucemiante por el consumo de lupinus.....	74
7. CONCLUSIONES	81
8. RECOMENDACIONES	83
9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84

INDICIE DE TABLAS

Tabla 1 Tipos de enfermedades cardiovasculares.....	19
Tabla 2 Principales causas de mortalidad general año 2014 en Ecuador.....	20
Tabla 3 Principales causas de mortalidad femenina año 2014 en Ecuador-----	21
Tabla 4. Principales causas de mortalidad masculina año 2014 en Ecuador-----	22
Tabla 5 Defunciones ECV según causa de muerte, grupo de edad y sexo año 2014 en Ecuador-----	23
Tabla 6 Estudios epidemiológicos mundiales sobre las ECV-----	25
Tabla 7 Clasificación de los principales factores de riesgo-----	28
Tabla 8 Clasificación de la presión sanguínea-----	35
Tabla 9 Clasificación del perfil lipídico-----	35
Tabla 10 Detalle por categoría de la baja adherencia a los tratamientos de ECV-----	36
Tabla 11 Efecto teórico de la poli píldora de Wald and Law-----	38
Tabla 12 Principales ensayos clínicos usando una poli píldora en prevención primaria y secundaria de ECV-----	41
Tabla 13 Composición nutricional de las especies principales de lupinus-----	46
Tabla 14 Efecto de los factores en el riesgo en la enfermedad coronaria-----	51
Tabla 15 Efecto del consumo de lupinus en la presión sanguínea-----	60
Tabla 16 Efecto del consumo de lupinus en el colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos-----	71
Tabla 17 Efecto del consumo de lupinus sobre la hiperglicemia e insulina-----	77

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 Formación de los radicales libres de oxígeno a partir del oxígeno molecular –22

FIGURA 2 Problemas de formulación conforme aumenta el número de compuestos en la poli
píldora-----40

1. Introducción

No todos murieron, pero todos estaban afectados en palabras del poeta francés La Fontaine en relación a la peste que afectó Europa en el Siglo XVII. Esto también, es cierto para la arterosclerosis según Salvayre (2015). La arterosclerosis es una patología crónica inflamatoria asintomática que causa una disfunción de las células endoteliales de la pared arterial (Aikawa, 2015). La característica principal de esta enfermedad es la acumulación de lípidos y remodelamiento anormal de la intima arterial (Salvayre, 2015), la cual, puede romperse provocando una isquemia del tejido afectado que puede llevar a la muerte (Salvayre, 2015). La arterosclerosis inicia en la infancia temprana, se manifiesta en la edad adulta y es la patología subyacente causante de la mayoría de enfermedades cardiovasculares (ECV) (WHO, 2007). Las ECV son un grupo de desordenes del corazón y de los vasos sanguíneos (OMS, 2016), como: la cardiopatía coronaria, las enfermedades cerebrovasculares, las arteriopatías periféricas (OMS, 2016). La enfermedad cardíaca coronaria y el derrame cerebral son las enfermedades que ocurren con mayor frecuencia entre el grupo de ECV (Mohammed, S, 2016).

A nivel epidemiológico, las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de mortalidad y morbilidad en el mundo (WHO, 2016). Trascienden las barreras socio económicas y afecta por igual a hombres y mujeres (Cam, 2012). Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que el 31% de muertes a nivel mundial son a causa de las enfermedades cardiovasculares. De igual manera, las enfermedades cardiovasculares en Ecuador las ECV son la principal causa de mortalidad, entre las cuales, están las enfermedades isquémicas del corazón, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades hipertensivas (INEN, 2014).

A lo largo del Siglo XX, amplios estudios epidemiológicos como el Estudio de Framingham (Framingham Heart Study), proporcionaron información sobre múltiples potenciales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares (Salvayre, 2015). A partir de estos estudios, se determinó que el desarrollo y estabilidad de las lesiones ateroscleróticas dependen de factores de riesgo tanto ambientales como genéticos (Salvayre, 2015); los cuales, pueden ser categorizados como factores locales (flujo turbulento de la sangre), factores no modificables (edad, género, historia familiar ECV), factores modificables (dislipidemia, hipertensión, diabetes, dieta, cigarrillo) (WHO, 2011) y factores sistemáticos (Lp(a), fibrinógeno) y otros factores como altos niveles de proteína C-reactiva, sedentarismo y obesidad (Salvayre, 2015).

En condiciones normales, las células endoteliales que cubren la superficie interna de las paredes arteriales participan en la regulación de la homeostasis vascular al mantener el tono vascular, prevención de la proliferación de células lisas musculares, regulación de la adhesión y activación de leucocitos, inhibición de la agregación plaquetaria y formación de trombos (Salisbury, 2015). Las mencionadas funciones regulatorias de las células endoteliales son mediados por la producción del óxido nítrico (NO) (Rochette, 2013). Compuesto altamente soluble en ambientes hidrofóbicos, propiedad que le permite circular libremente a través de las membranas celulares y activar las rutas celulares relacionadas con la homeostasis vascular (Rochette, 2013). El óxido nítrico (NO) es sintetizado por tres enzimas óxido nítrico sintasas: óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS), óxido nítrico sintasa inducida (iNOS) y óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), a partir del amino ácido L-arginina y el oxígeno molecular (O₂) (Rochette, 2013). El oxígeno molecular es un compuesto que tiene varias funciones en los organismos vivos, es utilizado para extraer energía de macromoléculas orgánicas mediante reacciones de oxido reducción, señalización celular y rutas metabólicas (Salisbury, 2015),

(Salvayre, 2015). Las reacciones de oxidación reducen indirectamente la formación de los radicales libres, compuestos que tienen electrones no apareados en sus orbitales de valencia volviéndolos altamente reactivos (Salvayre, 2015). A bajas concentraciones los radicales libres estimulan y regulan funciones fisiológicas, en cambio, a altas concentraciones los radicales libres son perjudiciales porque oxidan a diferentes macromoléculas afectando su estructura y potencialmente su función (Salvayre, 2015).

A nivel molecular los dos eventos principales implicados en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares a causa de la arteriosclerosis son la producción vascular de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONs) y la peroxidación de lípidos (Mohammed, 2016). En esta misma línea, una mayor concentración de radicales libres genera un desbalance con respecto al óxido nítrico causa un estado de estrés oxidativo en las células endoteliales al disminuir la producción de NO y las funciones anti-inflamatoria y anti-aterogénica del NO (Salvayre, 2015)(Mohammed, 2016). Como resultado del estrés oxidativo, las células endoteliales responden mediante una respuesta inflamatoria, (Salvayre, 2015), iniciando así, la arterogénesis.

Actualmente la terapia médica nutricional de estas enfermedades es la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Mediante la administración de medicamentos y promoción de estilos de vida saludables enfocados a disminuir los factores modificables que están asociados con la incidencia de un evento cardiovascular (WHO, 2007). Sin embargo, las recomendaciones existentes en promocionar hábitos saludables no son prácticos en el corto tiempo debido a la baja adherencia a los tratamientos y así evitar o retardar un evento cardiovascular primario o secundario (Wald, 2003). A partir de este escenario, surge el planteamiento de formular un medicamento constituido por una estatina, ácido fólico, aspirina y antihipertensivos (Wald, 2003). La administración de una cápsula

diaria de este medicamento denominado “poli píldora” en personas con enfermedad cardiovascular y cualquier otra persona mayor o igual a 55 años de edad, tendría una prevención del 88% en ataque cardíaco y el 80% en derrame cerebrale, con un mínimo de riesgo de efectos adversos, además, en países de ingresos económicos medios y bajos puede aumentar la adherencia a la poli píldora siempre y cuando se mantenga un precio bajo (Huffman, 2014).

Sin embargo, el concepto teórico de la poli píldora planteado por Wald y colaboradores como estrategia de prevención y abordaje de las enfermedades cardiovasculares plantea complejidades; debido a, las diversas propiedades físicas, químicas, derechos de propiedad intelectual, posibilidad de efectos adversos y la elección del compuesto considerando si es para prevención primaria y secundaria (Wiley, 2014). En este sentido,. actualmente hay ocho poli píldoras desarrolladas que están en fase de estudio (Wiley, 2014); por otra parte, está pendiente determinar la adherencia y la tasa de eventos cardiovasculares a partir del uso de estas poli píldoras (Huffman, 2014).

Haciendo hincapié en que los factores de riesgo modificables están asociados con el desarrollo de la arterosclerosis, principal causa de las enfermedades cardiovasculares; mientras que, las estrategias de abordaje como la poli píldora están en fase de evaluación sobre su efectividad en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares. Se vuelve necesario alternativas de tratamientos; en este sentido, la identificación de alimentos con propiedades que permitan prevenir o tratar las enfermedades denominados funcionales o nutraceúticos (Eman, 2012).

Las leguminosas son un tipo de alimento que tienen propiedades que disminuye los factores de riesgo modificables de las enfermedades cardiovasculares, tal es el caso del género *Lupinus* (Arnoldi, 2015), utilizado en la alimentación de animales y el ser humano. El término

lupino se refiere a cuatro tipos principales de especies domesticadas llamadas *Lupinus albus* (lupino blanco), *L. angustifolius* (lupino de hojas estrechas), *L. luteus* (lupino amarillo) y *L. mutabilis* (lupino andino) (Arnoldi, 2011). En general, las semillas de lupino tienen un contenido de proteína del 35-40% de peso seco, fibra en un 39% y un bajo contenido de almidón (Arnoldi, 2015). Diferentes estudios in vitro y en vivo han determinado que las diferentes variedades de *Lupinus* tiene propiedades hipolipemiantes, hipotensivas, hipoglucemiantes y anti plaquetarias (Sirtori, 2004) (Arnoldi, 2011, 2015) (Fornasini, 2012) (Parolini, 2012). Propiedades que conceptualmente son un símil con la estrategia de la poli pildora, es decir, el uso de un solo vehículo que contengan diferentes compuestos para disminuir los factores de riesgo modificables.

2. Justificación

Todos los seres humanos desarrollan lesiones ateroscleróticas (Salvayre, 2015), su prevalencia en los adultos es universal, sin embargo, la tasa de progresión y la gravedad de las lesiones depende de factores genéticos y ambientales que son geográficamente variables (Salvayre, 2015). Factores ambientales como la actual globalización acelerada, urbanización y estatus socio económico en países de ingresos medios y bajos (Mayén, 2014), han creado las condiciones para el desarrollo de estilos de vida no saludables, es decir, alimentación alta en grasa saturada, azúcares simples, falta de actividad física, tabaquismo, provocando un aumento de la obesidad, hipertensión, hiperglucemia, dislipidemia (Salvayre, 2015)(Wiley, 2014)(Castellano, 2015). En este contexto, el estudio de Imamura y colaboradores (2015), sobre el consumo de alimentos de 187 países, señala que los análisis mundiales de la alimentación en base a las hojas de balance de alimentos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) por sus siglas en inglés, tienen actualmente limitaciones en determinar diferencias en la calidad y tipo de alimentos de las poblaciones de los diferentes países. De igual manera, Imamura y colaboradores (2015), menciona que el consumo de alimentos saludables y nutrientes ha aumentado modestamente entre 1990 y 2010, en particular en países de ingresos económicos altos y medios. Aunque en los países andinos de América Latina, no presentá un aumento del consumo de alimentos saludables; al contrario, existe un aumento del consumo de alimentos no saludables (Imamura, 2015). Entiéndase por alimentos no saludables ingestas altas de: sal, grasas saturadas, azúcares simples, bajas ingestas de frutas, vegetales y granos enteros (Mayén, 2014). En esta misma línea, Mayen y colaboradores (2014), sostienen en su revisión sistemática de 33 artículos que los individuos de un estatus socio económico alto tienen

mayor probabilidad de consumir alimentos saludables, es decir, granos enteros, carnes magras, pescado, productos lácteos bajos en grasa, frutas y vegetales, mientras que, individuos de estatus socio económico bajo tienden a consumir más grasa y menos fibra. Por otro lado, el estatus socio económico alto en países de ingresos económicos bajos y medios (IEBM), esta relacionado con patrones de alimentación no saludable (Mayén, 2014); es decir, altas ingestas de grasas saturadas y energía, asimismo, en áreas urbanas de países IEBM la ingesta de energía es alta y se relacionan con la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en estos países (Mayén, 2014).

En el caso de Ecuador, de acuerdo al Banco Mundial (2016), es un país de ingresos económicos medios altos. El consumo promedio de fruta es de 183 gramos al día, valor por debajo de los 400 gramos al día recomendado por la Organización Mundial de la Salud, (MSP, 2016). Mientras que, el 29.2% de la población ecuatoriana presenta un consumo excesivo de hidratos de carbono en forma de arroz, azúcares, pan entre otros (MSP, 2016). Asimismo, existe un alto sedentarismo reflejado en que siete de cada diez adolescentes son poco activos, uno de cada cuatro adultos que vive en áreas urbanas hace actividad física en su tiempo libre (MSP, 2016). Al mismo tiempo, la inversión publicitaria mensual de productos alimenticios no saludables es de varios millones de dólares, por ejemplo en febrero del 2013, dicha inversión para la ciudad de Quito fue de USD 10 millones (MSP, 2016). Por tanto, la dinámica entre diferentes factores se refleja en la prevalencia de enfermedades crónicas en la población ecuatoriana, casi dos de cada tres ecuatorianos entre 19 a 60 años presenta sobrepeso u obesidad (MSP, 2016), De hecho, entrando en mayor detalle, el grupo de edad entre los 50 a 59 años en la población ecuatoriano presenta un 22,7% hipertensión arterial, uno de cada diez ecuatorianos presenta diabetes tipo 2, más de la mitad de ecuatorianos en este grupo presentan colesterol alto (MSP, 2016).

No obstante, se puede pensar que la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares (ECV) pueden ser tratadas a través de realizar actividad física, tener una buena alimentación y usar los medicamentos contra la hipertensión, dislipidemia e hiperglucemia (Peluso, 2012). La realidad es otra, las tasas de mortalidad debido a las ECVs ocupan los primeros lugares a nivel mundial (WHO, 2016). Por otro lado, los efectos adversos de los medicamentos para el tratamiento de los factores de riesgo están relacionados con la incidencia de enfermedades; tal es el caso de los diuréticos y bloqueadores beta en el tratamiento de la hipertensión, su uso está asociado a un aumento de la incidencia de diabetes (WHO, 2007). La solución sería la sustitución de estos medicamentos por otros hipertensivos, considerando que la mayoría de medicamentos hipertensivos son equivalentes en términos de eficacia para tratar esta enfermedad (WHO,2007). Sin embargo, la realidad socio económica de cada país, región e individuo pesa más, los diuréticos son la opción más barata y por lo tanto la más costo-efectiva (WHO,2007). Todo este escenario en relación a las enfermedades cardiovasculares motivó que en el año 2010, la Asamblea General de las Naciones Unidas adopte la Resolución 65/238, reconociendo a las enfermedades no transmisibles, entre estas, las enfermedades cardiovasculares como una epidemia global.

Actualmente la prevención de las enfermedades cardiovasculares se enfoca en el tratamiento de los factores de riesgo modificables, sustentado en sólida evidencia científica (WHO, 2007). Inicia con la evaluación y posterior prescripción de medicamentos y aconsejaría en cambios del estilo de vida, cuya meta es mejorar los perfiles de los factores de riesgo modificables y así disminuir el riesgo de un evento cardiovascular. Este mecanismo de abordaje requiere de una sistema de salud cohesionado, capacidad adquisitiva y adherencia al tratamientos por parte del paciente, (Wiley, 2014).. El impacto de utilizar este mecanismo de

tratamiento de las enfermedades cardiovasculares a nivel global no ha sido suficiente. Al contrario, hay un aumento de los eventos cardiovasculares a nivel mundial. De igual manera el concepto de la poli píldora de Wald y Law como alternativa radical de prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en el corto plazo, se encuentra en fase de evaluación y presenta interrogantes inherentes a la naturaleza de elaborar un polí medicamento y ante todo de su real efecto en disminuir los eventos cardiovasculares. Por lo tanto, el enfocar la atención al *Lupinus* por sus propiedades hipotensoras, hipolipemiantes, hipoglicemiantes como tratamiento complementario al manejo de factores de riesgo modificable es necesaria en razón que el tipo de alimentación tiene un papel clave en el desarrollo de la arterosclerosis.

En este sentido, la presente revisión de artículos científicos se enfoca en las propiedades mencionadas anteriormente del *Lupinus* para disminuir los niveles de los factores de riesgo modificables, relacionados con la arterosclerosis y manifestación de un evento cardiovascular.

A través de la revisión de estudios de ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte, casos control, revisiones. Aportando así, con evidencia científica que sustente las propiedades del género *Lupinus* para el manejo complementario en laa prevención primaria y secundarias de las enfermedades cardiovasculares.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbi-mortalidad en el mundo (Wong, 2014)(WHO, 2015), provocan más de 17 millones de muertes cada año, equivalente al 30% del total de muertes a nivel mundial (Cannon, 2013)(Wong, 2014), una cifra que tiene una proyección de crecimiento de 23,6 millones en el 2030 (Castellano, 2014), además, causan el 60% de todas las muertes en personas con diabetes (WHO, 2007). Por otro lado, las personas mayores a 30 años sin enfermedad cardiovascular tienen en general un riesgo de por vida general de cerca del 50% de presentar una enfermedad cardiovascular (Rapsomaniki, 2014). La siguiente tabla 1, la clasificación de las ECV según la Organización Mundial de la Salud.

Tabla 1
Tipos de enfermedades cardiovasculares

ECVs a causa de la arterosclerosis	Enfermedad cardíaca isquémica o enfermedad arterial coronaria, ejemplo ataque cardíaco.
	Enfermedad cerebro vascular, ejemplo derrame cerebral
	Enfermedades de la aorta y arterias, incluye hipertensión y enfermedades vasculares periféricas.
Otras ECVs	Enfermedad cardíaca congénita
	Enfermedad cardíaca reumatoide
	Cardiomiopatías
	Arritmias cardíacas

Nota. Adaptado de Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control (WHO, 2011).

La mortalidad a causa de las ECV se concentra principalmente en la enfermedad cardiaca isquémica con un 42,5%, seguida de la enfermedad cerebro vascular con 35,5% (Cannon, 2013), en su conjunto cubren el 75% de todas las muertes por ECVs y la patología subyacente a estas dos enfermedades es la aterosclerosis. El impacto de estas dos enfermedades cardiovasculares es alto, por ejemplo, en el año 2008 hubo 17,3 millones de muertes cardiovasculares, los ataques al corazón y accidentes cerebrovasculares fueron responsables de 13.5 millones de las muertes, equivalente al 78,0% (WHO, 2011), además, las ECV trascienden las barreras socio económicas y afecta por igual a hombres y mujeres (Wong, 2014). Sin embargo, el 80% de muertes son en países de ingresos económicos bajos y medios (Wong, 2014). De acuerdo a Uthman y colaboradores (2015), los países de ingresos económicos bajos y medios están experimentando una transición epidemiológica hacia las enfermedades crónicas, entre estas las ECVs en un tiempo incluso menor a lo sucedido en países de ingresos económicos altos debido a la acelerada urbanización y alimentación no saludable (WHO, 2011)(Uthman, 2015). La mencionada transición epidemiológica en Ecuador se refleja en las principales causas de muerte. Las siguientes tablas presentan las principales causas de mortalidad total, por género y grupo de edad en adultos en Ecuador según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) en el 2014.

Tabla 2
Principales causas de mortalidad general año 2014 en Ecuador

	Población estimada 2014			16,027,466
	Total de defunciones			62,891
	Tasa mortalidad general (x 100,000 habitantes)			392,96
Orden	Causa muerte	Número	%	Tasa
1	Enfermedad isquémica corazón	4,420	7,03	27,64
2	Diabetes mellitus	4,401	6,99	27,64
3	Enfermedades cerebrovasculares	3,777	6,00	23,57
4	Enfermedades hipertensivas	3,572	5,67	22,29
5	Influencia y neumonía	3,418	3,42	21,33

Fuente. Anuario de estadísticas vitales-nacimientos y defunciones, INEC 2014

Tabla 3
Principales causas de mortalidad femenina año 2014 en Ecuador

	Población estimada 2014			8,087,914
	Total de defunciones			28,03
	Tasa mortalidad general (x 100,000 habitantes)			348,71
Orden	Causa muerte	Número	%	Tasa
1	Diabetes mellitus	2,231	8,41	29,32
2	Enfermedades cerebrovasculares	1,891	6,70	23,38
3	Enfermedades hipertensivas	1,874	6,64	23,17
4	Enfermedades isquémicas del corazón	1,787	6,34	23,17
5	Influenza y neumonía	1,741	6,17	21,53

Fuente. Anuario de estadísticas vitales-nacimientos y defunciones, INEC 2014

Tabla 4
Principales causas de mortalidad masculina año 2014 en Ecuador

	Población estimada 2014			7,939,552
	Total de defunciones			34,778
	Tasa mortalidad general (x 100,000 habitantes)			438,03
Orden	Causa muerte	Número	%	Tasa
1	Enfermedad isquémica corazón	2,643	7,60	33,29
2	Accidentes de transporte terrestre	2,438	7,01	30,71
3	Diabetes mellitus	2,030	5,84	25,57
4	Enfermedades cerebrovasculares	1,886	5,42	23,75
5	Enfermedades hipertensivas	1,698	4,88	21,39

Fuente. Anuario de estadísticas vitales-nacimientos y defunciones, INEC 2014

Tabla 5
Defunciones por ECV según causa de muerte, grupo de edad y sexo año 2014 en Ecuador

Causa de muerte y sexo	Grupo de edad		
	15-49 años	50- 64 años	65 años o mas
Diabetes mellitus tipo II			
Hombre	79	273	680
Mujer	47	278	915
Enfermedad cardiaca hipertensiva			
Hombre	32	67	525
Mujer	14	66	707
Infarto agudo miocardio			
Hombre	301	544	1615
Mujer	113	204	1,335

Fuente. Anuario de estadísticas vitales-nacimientos y defunciones, INEC 2014

El impacto de las ECV no es solo las estadísticas en las tasas de mortalidad, acarrear un costo financiero relacionado con hospitalización, medicación y pérdida de productividad,

(Wiley, 2014). Incluso el efecto económico es quizá más severo en países de ingresos económicos bajos y medios al reducir hasta en un 6.77% el producto interno bruto-PIB de estos países, inhibiendo el crecimiento económico y perpetuando el ciclo nocivo de la pobreza (Wiley, 2014). Una medida que se utiliza en relación a la carga de las ECV es los años de vida ajustado por discapacidad (DALYs) por sus siglas en inglés; una medida de la carga global de la enfermedad, expresada como el número de años perdidos debido a una mala salud , discapacidad o muerte prematura a causa de las ECV (WHO, 2011). En el caso de Ecuador los DALYs en hombres esta en el rango de 114 - 2137 años perdidos por 100 mil habitantes y para las mujeres esta en el rango de 1490 - 2583 años perdidos por 100 mil habitantes (WHO, 2011).

A lo largo del Siglo XX, se han llevado diferentes estudios epidemiológicos con el objetivo de determinar los factores que inciden en el desarrollo de las ECV. El término “factores de riesgo” fue acuñado, William B. Kannel, director del estudio de Framingham (Wong, 2014). Un factor de riesgo es una característica biológica o una conducta que aumenta la posibilidad de presentar o morir de la enfermedad (Mataix, 2009). La mayoría de estudios epidemiológicos realizados en el Siglo XX deriva principalmente de estudios poblacionales en Europa (Salim, 2004) y países desarrollados, caracterizados por tener pocos datos sobre mujeres y baja diversidad étnica (Oliveira, 2015). Situación que ha sido revertida con estudios epidemiológicos bien diseñados de cohorte y caso control, considerando regiones geográficas, diversidad cultural, ingresos económicos y orígenes étnicos desde finales del Siglo XX (Oliveria, 2015).

Ejemplo de estudios epidemiológicos más sólidos son el estudio INTERHEART, INTERSTROKE y PURE. El primero fue un estudio internacional multi-céntrico de caso control realizado entre febrero de 1999 a marzo del 2003, con 15,152 casos y 14,820

controles, distribuidos en 262 centros de 52 países de siete regiones geográficas de todos los continentes. El mencionado estudio planteó investigar el nivel de asociación entre los factores de riesgo y el infarto agudo de miocardio (Oliveira, 2015). El hallazgo más relevante del estudio INTERHEART fue que nueve factores de riesgo representan más del 90% del riesgo atribuido a la población sobre un primer infarto de miocardio y el 99% de casos de infarto de miocardio tiene al menos un factor de riesgo (Oliveira, 2015). Hallazgos que evidencia mundialmente la ubicuidad de los factores de riesgo (Koon, 2009).

El estudio piloto de caso control INTERSTROKE realizado en 22 países a nivel mundial, entre el 01 de marzo del 2007 hasta el 23 de abril de 2010, cuyo objetivo fue evaluar la asociación de factores de riesgo conocidos y emergentes con la ocurrencia de un primer accidente cerebro vascular y la contribución individual de cada factor de riesgo a un evento cerebro vascular (Oliveira, 2015), en este sentido, el estudio determinó que el 90% del riesgo atribuido a la población sobre un evento cerebro vascular es debido a los factores de riesgo modificables, siendo, la hipertensión, niveles de lípidos, alimentación, inactividad física, tabaquismo, historia de diabetes, ingesta de alcohol y estrés psico social los factores mas importantes (Oliveira, 2015).

El estudio epidemiológico prospectivo urbano rural (PURE) por sus siglas en inglés, es la iniciativa mundial que evalúa las influencias sociales, biológicas y ambientales sobre enfermedades isquémicas cardíacas y eventos cerebrovasculares, inicio en el 2002 y terminó en el 2009 y una muestra de alrededor de 153 mil personas entre 35 –70 años de países de ingresos económicos altos, medios y bajos. Entre los hallazgos a destacar en relación al factor social-ambiental y los factores de riesgo, las políticas públicas de salud deben mejorar en términos de diagnóstico y mayor accesibilidad a tratamientos menos costosos; mientras que, las estrategias preventivas no farmacológicas, el estudio señala que la proporción de

individuos de los tres niveles de ingresos económicos que adoptan estilos de vida saludable, es decir, cesación del cigarrillo, alimentación saludable diaria con consumo regular de frutas y vegetales, y realizar actividad física fue del 4.3% (C.I 95%), siendo los individuos de ingresos económicos altos los más probables de tener hábitos saludables (Oliveira, 2015). De igual manera, el estudio multi céntrico aleatorio controlado doble ciego Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) por sus siglas en inglés, señala que la presión sistólica y la lipoproteína LDL tienen una asociación gradual con las ECV y ambos factores de riesgo en conjunto representan dos tercios del riesgo atribuible a la población (Salim, 2016). La tabla 7 describe estudios epidemiológicos destacados a nivel nacional y mundial en el siglo XX y XXI.

Tabla 6

Estudios epidemiológicos mundiales sobre las ECV.

Nombre del Estudio	Año del estudio	Lugar del Estudio	Población estudiado	Descripción del estudio
Estudio The Framingham Study	1948	Massachussets, EEUU	5,209 hombres y mujeres (edad 30–62 años)	Director del estudio, William B. Kannel acuñó el término “factor de riesgo”. Mostró la relación inversa entre colesterol HDL y riesgo de ECV. Conexión entre diabetes y ECV, incluso el mayor riesgo de ECV por diabetes en hombres y mujeres. Aporte a la epidemiología genética, como las determinantes genéticas de la hipertensión. Demostró que los factores de riesgo a menudo se agrupan , y que a mayor número de factores de riesgo presentes hay una mayor incidencia de ECV.
Estudio The Seven Country	1958	Global 7 países	12,763 hombres (edad de 40–59 años)	Gran parte de nuestro actual conocimiento sobre las relaciones entre el estilo de vida, la dieta, las enfermedades del corazón y derrame cerebral en diferentes partes del mundo se deriva de este estudio. Mostró a nivel de población e individual que las tasas de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular estaban directamente relacionados con el nivel de colesterol total , y que esta relación fue consistente entre las diferentes culturas .
Proyecto MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)	1979	Global	Aproximadamente 1.5 millones de hombres y mujeres 21 países 38 poblaciones (25-64 años)	Ejecutado por la Organización Mundial de la Salud. Objetivo medir la incidencia, determinantes y tendencias previo al infartos cardiacos y cerebrales fatales y no fatales en varias poblaciones en un periodo de 10 años. Taza del consumo de cigarrillo generalmente disminuye en hombres, pero aumenta en mujeres Mostró la asociación entre colesterol sérico y tazas de enfermedad cardiaca
Estudio INTERHEART	1999	Global 52 países	15,152 pacientes con antecedente de infarto miocardio, 14,820 sujetos ajustados para la edad y sexo	Estudios de caso-control de factores de riesgo de infarto agudo de miocardio. Su objetivo fue el explorar las asociaciones entre diferentes factores de riesgo e infarto agudo de miocardio dentro de diferentes grupos étnicos y poblaciones en 52 países en África, Asia, Australia, Europa, Medio Oriente, América del Norte y América del Sur. Nueve factores de riesgo se asocio con el infarto agudo de miocardio, esto son: Apolipoproteina B, apolipoproteina A-I, tabaquismo, presencia diabetes, hipertensión, obesidad abdominal, inactividad física, ingesta excesiva de alcohol, índice psico social.
Estudio PURE (Prospective Urban	2002-2009	Global 17	153,996 adultos	Examinar la influencia societal en los comportamientos del estilo de vida, factores de riesgo cardiovascular y en la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles.

Rural Epidemiology Study)		países	(edad de 35–70 años)	Hizo el estudio en países de ingresos económicos bajos, medios y altos. El estudio reporta que hay una baja prevalencia de estilos del comportamiento saludables en los tres niveles de ingresos económicos. Hay una tasa muy baja de uso de medicamentos cardio protectivos en la prevención secundaria en países con ingresos económicos bajos.
Estudio Whitehall	1967 a 1985	Reino Unido	18,403 hombres civiles (edad de 40-54 años) 10,314 hombres y mujeres (edad de 35-55 años)	El estudio de 1967 proporcionó datos preliminares de factores de riesgo cardiovascular, isquemia del miocardio y muertes por enfermedad cardiaca. El estudio de 1985 proporcionó información valiosa sobre determinantes sociales en las inequidades sociales, incluyendo una relación inversa nivel de empleo y prevalencia de angina, isquemia, bronquitis y comportamientos de riesgo para la salud. Los roles de factores genéticos y no genéticos en la predicción de diabetes tipo 2
The Reykjavik Heart Study	1967 a 1986	Islandia	> 30,000 hombre y mujeres	Evaluó los factores de riesgo de enfermedad cardiaca coronaria, la tendencia en el tipo de prevalencia de la enfermedad cardiaca desde 1967 a 1986.
AGES (Age, Gene, Environment, Susceptibility study)	2003		5,746 participantes	Continuación del estudio Reykjavik. Colaboración entre la Sociedad Cardiaca de Islandia y el Instituto Nacional de Salud de EEUU. Es uno de los estudios mas detallado y extensos sobre el envejecimiento. Están bajo estudio nuevos indicadores de enfermedad cardiovascular (tonometría arterial, resonancia magnética, imágenes de retinae daño arterial), interacciones genes-ambiente, marcadores moleculares de estrés oxidativo e indicadores inmunológicos y endócrinos. Hallazgos de este estudio señala que los diabéticos que reciben estatinas tienen una dismiución del 50% en la mortalidad cardiovascular.
Estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster)	1979	Alemania	4,043 hombres 1,333 mujeres (edad de 50-65 años)	Objetivo principal del estudio fue determinar la prevalencia de factores de riesgo de enfermedad cardiaca coronaria y su efecto en la población alemana. Desarrollaron un puntaje de predicción de riesgo de enfermedad cardiaca.
Estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)	1987	EEUU	15,792 participantes (edad de 45-64 años)	La mitad de los participantes son africanos americanos, la otra mitad son participantes blancos. Fue el primer estudio epidemiológico que se hizo mediciones del grosor de la carótida intima en etapa subclínica de la arterosclerosis. Mediciones de niveles de apolipoproteinas. Ensayos de coagulación y plaquetas. Este estudio mostró la relación directa entre buenos hábitos de salud cardiovascular y bajo riesgo de un ECVs.

Estudio de Latinos (Hispanic Community Health study)	2006	EEUU	15,092 hombres y mujeres hispanos (edad de 18 -72 años)	Objetivo del estudio fue caracterizar el estado de salud, carga de la enfermedad y las consecuencias de la emigración y aculturación en los EEUU.
---	------	------	--	---

Nota: Fuente Wong, N. (2014).

Los aportes de los diferentes estudios epidemiológicos hizo posible la identificación de factores que promueven el desarrollo de las lesiones arterioscleróticas, patología causante de las mayoría de las enfermedades cardiovasculares (WHO, 2011)(Salvayre, 2015), en este sentido, la American Heart Association clasifica los factores en: factores de riesgo mayores, factores de riesgo modificables y factores que contribuyen al riesgo cardiovascular (AHA, 2016). Los factores de riesgo mayores son aquellos que las investigaciones han demostrado aumentan de forma significativa el riesgo de una ECV (AHA,2016). Los factores de riesgo modificables son aquellos que se pueden modificar, tratar o controlar (AHA, 2016) y los factores que contribuyen a una ECV son aquellos asociados con un aumento del riesgo de ECV, pero su significancia y prevalencia aún no ha sido determinada con precisión (AHA, 2016). La siguiente tabla 8 describe los factores de riesgo en base a los criterio de la American Heart Association y World Heart Federation.

Tabla 7.
Clasificación de los principales factores de riesgo

No modificables	Comentario
Aumento de la edad	La edad avanzada mayor a 65 años aumenta el riesgo de una ECVs
Género, masculino	Los hombres tienen mayor riesgo de ECVs que las mujeres en pre-menopausia. Una vez pausada la menopausia, el riesgo de ECV en una mujer es similar a la de un hombre
Historia familiar prematura de ECV	El riesgo de una ECV se presenta en un hombre cuando la persona en primer grado de consanguinidad sufrió la ECV antes de los 55 años. En el caso de mujeres, el riesgo de ECV es cuando la persona en primer grado de consanguinidad sufrió la ECV antes de los 65 años
Herencia	Las personas de origen afro americano, indígenas americanos, asiáticos y latinos tienen más probabilidad de desarrollar una ECV
Modificables	
Fumador	El riesgo de una ECV es mayor en personas fumadoras. Estima que causa el 10% de todas las ECVs El consumo de cigarrillo es un factor independiente muy fuerte de muerte cardiaca súbita en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria. La disminución del riesgo de una ECV en personas fumadoras vuelve al de personas no fumadoras a partir de los 15 años de haber dejado el cigarrillo.
Hipertensión	Dos tercios de los sujetos con hipertensión están en países en desarrollo. Es la causa principal de ECV en el mundo
Hiperglicemia	El riesgo de un ECV es de dos a tres veces mayor en personas con diabetes tipo I y II. El riesgo cardiovascular aumenta con valores de glucosa elevados.
Dislipidemia	Elevado niveles de colesterol aumenta el riesgo de ECV. Un tercio de los ECV se le atribuye al colesterol alto.
Sobrepeso /Obesidad	Obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) esta fuertemente relacionado con los principales factores de riesgo cardiovascular, es decir, presión sanguínea alta, intolerancia a la glucosa,

	diabetes tipo II, dislipidemia.
Inactividad física	Define como menos de 30 minutos diarios de actividad moderada o menos de 20 minutos de actividad vigorosa por semana. Es el cuarto factor de riesgo de mortalidad.
Dieta no saludable	Alta ingesta de grasas saturadas, grasas trans, sal y calorías, baja ingesta de frutas y vegetales y pescado están asociados con riesgo cardiovascular. El consumo de sal es una determinante importante en los niveles de la presión sanguínea. Consumo frecuente de alimentos altos en calorías, por ejemplo, alimentos procesados promueven el desarrollo del sobrepeso y obesidad.
Otros factores	Turbulencia sanguínea

Nota: Adaptado de American Heart Association (2016) y World Heart Federation (2016).

Los cinco factores de riesgo modificables asociados con más del 50% de la mortalidad por ECVs son: hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes, obesidad y tabaquismo (Wilson, 2015). Por otro lado, Bertoglio y colaboradores, (2011), señalan que la hiperglucemia en forma de diabetes mellitus tipo 2 es la causante central del desbalance del metabolismo de carbohidratos, lípidos, amino ácidos y cuerpos cetónicos, aumentando el efecto negativo de los factores de riesgo cardiovascular.

3.2 Patogénesis de la arterosclerosis y su relación con factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares.

La definición de Aikawa (2015) sobre la arterosclerosis enfatiza que es una patología crónica inflamatoria asintomática que causa una disfunción de las células endoteliales. Previo a explicar sobre el proceso de la patogénesis de la arterosclerosis, es conveniente saber las funciones que cumplen las células endoteliales en arterias sanas. El endotelio vascular es una mono capa de células que cubren el lumen interno de los vasos sanguíneos separando de esta manera la sangre de la pared vascular y órganos (Gutierrez, 2013). Las células endoteliales a través de la síntesis de óxido nítrico son responsables de la vasodilatación, permeabilidad vascular, prevención de la proliferación de las células musculares lisas, prevención de la adhesión y activación de leucocitos, inhibición de la agregación plaquetaria y formación de trombos (Gutierrez, 2013) (Lei, 2013)(Aikawa, 2015)(Salisbury 2015).

El rol del óxido nítrico en el sistema cardiovascular fue identificado a inicios de 1980 por parte de los premios nobel en medicina o fisiología, Drs. Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad (Lei, 2013). El óxido nítrico (NO) es un gas producido de forma endógena por tres tipos de enzimas óxido nítrico sintetasas (óxido nítrico sintetasa neuronal, óxido nítrico sintetasa inducida y óxido nítrico sintetasa endotelial) (Lei, 2013)(Salysburi, 2015). Las eNOS a partir del amino ácido L-arginina, oxígeno molecular y el cofactor tetrahidrobiopterina (BH4) sintetiza NO y L-citrulina (Rochette, 2013). El NO es altamente soluble en ambientes hidrofóbicos, esto permite que cruce con facilidad las membranas celulares y funcione como molécula de señalización inter e intra celular (Lei, 2013).

Los estudios iniciales sobre el desarrollo de la arterosclerosis señalaban que esta patología era a causa de una acumulación pasiva del colesterol transportado por las lipoproteínas a la pared arterial (Chandrakala, 2016). En particular, la acumulación de la lipoproteína LDL, principal molécula transportadora de colesterol en la sangre (Chandrakala, 2016). Actualmente diferentes estudios han determinado que la arteriosclerosis es un proceso patológico asintomático crónico inflamatorio de las células endoteliales (Chandrakala, 2016). Por otro lado, se ha determinado que la hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia, tabaquismo están asociados con más del 50% de la mortalidad de las ECV. Amerita preguntar, ¿Cómo estos factores alteran la homeostasis vascular y causan un estado crónico inflamatorio ? El tener una comprensión general de esta patología servirá para valorar los efectos hipotensores, hipolipemiantes, hipoglicemiantes del género *Lupinus*.

Se ha observado que la hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia, tabaquismo, inactividad física, obesidad y flujo laminar alterado están asociados con un aumento en la producción de los radicales libres y una disminución de la síntesis de óxido nítrico por parte de las eNOS en las células endoteliales de las paredes arteriales, esto se conoce como estrés

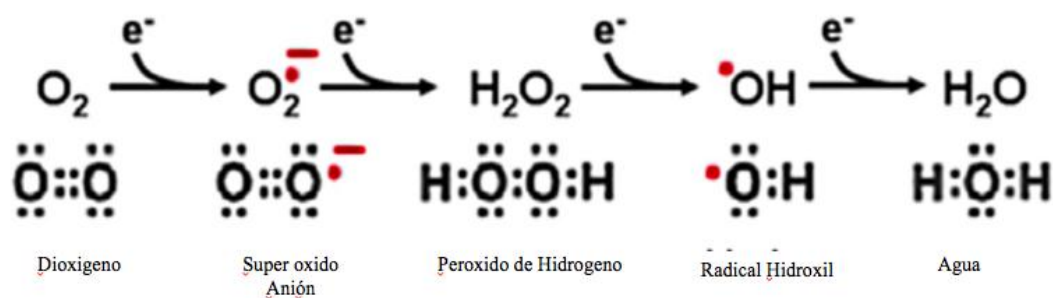
oxidativo (Yiannis S, 2007) (Aikawa, 2015) (Rochette, 2013)(Salisbury, 2015) (Mohammed, 2016). De hecho, estudios en ratas con hipertensión inducida por la angiotensina II presentan un aumento de la producción vascular de radicales libres de oxígeno (Montezano, 2014).

Los radicales libres son sustancias químicas que tienen un electrón desapareado en su orbital de valencia característica que los vuelve altamente reactivos, de hecho, el súper óxido y el radical hidroxilo son los más reactivos. Los radicales libres son producidos en bajas cantidad a partir de las reacciones de óxido reducción del metabolismo celular, entre el oxígeno molecular y metales iónicos de transición en estado libre o asociado a proteínas, por ejemplo, proteínas de la cadena respiratorio, enzimas con un grupo hemo, azufre-hierro y son utilizados para la oxidación de sustrato, señales celulares (Salvayre, 2015), proliferación, apoptosis, migración, activación de factores de transcripción, expresión de genes y sustancias de defensa (Montezano, 2014).

La figura 1 presenta la formación de los radicales libres utilizando la estructura de Lewis para su mejor comprensión.

Figura 1

Formación de los radicales libres de oxígeno a partir del oxígeno molecular



Nota: Adaptado de Salvayre. (2015).

Debido a su alta reactividad, los radicales libres son finamente regulados por los sistemas antioxidantes del organismo (Salvayre, 2015), aun así, pueden escapar a estos sistemas de regulación; por ejemplo, en la fosforilación oxidativa mitocondrial. Estima que entre el 1% al 3% del O₂ molecular se convierte en anión súper oxido en los complejos I y II de la mitocondria (Feng, 2015); en consecuencia, esta fuga de radicales libres puede oxidar a los ácidos nucleicos, lípidos (lipo peroxidación) y proteínas alterando su estructura y función (Salvayre, 2015).

Salvayre y colaboradores (2015), señala que las primeras lesiones arterioscleróticas se forman en áreas de bifurcación o curvatura de las arterias en razón que el flujo laminar se vuelve turbulento estimulando la producción de radicales libres, ocasionando un estado de estrés oxidativo que causa la activación de señales intracelulares pro inflamatorias; en consecuencia, aumenta la síntesis de citoquinas inflamatorias, la permeabilidad vascular, expresión de moléculas de adhesión de monocitos en especial la glucoproteína P-selectina (Aikawa, 2015). Esta molécula inicia la interacción entre el monocito y la célula endotelial e inmediatamente la célula endotelial expresa moléculas proteicas de adhesión VCAM-1 e ICAM-132 en la membrana celular con el propósito de fijar al monocito. Una vez fijado a la célula endotelial, el monocito migra hacia el espacio sub endotelial atraído por la proteína atrayente de monocitos-1 (MCP-1) e interleucina 8 (IL-8) (De Groot, 2015). El monocito en el espacio sub endotelial, se convierte en macrófago e interactúa con células dendríticas, mastocitos y células Th1 que contribuyen al desarrollo de la lesión vascular.

Las células Th1 localizadas en la lesión arterial sintetizan interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) para convertir al macrófago en un fenotipo pro-inflamatorio denominado M1 (De Groot, 2015). Estos macrófagos pro-inflamatorios a través de su receptor

de colesterol LDL en la membrana celular reconoce a la lipoproteína colesterol-LDL-ApoB que esta en exceso debido a la hiperlipidemia existente. El receptor del colesterol-LDL-ApoB interioriza por endocitosis a la lipoproteína LDL-ApoB hacia el citoplasma. La vesícula formada se fusiona con los lisosomas para que la lipasa ácida del lisosoma hidrolice a los esteres de colesterol del LDL-ApoB en colesterol libre (De Groot, 2015). Este colesterol libre se dirige al retículo endoplásmico para su esterificación en esteres de colesterol por parte de la Acil CoA colesterol acil tranferasa (ACAT) y posterior empaquetamiento en vesículas en el citoplasma (De Groot, 2015). Al haber un exceso de colesterol libre en el retículo endoplásmico, se activan las señales celulares que disminuyen la expresión del receptor de colesterol LDL. Evitando así, la acumulación de colesterol en el citoplasma. Este mecanismo de regulación no es suficiente ante el exceso de la lipoproteína LDL-Apo B (De Groot, 2015). En razón que no regula a otros receptores de membrana que se unen con la lipoproteína LDL-ApoB modificada. Estos receptores de membrana son: CD 36, receptor tipo lecitina (LOX) por sus siglas en inglés, receptor tipo Toll (TLR4) y “scavenger receptor” (De Groot, 2015).

El colesterol LDL-ApoB también tiene ApoE, al ser remanente del VLDL colesterol. En consecuencia, el macrófago al tener receptores de membrana LRP1 y VLDL puede absorber el colesterol-LDL (De Groot, 2015). Al existir varios mecanismos de absorción del colesterol-LDL –ApoB y ante un exceso de colesterol. Los macrófagos M1 se llena de vesículas con colesterol creándose macrófagos espumosos (De Groot, 2015).

Los macrófagos M1 se caracterizan por tener un aumento del estrés oxidativo, disfunción del flujo de colesterol, aumento de la secreción de citocinas y quimiocinas, y mayor oxidación del colesterol LDL (De Groot, 2015). Causando una estado inflamatorio en la zona afectada de la pared arterial que sigue desarrollándose conforme las células endoteliales y los macrófagos espumosos continúan emitiendo señales inflamatorias. Estas

señales estimulan el reclutamiento de más células inmunes, células musculares lisas y células musculares lisas vasculares desde la túnica media al lado luminal del espacio sub endotelial. El propósito del reclutamiento y posterior proliferación de las células musculares lisas es el generar una matriz extracelular que sirve de barrera entre los factores pro trombóticos, factores de coagulación y plaquetas sanguíneas (De Groot, 2015). Esta matriz extracelular esta compuesta de colágeno, proteo glucanos y elastina formando una capa fibrosa alrededor del núcleo de células espumosas (De Groot, 2015). Conforme avanza el proceso inflamatorio, el volumen de la intima aumenta debido a la acumulación de células. Esto provoca un remodelamiento vascular con el propósito de disminuir la protrusión de la lesión hacia el lumen. De este modo, disminuye la probabilidad de una oclusión y retarda los síntomas clínicos de la enfermedad cardiovascular (De Groot, 2015). El avance de la lesión aterosclerótica al ser una condición inflamatoria sin resolución debido a la formación de un núcleo lleno de células necrosadas y un adelgazamiento de la capa fibrosa es susceptible de ruptura (De Groot, 2015). En caso de haber una ruptura de la placa, entran en contacto factores pro coagulantes y pro trombóticos de la intima con las células plaquetarias y factores pro coagulantes del lumen arterial. Causando la formación del trombo y oclusión del lumen, manifestándose clínicamente en forma de infarto del miocardio, angina inestable, muerte súbita o derrame cerebral (De Groot, 2015).

3.3 Tratamiento farmacológico y nutricional actual sobre los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas

El tratamiento farmacológico y nutricional se enfoca en prevención primaria y secundaria de los accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares a través de guías dirigidas a disminuir los estilos de vida no saludables, al promover una alimentación saludable, actividad física, cese del tabaquismo y consumo de alcohol moderado con el propósito de combatir la

hipertensión, hipercolesterolemia, hiperglucemia y obesidad. La tabla 8 y 9 presenta la clasificación de la presión sanguínea y lípidos .

Tabla 8.

Clasificación de presión sanguínea

Categoría presión sanguínea	Presión Sistólica (mmHg)	Presión diastólica (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Pre hipertensión	120-139	80-89
Presión sanguínea alta Hipertensión etapa 1	140-159	90-99
Presión sanguínea alta Hipertensión etapa 2	≥ 160	≥ 100

Nota: Adaptado de American Heart Association

Tabla 9.

Clasificación del perfil lipídico

Clasificación del Perfil Lipídico					
Colesterol Total					
Nivel	Deseable	Limite Alto		Alto	
mg/dl	< 200	200-239		≥ 240	
LDL-Colesterol					
Nivel	Óptimo	Sub óptimo	Límite alto	Alto	Muy alto
mg/dl	< 100	100-129	130-159	160-189	≥ 190
Colesterol HDL					
Nivel	Factor riesgo de enfermedad cardiaca		Alto	Protección contra enfermedad cardiaca	
mg/dl	< 40		40-59	≥ 60	
Triglicéridos					
Nivel	Normal		Límite alto	Alto	Muy alto
mg/dl	< 150		150-199	200-499	≥ 500

Convertir triglicéridos a mmol/L, multiplicar por 0,013. Convertir LDL colesterol y colesterol total a mmol/L, multiplicar por 0, 0259

Nota Adaptado del ATP III y del National Heart, Lung and Blood Institute,

3.4 Concepto teórico de la poli píldora en el tratamiento de los factores cardiovasculares y metabólicos

El crecimiento de pobres hábitos de alimentación, obesidad, hipertensión, diabetes, contribuyen al desarrollo de las ECV (Castello, 2015), siendo los países de ingresos económicos bajos y medios los más afectados, aunque, paralelamente en los países de ingresos económicos altos la paradoja de las ECV esta presente, por una parte, hay una disminución de las ECV; sin embargo, el peso de los factores de riesgo sigue siendo muy alto

y los costos del tratamiento de los ECV a nivel primario y secundario en estos países son elevados (Castello, 2015).

El estudio PURE demostró que solo el 25% de los participantes con historia de ECV estaban tomando medicamentos anti-plaquetarios, 17% beta bloqueadores y 20% inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina II, por otro lado, en países de ingresos económicos bajos y medios, el estudio PURE señala que el consumo de estos medicamentos es menor al 3% (Castello, 2014). Asimismo, las tasas de cumplimiento de modificaciones en el estilo de vida y adherencia a las medicación prescritas son inferiores al 50% (Castello, 2014). Las razones de una adherencia inadecuada puede agruparse en cuatro categorías relacionadas con el paciente, la enfermedad, proveedor de salud y sistema de salud (Castello, 2014). La tabla 10 detalla las cuatro categorías relacionadas con una baja adherencia a los tratamiento de las ECV.

Tabla 10.

Detalle por categoría de la baja adherencia a los tratamientos de ECV

Categoría	Ejemplo
Paciente	Disfunción cognitiva, depresión, falta de confianza en el tratamiento, insatisfacción con el régimen médico, adherencia.
Enfermedad	Enfermedad asintomática, efectos secundarios de la enfermedad, tratamiento largo y falta de resultados inmediatos.
Proveedor (médico tratante)	Calidez y empatía, falta de comunicación, seguimiento inadecuado, pobre relación médico paciente.
Sistemas de salud	Disponibilidad y accesibilidad a servicios de salud, costo del tratamiento, falta de apoyo en educar al paciente.

Nota. Adaptado de Castello, (2014).

Adicional a las categorías mencionadas, las limitaciones en la práctica real de las diversas estrategias de salud pública (educación, legislación, recomendaciones dietarias, infraestructura), no han logrado tener impacto en los hábitos de alimentación y suficiente actividad física en un periodo de tiempo razonable (Castellano, 2015); de ahí que, la

intervención en las ECV requiere de enfoques mas simples como el uso de la poli píldora que propone la disminución de la tasa de eventos cardiovasculares (Castellano, 2015).

El concepto de la poli píldora fue originalmente propuesto en el 2001 por el grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud y el Wellcome Trust (WHO, 2002), proponen una combinación de cuatro fármacos (bloqueador beta , enzima convertidora de angiotensina, aspirina y una estatina), que se ha estima puede reducir los ECV en un 75 % en personas con evidencia clínica de enfermedad cardiovascular (Castellano, 2015).

Posteriormente, Wald y Law en base a estudios de meta análisis determinaron el porcentaje de reducción de riesgo de un evento cardiovascular que cada medicamento provoca en la presión sanguínea, colesterol, función plaquetaria y homocisteina en suero (Castellano, 2015). Por otro lado, señalaron que la edad debe ser el único factor discriminatorio para el tratamiento; en razón, que el riesgo relativo de un evento cardiovascular aumenta linealmente con la edad, en especial a partir de los 55 años de edad (Wiley, 2014). Así, la propuesta de Wald y Law de una poli píldora con seis componentes y administrada a sujetos mayores a 55 años, independiente del perfil de factores de riesgo preexistente reduciría la incidencia en un 88% de un evento isquémico cardiacos y en 80% de un evento de derrame cerebral (Wiley, 2014)(Castellano, 2015). La tabla 11 describe la propuesta de poli píldora de Wald and Law.

Tabla 11.

Efecto teórico de la poli píldora de Wald and Law

Factor de Riesgo	Medicamento	Reducción del Factor de Riesgo	% reducción riesgo, 95% I.C	
			Isquémico Cardíaco	Derrame Cerebral
Colesterol LDL ⁺	Estatina	70 mg/dl	61 (51-71)	17 (9-25)
Presión Sanguínea*	3 tipos diferentes anti hipertensivos a la mitad de la dosis estándar	11 mmHg	46 (39-53)	63 (55-70)
Trombosis	Aspirina (75 mg/día)		32 (23-40)	16 (7-25)
Homocisteína en suero	Ácido fólico (0,8 mg/día)	3 umol/L	6 (11-20)	24 (15-33)
Efecto Combinado			88 (84-91)	80 (71-87)
Efecto Combinado, sin ácido fólico			86	74

* Bloqueadores beta, inhibidor de enzima convertidor de angiotensina, tiazida, antagonista del receptor II de angiotensina, bloqueadores de canales calcio
⁺Atorvastatina 10 mg, simvastatina o lovastatina 40 mg en la noche o 80 mg en la mañana-
Nota: Efecto Teórico de la Poli píldora en eventos isquémicos cardíacos y derrames cerebrales luego de dos años de tratamiento, calculado según Wald and Law Adaptada de Wald NJ y Law RL, BMJ, 2003.

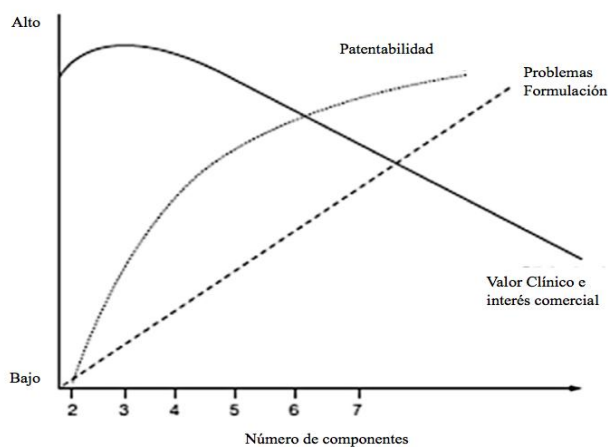
No obstante, dicha propuesta tuvo fuerte oposición entre la comunidad científica por las posibles consecuencias desconocidas de medicar a una población entera, en otras palabras, los costos potenciales de reacciones adversas, efectos psicológicos en una población sana; al mismo tiempo, posibilidad de promover estilos de vida no saludables (Castellano, 2015); por tales motivos, sin estudios clínicos que demuestren la eficacia de la propuesta de poli píldora, es poco probable que gane la aceptación de los profesionales de la salud y las autoridades reguladoras (Castellano, 2015). Por otro lado, el estudio Heart Outcomes Prevention Evaluation 2-HOPE-2 por sus siglas en inglés, mostró que no hay beneficio en la prevención de una enfermedad cardiovascular al consumir ácido fólico, uno de los componentes de la poli píldora. Por consiguiente, las formulaciones actuales de la poli píldora que están en etapa de ensayos clínicos no incluyen al ácido fólico, (Wiley, 2014); de modo similar, los resultados del estudio 2009 Antithrombotic Trialists Collaboration mostró que no hay un beneficio sustancial del uso de la aspirina en la prevención primaria, (Wiley, 2014). Considerando que

cualquier beneficio del uso de aspirina fue opacado por el efecto adverso del sangrado observado en los grupos de estudio, (Wiley, 2014). De igual manera, en otro estudio que utilizó un modelo de Markov realizado por Greving y colaboradores determinaron que la aspirina es solo costo efectiva para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en hombres mayores a 75 años, en hombres de 55 a 65 años con al menos dos factores de riesgo cardiovascular y mujeres de 65 años o 75 años con riesgo de un evento cardiovascular, (Wiley, 2014).

Respecto a las estatinas e hipertensivos en catorce estudios aleatorios controlados, las estatinas reducen las causas de mortalidad y no causaron efectos adversos que depriman la calidad de vida, (Wiley, 2014).

En términos de desarrollo farmacéutico de la poli píldora propuesto por Wald en Law, el concepto teórico de la poli píldora presenta varios retos de tipo físico y químico al combinar los diferentes compuestos, (Wiley, 2014). Además de temas de propiedad intelectual potencial que permita utilizar los compuestos de interés, (Wiley, 2014). El gráfico 1, muestra la complejidad en la formulación de una polí píldora.

Figura



2. Problemas de formulación conforme aumenta el número de compuestos. Recuperado y adaptado de Wiley, (2014).

En la figura 2, observa claramente que conforme aumenta el número de compuestos, hay mayor problemas en la formulación del medicamento debido a los obstáculos a nivel de solubilidad, interacción entre compuestos, biodisponibilidad, estabilidad física que surgen al añadir más compuestos. En esta misma línea, desde un punto de vista clínico la adición de un nuevo compuesto a la poli píldora presenta la posibilidad de tener más efectos adversos no deseados; por lo tanto, la adición de compuestos es una limitante, (Wiley, 2014). En cambio, una poli píldora con tres o cuatro medicamentos tiene una alta factibilidad de producirse porque tiene menos problemas de formulación y un mayor valor clínico e interés económico. Esto ha permitido el desarrollado de varias poli píldoras con composiciones semejantes. La siguiente tabla presenta los estudios pilotos que se han llevado a cabo en prevención primaria y secundaria de las diferentes poli píldoras desarrolladas.

Tabla 12.

Principales ensayos clínicos usando una poli píldora en prevención primaria y secundaria de ECV.

Ensayo/Tamaño de Muestra/Autor	Población	Composición de la Poli píldora	Resultados	Estado
Prevención Primaria				
Estudio Indio Polycap (TIPS) n= 2053 Yusuf S, Pais P	Hombres y mujeres, 40-80 años de edad, sin factores de riesgo de ECV y con 1 factor de riesgo ECV en la India	Asipirina: 100 mg, simvastatina: 20 mg, ramipril: 5 mg, hidroclorotiazida: 12,5 mg atenolol: 50 mg	Factible, efecto sobre los factores de riesgo, seguridad y tolerancia.	Completado
Poli Iran. Estudio clínico fase II de la poli píldora del corazón, seguridad y eficacia en la prevención de ECV. n= 475 Marshall T, Malekzadeh R, Malekzadeh F	Hombres y mujeres, 50-80 años de edad, sin indicaciones o contra indicaciones de aspirina, anti hipertensivos y estatinas en Iran.	Aspirina: 81 mg, hidroclorotiazida: 12,5 mg enalapril: 2,5 mg atorvastatina: 20 mg	Efecto en niveles de factores de riesgo, seguridad y tolerancia.	Completado
Terapia combinada de prueba (Red Heart Pill 2b) n= 200 Furberg C, Mendis S, Soliman EZ	Mayores > 40 años sin ECV y con un puntaje de riesgo estimado de ECV a 10 años > 20% en Sir Lanka.	Aspirina: 75 mg, simvastatina: 10 mg lisinopril: 10 mg, hidroclorotiazida: 10 mg	Efecto en el puntaje del riesgo a 10 años de una ECV.	Completado
Mejorando la adherencia usando terapia combinada (IMPACT) n= 497 Rodgers A, Selak A.	ECV establecida o riesgo a 5 años > 15%	Aspirina: 75 mg, simvastatina: 40mg Lisinopril: 10 mg, sea con atenolol 50 mg o hidroclorotiazida: 12.5 mg	Efecto en la adherencia y media del cambio en presión sanguínea y colesterol LDL a los 12 meses.	Completado

Ensayo Indio Policap (TIPS)-3 n= 5,000 Yusuf S, Pais P, Xavier D, Liu L.	Prevención primaria con un estimado anual de ECV > 1% utilizando el puntaje de riesgo INTERHEART en China e India.	Dosis a elegir luego de completar los ensayos.	Principales ECV y función cognitiva	Junio 2019
Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3 n=12,500 Yusuf S, Lonn E	Prevención primaria en hombres > 55 años con al menos 1 factor de riesgo y mujeres > 65 años con al menos 2 factores de riesgo.	Rosuvastatina: 10 mg, candesartan: 16 mg/ hidroclorotiazida: 12.5 mg	Principales ECVs, funciones neuro cognitiva y renal.	Marzo 2016
Prevención Secundaria				
FOCUS Trial in Secondary Prevention Phase 1: n=2000, Phase 2: n=800 Fuster V	Sobrevivientes de infarto al corazón en España y países de América Latina.	Aspirina: 100 mg, Simvastatina: 40 mg, Ramipril: 2.5, 5, 10 mg (Trinomia, nombre comercial)	Adherencia, factibilidad, efectos en factores de riesgo, seguridad y tolerancia.	Completado
Use of a Multidrug Pill In Reducing CV Events (UMPIRE) n=2000 Thom SA, Rodgers A	ECV establecida o alto riesgo en prevención primaria, es decir, riesgo a 5 años, > 15% en la India y Países Bajos.	Aspirina: 75 mg, atenolol:50 mg, simvastatina: 40 mg, lisinopril: 10 mg (Red Heart Pill 1) o aspirina: 75 mg, hidroclorotiazida: 12.5 mg, simvastatina: 40 mg, lisinopril: 10 mg (Red Heart Pill 2)	Adherencia, efecto en niveles de los factores de riesgo, seguridad y tolerancia. ECVs resultado secundario.	Completado
Patel n=623	ECV establecida o alto riesgo en prevención primaria, es decir, riesgo a 5 años, > 15%, Australia	Aspirina: 75 mg, simvastatina: 40 mg, lisinopril: 10 mg y atenolol: 50 mg o hidroclorotiazida: 12.5	Adherencia al medicamento y niveles de presión sanguínea y	Completo

SECURE Trial n=3200 Fuster V, Castellano JM	Población > 65 años con diagnóstico de infarto agudo de miocardio.	mg. Trinomia (Aspirina: 100, Ramipril: 2.5, 5 o 10mg, Atorvastatina: 40mg)	colesterol total. Muerte por ECV, Infarto mio cardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal.	Abril 2020
---	--	--	---	------------

Nota: Adaptado de Castellano, 2015

Es importante señalar que la utilización de la poli píldora en prevención secundaria tiene un sustento más fuerte porque la evidencia científica existente señala los efectos positivos de cada uno de los componentes individuales (presión sanguínea, colesterol LDL, homocisteína y trombos), al disminuir los factores de riesgo.

3.5 Leguminosas, características generales.

Las leguminosas son plantas con una gran capacidad de adaptación para crecer en todas las zonas climáticas habitadas por el hombre. Tienen una gran capacidad de fijar nitrógeno en sus raíces. Elegidas desde los inicios de la agricultura por contribuir al desarrollo de cereales y ser una fuente de alimento con un alto valor nutricional, en especial de proteína. La producción y expansión de las leguminosas ha sido limitado en parte por el costo energético que implica la fijación de nitrógeno y síntesis de proteína, (Phillips, 1992). Aún así, su obtención y uso ha servido para complementar las dietas a base de cereales en zonas en que el acceso a la carne es limitado (Phillips, 1992). Incluso la relevancia de las leguminosas como fuente de alimento consta en el Génesis, en los relatos sobre el proceso de ascensión del pastor agricultor Essau sobre el cazador Jacob. Al ceder este último sus derechos de nacimiento, es decir toda su herencia, por un potaje de lentejas rojas hecha por su hermano Essau, a pesar del prejuicio en contra de las leguminosas de ser la carne de los pobres, (Phillips, 1992).

3.6 Características Nutricionales del Lupinus

Los datos epidemiológicos muestran claramente el impacto de las enfermedades cardiovasculares en la población mundial, al ser la primera causa de muerte, por tal motivo, el interés por una dieta saludable está creciendo debido a la morbi mortalidad de las ECV relacionada con la alimentación (Arnoldi, 2011); más aún, un sector cada vez mayor de la población está en busca de alimentos que afecten de forma positiva en los factores de riesgo cardiovascular (colesterol LDL, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperglucemia), (Arnoldi, 2011). De hecho, la proteína de soya reduce el nivel de colesterol en animales y humanos; por tanto, persiste la búsqueda de otros alimentos con sustancias similares a la de la soya (Arnoldi, 2011). Un alimento de interés es la leguminosa del género *Lupinus* de la familia Fabaceae (Arnoldi, 2011), con más de 200 variedades de lupinos a nivel mundial, (Pérez, 2013). Existen especies silvestres y domesticadas de *Lupinus*, estas últimas por el proceso de domesticación tienen menor contenido de alcaloides que su par silvestre (Pérez, 2013). A nivel mundial se cultivan principalmente cuatro especies de este género: *Lupinus albus*, *Lupinus angustifolius*, *Lupinus luteus* y *Lupinus mutabilis* Sweet), así, en el año 2010 hubo una producción de 934, 426 toneladas métricas de lupino en países como: Alemania, Australia, Chile y Ecuador, Francia Polonia, Rusia (FAO, 2012), además, estas especies de lupino son conocidas como variedades dulces por su menor contenido de alcaloides para su uso en la alimentación humana y animal (Pérez, 2013). La tabla 13 presenta la composición nutricional de las cuatro especies principales de lupinus.

Tabla 13.

Composición nutricional de las especies principales de lupinus.

Energía y Nutrientes	Lupinus albus (Lupino blanco)	Lupinus angustifolius (Lupino hoja angosta)	Lupinus luteus (Lupino amarillo)	Lupinus mutabilis Sweet (Lupino andino)
Calorías*	497	486	518	552
Proteína g	36.30 ± 0.23	36.94 ± 0.36	36.8 ± 0.77	32.0-52.6
Lípidos g	8.37 ± 1.21	4.39 ± 0.31	8.54 ± 0.02	13.0-24.6
Hidratos de carbono g	35.93	23.63-47.6	4.00 ± 0.09	32.9
Fibra dietética	9.11 ± 2.74	23.41 ± 1.37	34.33 ± 0.34	8.2

*100 gramos peso seco

En general, la proteína en semillas de lupino corresponde a un 35-40% de peso seco, constituido principalmente de albuminas y globulinas en una relación de 1 a 9 (Arnoldi, 2015), las globulinas representan el 90% del contenido total de proteínas (Arnoldi, 2011). Mediante técnicas de ultra centrifugación y cromatografía, es posible separar las albuminas en dos componentes principales llamados vicilinas (alfa conglutina) y leguminas (beta conglutinas) y dos componentes menores llamados delta-conglutina y gamma-conglutina, esta última representa el 4% del total de proteína en las semillas de lupino (Arnoldi, 2011).

Las semillas de lupino de las diferentes especies están compuestas principalmente de fibra con un 39%, 75% a 80% fibra soluble, 18% a 25% fibra insoluble y 5% a 9% hemicelulosa; mientras que, el contenido de almidón es escaso (Arnoldi, 2015); por tal razón la semilla de lupino tiene un bajo índice glicémico (Arnoldi, 2011). El *Lupinus angustifolius* es el de menor contenido proteico mientras que *Lupinus mutabilis* el de mayor contenido, (Carvajal-Larenas, 2015). En cambio, hay mínimas diferencias en su composición de amino ácidos; no obstante, *L. luteus* tiene el mayor contenido de cisteína y leucina; mientras que, *L. albus* tiene un alto contenido de tirosina y *L. mutabilis* tiene alto contenido de lisina,

(Carvajal-Larenas, 2015). Sobre el contenido de lípidos esta en el orden de 5.5g de lípido/100 g de peso seco en *L.luteus* a 18.9 g de lípido/100 g de peso seco en *L.mutabilis*. Aunque, el contenido de este último, entre sus diferentes cultivares varía entre 13.0 a 24.6 g de lípido/100 g de peso seco. Asimismo, el contenido promedio de hidratos de carbono en las especies de lupinus varía de 32.9g/100 g de peso seco en *L mutabilis* a 47.6g/100 g de peso seco en *L angustifolius*.

3.7 Alcaloides del Lupinus y Toxicidad

Un tema de preocupación en esta leguminosa es el sabor amargo y la toxicidad por la presencia de alcaloides. Sustancias que están relacionados con enfermedades hepáticas y bloqueo neuromuscular al inhibir la transmisión de impulsos del sistema nervioso simpático. El Instituto Ecuatoriano de Normalización-INEN ha determinado que el mayor contenido de alcaloides totales permitido en semillas de Lupinus desamargados es de 700 mg/kg de semilla, (INEN, 2005). En esta misma línea, Carvajal-Llerenas señala que el menor contenido total de alcaloides es en *L. albus* con 0.186g/100g de peso seco y el más alto en *L.mutabilis* con 2.8g/100g de peso seco. Aunque, *L. mutabilis* tiene un contenido de alcaloides totales de 0.007g/100g de peso seco. Incluso Carvajal-Llerenas (2015) señala que en base a la revisión de los resultados de estudios previos, la dosis mínima letal está en el orden de 10 mg de alcaloides totales/kg de peso corporal en niños y en adultos 25 mg de alcaloides totales/kg de peso corporal. Por tanto, su consumo luego de un buen manejo de desamargado es viable.

Los alcaloides en mayor cantidad en las especies principales de lupinus son las quinolidizidinas y varían según la especie como se indica a continuación. Lupanina ($C_{15}H_{24}N_2O$) y la 13-hidroxilupanina ($C_{15}H_{24}N_2O_2$) están en mayor grado en *L. albus*, *L. angustifolius* y *L. mutabilis*. En cambio, la esparteína ($C_{15}H_{26}N_2$) está en mayor grado en *L.*

luteus, además de estar presente en *L.mutabilis*. Finalmente la 4-hidroxi lupanina, D-lupanina, esparteina, 3-hidroxi lupanina esta en mayor grado en *L.mutabilis*, (Carvajal-Larenas, 2015).

3.8. Lupinus un potencial alimento funcional

Una determinante clave en el desarrollo de los factores de riesgo señalados es la alimentación; específicamente la descrita como alimentación occidental, caracterizada por un alto contenido de calorías a causa de un consumo alto de alimentos procesados ricos en grasas e hidratos de carbono (Alissa, 2012).

Se ha identificado que los alimentos contienen sustancias que pueden disminuir los factores de riesgo de las cardiovasculares y metabólicas (Alissa, 2012). Un grupo de alimentos que tienen propiedades de disminuir los factores de riesgo metabólicos y fisiológicos asociados a enfermedades cardiovasculares son las leguminosas (Bouchenak, 2013). El consumo frecuente de leguminosas tiene un beneficio significativo al disminuir el riesgo cardiovascular al reducir los niveles alto niveles de colesterol total, colesterol-LDL, triglicéridos, además, eleva los niveles del colesterol-HDL (Bouchenak, 2013).

OBJETIVOS

4 Objetivo General

Identificar los efectos hipotensores, hipolipemiantes, e hipoglicemiante de las especies de lupinus en las enfermedades cardiovasculares y proponer el concepto teórico de polipíldora de la especie lupinus.

4.1 Objetivos Específicos

- 4.1.1 Revisar la evidencia científica de las propiedades hipotensoras, hipolipemiantes, hipoglicemiante del lupinus en las enfermedades cardiovasculares.
- 4.1.2 Proponer el concepto teórico de la poli-píldora en las propiedades hipotensoras, hipolipemiantes, hipoglicemiante del lupinus en las enfermedades cardiovasculares.

5. METODOLOGIA

Realizó una búsqueda bibliográfica en PUBMED, Google Académico y en las siguientes bases de datos: Scopus, Elsevier, Cochrane, Scinde Direct utilizando las siguientes combinaciones de palabras: lupinus + cardiovascular disease, stroke, lupin + hypertension, lupin + total cholesterol, lupin + LDL cholesterol, lupin + HDL cholesterol, lupin + diabetes type II, lupin + hypoglycemic effect, lupin + cardiovascular risk factors. Resultado de esta búsqueda hay un total de 11 artículos entre el 2005 al 2014 sobre estudios de los efectos del *Lupinus* en seres humanos. Los tipos de estudios realizados son: diseños aleatorios doble ciego paralelo, diseño aleatorio doble ciego cruzado, diseño aleatorio ciego cruzado cruzado, diseño aleatorio controlado paralelo y estudio placebo controlado.

6. DISCUSIÓN

Los diferentes estudios epidemiológicos llevados a cabo en el S. XX e inicios del S. XXI, muestran que los cinco factores de riesgo con una asociación mayor al 50% de mortalidad por ECV son: hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad y tabaquismo. En este sentido, Anderson y colaboradores (2001), describen como el cambio de magnitud de los factores de riesgo aumenta la posibilidad de sufrir una enfermedad coronaria, la tabla 14, detalla lo descrito por Anderson (2001).

Tabla 14

Efecto de los factores en el riesgo en la enfermedad coronaria

Factor de Riesgo	Cambio	Cambio en el riesgo de enfermedad coronaria %
Colesterol elevado	+1%	+ 2 -3
	+ 1 mg/dl	+2
Elevado colesterol LDL	+ 1 % ^[SEP]	+ 1
	+ 1 mg/dL	+1
Bajo colesterol HDL	- 1 % ^[SEP]	+ 1
	- 1 mg/dL	+1
Elevada presión sistólica	+ 1 %	+ 2
	+ 1 mmHg	+2,4
Elevada presión diastólica	+ 1 %	+ 3
	+ 1 mmHg	+2-3
Obesidad, hombre	+1 %	+ 3,6
	+ 1 unidad IMC	+ 15,8
	+ 1 kg	+ 5,4
Obesidad, mujer	+1 %	+ 3,3
	+ 1 unidad IMC	+ 14,3
	+ 1 kg	+ 5,2
Ganancia peso, hombre	+1 %	+ 2,1
	+ 1 unidad IMC	+ 9,1
	+ 1 kg	+ 3,1
Ganancia peso, mujer	+1 %	+2,9
	+ 1 unidad IMC	+15,60

+ 1 kg	+5,7
--------	------

Fuente Anderson, J & Konz, E. (2001).

Considerando lo descrito por Anderson (2001), es importante indicar que mínimos cambios en los valores de los factores de riesgo provoca un aumento en la probabilidad de un evento cardíaco; por ejemplo, el aumento en una unidad porcentual del colesterol total, acrecienta el riesgo entre un 2% a 3% de una enfermedad coronaria, igual situación, presenta el cambio del colesterol LDL y la presión sanguínea.

6.1 Efecto hipotensor en la presión sanguínea por el consumo de lupinus

Varios estudios han evaluado el efecto positivo del consumo de lupinus sobre la presión sanguínea. Belski (2011), estudiaron 93 individuos voluntarios con sobrepeso y obesidad con un índice de masa corporal (IMC) de 27-35kg/m², entre 20 a 71 años de edad en un estudio de diseño aleatorio doble ciego paralelo de 12 meses. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a un grupo control y un grupo lupino. A cada grupo se les proporcionó el mismo tipo de alimentos (pan, galletas, pasta), con la diferencia que a los alimentos del grupo lupino, sustituyó entre el 25% al 40% de la harina de trigo integral por harina de *Lupinus angustifolius* con un contenido por 100 gramos de alimento de 16,0 – 20,1 g de proteína, 27,1g - 48,0 g de hidratos de carbono, 2,8 g de grasa y 11,1 g de fibra (~70% fibra insoluble). Al inicio del estudio, ambos grupos iniciaron un programa de disminución de peso por tres meses con una restricción calórica del 35% e introducción del pan como primer alimento. Al cuarto mes fue de estabilización e introducción de las galletas.. Posteriormente, ambos grupos iniciaron una etapa de mantenimiento de peso por ocho meses con una dieta libre, consumiendo todos los alimentos (pan, galleta y pasta) con y sin harina de lupino según cada grupo, es importante señalar que la pasta fue incorporada al sexto mes de estudio. La presión sanguínea de los participantes se evaluó por 24 horas de forma continua ambulatoria al inicio, a los 4 meses y 12 meses del periodo de suplementación de la dieta libre. El grupo control tuvo una disminución en la presión sanguínea sistólica de 121 mmHg a 118,5mmHg (- 2,5 mmHg) a los cuatro meses y de 121 mmHg a 120,9 (- 0,1 mmHg) a los 12 meses, mientras que, el grupo de Lupinus la presión sistólica disminuyó de 122 mmHg a 119 mmHg (-3,0 mmHg) a los cuatro meses y de 122 mmHg a 119,6 mmHg (-2,4 mmHg) a los doce meses de suplementación. De forma similar, en relación a la presión diastólica el grupo

control disminuyó de 75 mmHg a 73,4 mmHg (-1,6mmHg) a los cuatro meses y de 75 mmHg a 74,3 mmHg (-0,7 mmHg) a los 12 meses de suplementación, mientras que, el grupo de Lupinos la presión diastólica disminuyó de 75 mmHg a 73,6 mmHg (-1,4 mmHg) a los cuatro meses y de 75 mmHg a 73,3 mmHg (-1,7 mmHg) a los doce meses. Los autores del estudio concluyen que el consumo regular de alimentos enriquecidos con harina de lupino, altos en proteína y fibra, demostró una disminución de la presión sanguínea sistólica y diastólica a los cuatro y doce meses, en esta misma línea, los autores enfatizan que la disminución de las presión sistólica y diastólica a los doce meses tiene significancia estadística ($p < 0,05$) entre grupo control y grupo lupino. Igual manera, Lee, et ál (2009), estudiaron a 74 individuos hombres y mujeres con sobrepeso y obesidad con un IMC entre 25 a 35 kg/m², entre 20 a 70 años de edad con valores de presión sistólica < 150 mmHg y presión diastólica < 95 mmHg en un diseño aleatorio controlado paralelo de 16 semanas. Los participantes fueron asignados aleatoriamente al grupo control y grupo lupino. Posteriormente ambos grupos remplazaron entre el 15% a 20% de su ingesta calórica usual por pan blanco para el grupo control y pan de lupino (sustitución del 40% de harina de trigo por harina de lupino) durante 16 semanas. La mencionada sustitución para una ingesta calórica de 2153 calorías equivale al consumo de 4 rebanas de pan de 40 gramos por rebana. Los 100 gramos de pan enriquecido con harina de lupino tenía la siguiente composición de macronutrientes: 15,8 gramos de proteína, 3,6 gramos de grasa, 24,9 gramos de hidrato de carbono, 9,5 gramos de fibra y 211,7 calorías. La presión sanguínea de los participantes se evaluó por 24 horas de forma continua ambulatoria al inicio y al final del periodo de suplementación. El grupo control la presión sistólica cambió de 122,1 mmHg a 123,0 mmHg (+0,9 mmHg) y la presión diastólica cambio de 71,2 mmHg a 71 mmHg (-0,2 mmHg) y en el grupo de lupinus, la presión sistólica cambió de 120,1 mmHg a 120.0 mmHg (-0,1 mmHg) y la presión diastólica

de 71,2 mmHg a 71,6 mmHg (0,4 mmHg). En este estudio no hay cambio en los niveles de la presión sanguínea sistólica y diastólica dentro del grupo lupino, aunque, Lee, et ál (2009), al comparar las mediciones entre el grupo control y el grupo lupino, determina que hay una diferencia de 3,0 mmHg en la presión sistólica al final de los tratamientos. Al igual que Belski, et ál (2011), el consumo de alimentos enriquecidos con harina de lupino puede ser considerado un método dietético simple para reducir la presión arterial y el riesgo cardiovascular. Otros estudios cuyo objetivo principal no fue evaluar el efecto del lupinus en la presión sanguínea también demuestran el efecto positivo de la leguminosa en la presión sanguínea. Por ejemplo, Bähr, et ál (2013), estudiaron 33 sujetos (18 mujeres, 15 hombres) con colesterol total > 201 mg/dl (5,2 mmol/L), con un IMC entre 27,3 kg/m² a 28,8 kg/m² 18 y 80 años de edad en un estudio aleatorio doble ciego cruzado de dos periodos de intervención de ocho semanas de duración y cuatro semanas de lavado. Al inicio del estudio, el grupo AB integrado por 16 sujetos, recibió una bebida a base de extracto de proteína de *Lupinus angustifolius* y el grupo BA integrado por 17 sujetos recibió la bebida a base de proteína de leche. La porción diaria de 25 g de extracto de proteína de lupinus o de proteína de leche fueron disueltos en 500 ml de agua, luego embazados en paquetes cerrados de 250 ml (12,5 g proteína lupino/paquete) para consumo diario. Adicionalmente, a los sujetos del estudio se les instruyó en mantener su nivel usual de actividad física, alimentación y reemplazar un alimento equivalente en calorías a las bebidas proteicas suplementadas. La presión sanguínea de los participantes se midió al inicio y a la octava semana de cada tratamiento. Al ser un estudio cruzado, se presenta los resultados en base a los tratamientos realizados. Así, en el tratamiento con bebida a base de proteína de leche, la presión sistólica cambió de 143,1 mmHg a 137,2 mmHg (-5,9 mmHg) con valor $p < 0,050$, y la presión diastólica, cambió de 86,7 mmHg a 85,2 mmHg (-1,5 mmHg), mientras que, el tratamiento con bebida a base de proteína de

lupinus, la presión sistólica cambió de 143,1 mmHg a 134,7 mmHg (-8,4 mmHg) con un valor $p < 0,001$ y la presión diastólica cambió de 86,7 mmHg a 84 mmHg (-2,7 mmHg). Los autores del estudio concluyen que los efectos observados en la presión sanguínea se puede atribuir a la proteína del lupino, la cual es libre de isoflavonoides, a diferencia de la proteína de soya. Por otro lado, los efectos positivos del lupinus luego de la octava semana de intervención disminuyeron posiblemente a la etapa de lavado planificado en el estudio. De igual manera, Bähr en otro estudio aleatorio doble ciego cruzado en 68 sujetos con hipercolesterolemia, en cambio, proporcionó 25 g diarios de aislado de proteína de *Lupinus angustifolius* distribuido en 70 gramos de pan, 160 gramos de rollo, 40 gramos de salchicha y 30 gramos de crema vegetariana. La presión sistólica en este estudio presentó un aumento de 2,6 mmHg y la presión diastólica un aumento de 0.3 mmHg., el autor señala que en este estudio la proteína de lupino remplazo otras proteínas de la dieta, en cambio, en estudios previos la proteína de lupino complementó la dieta, por tal motivo, según el autor esto podría ser una explicación para la falta de cambios en la presión arterial. Por otra parte, Fechner et ál (2014), estudiaron 52 individuos (32 mujeres y 20 hombres) con niveles de colesterol > 200 mg/dl, entre 20 a 74 años de edad y un IMC de 16,9 a 42,6 kg/m² en un diseño aleatorio doble ciego cruzado con tres grupos A, B y C. El estudio inicio con dos semanas de adaptación y luego tres periodos de intervención de cuatro semanas de duración con dos periodos de dos semanas de lavado entre intervención. La fase de adaptación consistió en mantener la actividad física, ingesta de alimentos y régimen farmacológico usual de cada uno de los sujetos, además, abstenerse de usar suplementos nutricionales. Mientras que, en la fase de intervención se administró a cada uno de los grupos una de las tres dietas isocalóricas semi-controladas por cada periodo de intervención. Las dietas variaban en sus fuentes y contenidos de fibra (dieta alta en fibra de 25g/día de cedro, dieta alta en fibra de 25g/día de *Lupinus*

angustifolius y dieta control baja en fibra). La presión sanguínea se midió con un monitor de presión semiautomático por duplicado en el brazo izquierdo luego de 10 minutos de reposo al final de cada periodo del estudio. En la dieta baja en fibra la presión sistólica se mantuvo en 135,4 mmHg y la presión diastólica cambio de 83,8 mmHg a 83,7 (-0,1 mmHg); mientras que, la dieta de 25 g/día de lupinus, la presión sistólica cambió de 135,4 mmHg a 131,8 mmHg (-3,6 mmHg) y la presión diastólica de 83,8 mmHg a 81,7 mmHg (-2,1 mmHg). Según los autores, la disminución de la presión sistólica por la intervención con una dieta en fibra de lupino, puede ser en parte a la disminución de peso de 77,9kg a 76kg que hubo durante la intervención. Los autores citan el trabajo de Anderson & Konz, (2001), el cual señala que una disminución de 1 kg de peso, disminuye en -0,5% la presión sistólica. Además, la disminución de la presión sanguínea por la ingesta de fibra es mayor en poblaciones mayores e hipertensas (Streppel, 2005). Los diferentes estudios muestran que la presión sistólica y diastólica disminuye al consumir *L.angustifolius*, excepto en el estudio de Lee, et ál, aunque, el autor señala que hay una disminución de 3,0 mmHg en la presión sistólica al comparar las mediciones entre el grupo lupino y grupo control, sin embargo, estudios aleatorios cruzados como los de Bähr, et ál, (2013) y Fechner, et ál, (2014), presentan con mayor claridad los efectos del consumo de lupino sobre la presión sistólica, al haber una disminución entre -3,6 mmHg y - 8,4 mmHg en relación con la medición de la presión sistólica previa a la fase de suplementación. Sin embargo, Bähr , et àl (2014) en su estudio de consumo de una dieta mixta enriquecida con proteína de lupino en 68 sujetos con hipercolesterolemia, observaron que la presión sanguínea no disminuyo; al contrario, hubo un ligero aumento de las presiones sistólica y diastólica.

Al respecto de la presión sanguínea, en especial la sistólica, Bähr, et ál (2014), señala que los efectos positivos del lupinus se presentan en casos que la proteína y la fibra de este alimento, complementen la ingesta usual de proteína. En este sentido, los cinco estudios realizados en humanos desde 2009 hasta la presente fecha señalan que un consumo entre 15 a 25 gramos de proteína y 14 a 25 gramos de fibra de *L. angustifolius*, disminuye la presión sistólica en un rango de -2,4 mmHg a -8.4 mmHg en sujetos sanos, con sobrepeso, obesidad y en mayor medida en personas de edad avanzada. Considerando los efectos de los factores de riesgo en el riesgo de enfermedad coronaria señalado por Anderson, 2001), es decir, el aumento de 1 mmHg de la presión sistólica, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria en 2.4%. El consumo de proteína y fibra de *L. angotifolius* disminuye la presión sistólica en un rango de -2,4 mmHg a -8,4 mmHg, evitando el riesgo de enfermedad coronaria entre 5,7% y 20 %, sin embargo, son valores a considerar con prudencia en razón que hubo dos estudios, el de Lee, et ál (2011) y Bähr, et ál (2014); en el cual, la disminución en la presión sistólica fue mínima (-0,1 mmHg) e incluso aumentó (2,6 mmHg). Por otro lado, hay solo cinco estudios sobre los efectos de *L. angustifolius*. En este sentido, hay una ventana de investigación sobre los posibles efectos hipotensores de las otras variedades de lupinus, en particular del *L. mutabilis* por tener mayor proteína. Potencialmente puede tener igual efecto o superior sobre la presión sistólica. Ahora bien, en términos de utilidad de los efectos del *L. angustifolius* sobre la presión sistólica. Consideremos que la media de la presión sistólica y diastólica total de los ecuatorianos en los grupos de edad de 40-49 años es de 121,5 mmHg y 76,8 mmHg y de 50-59 años es de 127,2 mmHg y 78,1 mmHg (ENSANUT-EC 2012). Los valores de presión sistólica en ambos grupos de edad están en la categoría de pre hipertensión según la Asociación Americana de Cardiología, en este sentido, el consumo de al menos 15 gramos de

proteína y 14 gramos de fibra de *L. angustifolius* tendría un potencial beneficio en los sujetos en el grupo de edad de 40 a 49 años al bajar en cerca de -2,4 mmHg a -8,4 mmHg su presión sistólica, dicha disminución implicaría estar por debajo del punto de corte de 120 mmHg en pre hipertensión. Mientras que, el grupo de 50 a 59 años tendría una disminución de la presión sistólica que estaría cerca al punto de corte de 120 mmHg, evidentemente, es necesario realizar estudios que sustenten lo planteado.

La siguiente tabla 15 describe los resultados de estudios aleatorios controlados sobre la hipertensión realizados en sujetos para determinar el efecto del consumo de especies de *Lupinus*

Tabla 15
Efectos del consumo de lupinus en la presión sanguínea

Autor	Lee, et ál 2009	Belsky, et ál 2011	Bähr, et ál 2013	Bähr, et ál 2014	Fechner, et ál 2014
Tipo de estudio	DACP	DADCP	DADCC	DADCCC	DADCC
n sujetos del estudio	74	93	33	68	52
Tiempo de Estudio	16 semanas	12 meses	8 semanas	28 días	4 semanas
Edad sujetos en estudio (años)	20 - 70	20-71	18-80	18-80	20-74
IMC sujetos en estudio (kg/m ²)	25 a 35	27-35	27,3 a 28,8	26,3 – 26,4	16,9- 42.6
Variedad de lupino utilizado	<i>L. angustifolius</i>	<i>L. angustifolius</i>	<i>L. angustifolius</i>	<i>L. angustifolius</i>	<i>L. angustifolius</i>
Dosis de lupino suplementada	16,0 g proteína 14,0 g fibra	~15,0 g proteína ~14,0 g fibra	25 g proteína	25 g proteína	25 g fibra
Forma de presentación del lupino	harina de lupino añadida al pan	Alimentos enriquecidos con harina de lupino	bebida proteica	(parte de alimento)	Alimentos en base de lupinos altos en fibra
Presión sistólica inicial grupo control (mmHg)	122,1 ^c	121	143,1	141,5 ^{MP} 140,5 ^{MPA}	135,4
Presión diastólica inicial grupo control (mmHg)	70,8 ^c	75	86,7	86,1 ^{MP} 85,9 ^{MPA}	83,9
Presión sistólica inicial grupo lupino (mmHg)	120,1 ^c	122	143,1	139,6	135,4
Presión diastólica inicial grupo lupino (mmHg)	71,2 ^c	75	86,7	86,7	83,9
Presión sistólica post tratamiento grupo control (mmHg)	123 ^c	118,5 ^a 120,9 ^b	137,2	140,3 ^{MP} 140,4 ^{MPA}	135,4 ^{CD} 132,7 ^{CF}
Presión diastólica post tratamiento grupo control (mmHg)	71 ^c	73,4 ^a 74,3 ^b	85,2	86,8 ^{MP} 86,0 ^{MPA}	83,7 81,6
Presión sistólica post tratamiento	120 ^c	119,0 ^a 119,6 ^b	134,7	142,2	131,8

<hr/>					
grupo lupino (mmHg)					
Presión diastólica post tratamiento	71,6	73,6 ^a	84	87,0	81,7
grupo lupino (mmHg)					
Diferencia presión sistólica final e inicial grupo control (mmHg)	+0,9	-2,5 ^a -0,1 ^b	-5,9	-1,2 ^{MP} -0,1 ^{MPA}	0,0 -2,7
Diferencia presión diastólica final e inicial grupo control (mmHg)	-0,2	-1,6 ^a -0,7 ^b	-1,5	0,7 ^{MP} 0,1 ^{MPA}	-0,2 ^{CD} -2,3 ^{CF}
Diferencia presión sistólica final e inicial grupo lupino (mmHg)	-0,1	-3,0 ^a -2,4 ^b	-8,4	+2,6	-3,6
Diferencia presión diastólica final e inicial grupo lupino (mmHg)	0,4	-1,4 ^a -1,7 ^b	-2,7*	+0,3	-2,2
<hr/>					

Nota: Belsky, et ál, a: medición de la presión sistólica a los 4 meses de estudio, b: medición de la presión sistólica a los 12 meses de estudio.

Todos los valores son expresados en media aritmética.

6.2 Efecto hipolipemiante por el consumo de lupinus

Varios estudios han evaluado el efecto hipolipemiante del lupinus en sujetos con hipercolesterolemia. Hall, et al (2004), en un estudio de intervención dietaria con un diseño aleatorio, ciego simple, cruzado en hombres saludables entre 24 a 64 años de edad, con un IMC de 20,9 a 33 kg/m². El estudio consistió en dos dietas semi controladas equivalentes en composición de macronutrientes, 50-55% hidratos de carbono, 25-30% lípidos, menos 10% grasa saturada, 15-20% proteína y < 5% de alcohol como porcentaje de la energía total. El estudio planteó evaluar el efecto hipolipemiante al administrar fibra de lupinus. En este sentido, el autor elaboró dos tipos de dieta, una alta en fibra que incluía siete alimentos de experimentación (pan, muffins, brownie de chocolate, muesli tostado, pasta y puré de papá) hechos a base de fibra de lupinus y una dieta control baja en fibra con los siete alimentos de experimentación sin fibra de lupinus. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en grupos de cuatro a cada una de las dietas por 28 días, posteriormente un periodo de dieta habitual (periodo de lavado) por igual número de días y luego la dieta opuesta por otros 28 días. El aporte de fibra en la dieta control menor a 2153 calorías fue de 18 g/día y 25 g/día para un aporte calórico mayor a 2153 calorías, en cambio, en la dieta de lupinus, el aporte de fibra fue de 35 g/día para la dieta menor a 2153 calorías y 55 g/día en una dieta mayor a 2153 calorías. Obtuvo muestras de sangre venosa después de 12 horas de ayuno nocturno, antes iniciar el tratamiento (día 1), cerca del final (día 26) y tras la finalización (día 29) de cada intervención. El colesterol total al inicio del estudio en el grupo control fue de 212,3 mg/dl, colesterol LDL 138,4 mg/dl, colesterol HDL, 48,3 mg/dl y triglicéridos 133,7 mg/dl, luego del periodo de seguimiento, el colesterol total fue de 201,9 mg/dl (-10,4mg/dl), colesterol LDL 128,7 mg/dl (-9,7 mg/dl), colesterol HDL 48,7 mg/dl (+0,4 mg/dl) y triglicéridos 127,5

mg/dl (- 6.2 mg/dl), mientras, el grupo lupinus inicio con un colesterol total de 207,7 mg/dl, colesterol LDL de 133,8 mg/dl, colesterol HDL de 48,7 mg/dl, triglicéridos 133,7 mg/dl, luego del seguimiento, el colesterol total fue de 191,4 mg/dl (-16,3 mg/dl), colesterol LDL 120,3 mg/dl (-13,5 mg/dl), colesterol HDL 47,9 mg/dl (-0,8 mg/dl) y triglicéridos 123,9 mg/dl (- 9,8 mg/dl). El autor señala que la adición de 22,2 g/día de extra fibra de lupinus tiene efecto hipolipemiente en el colesterol total, colesterol LDL, aunque hay una disminución de triglicéridos no hay una diferencia estadística significativa

Weiße, et ál (2009), en un estudio de intervención dietaría con un diseño doble ciego aleatorio paralelo en sujetos de 30 a 60 años de edad con hipercolesterolemia moderada, IMC entre 21,0 kg/m² a 33,0 kg/m², sin enfermedades crónicas o consumo de medicamentos hipolipemiantes. Los sujetos del estudio iniciaron con diez días de adaptación y luego seis semanas de tratamiento en un régimen de dieta abierta con sustitución de aperitivos isocalóricos por barras de alimentos para el grupo control (caseína) y grupo lupinus con la siguiente formulación: 15 gramos de harina de trigo, 40 gramos de miel, 1,0 gramo de polvo de hornear, 6 gramos de harina de avellana y 35 gramos de la proteína de prueba, sea caseína o lupinus y un valor energético de 365 calorías. Por ende, mediante el consumo de estas barras, el grupo control recibió 35 gramos de caseína diaria, mientras, el grupo lupino recibió 35 de proteína de *L.angustifolius*. Colectó sangre en ayunas de los sujetos, al inicio y al final del tratamiento de 6 semanas. El grupo control de caseína al inició del estudio presentó valores de colesterol total de 223,5 mg/dl, colesterol LDL de 141,1 mg/dl, colesterol HDL de 65,7 mg/dl y triglicéridos de 140,8 mg/dl, luego de 6 semanas de tratamiento, el colesterol total cambio a 205,6 mg/dl (-17,8 mg/dl), el colesterol LDL a 135,3 mg/dl (-5,8 mg/dl), el colesterol HDL a 59,5 mg/dl (-6,2 mg/dl) y los triglicéridos a 111.6 g (-29,2 mg/dl), mientras, el grupo lupinus al inicio del tratamiento inicio con niveles de colesterol total de 218.8 mg/dl,

colesterol LDL de 139,6 mg/dl, colesterol HDL de 67,7 mg/dl y triglicéridos de 109,8 mg/dl, luego del tratamiento el colesterol cambio a 199,9 mg/dl (-18,9 mg/dl), el colesterol LDL a 127,6 mg/dl (-12,0 mg/dl), el colesterol HDL a 64,6 mg/dl (-3.1 mg/dl) y los triglicéridos a 1116,9 (+7.1 mg/dl). El estudio determinó que hay efecto hipolipemiante del lupinus sobre el colesterol total y el colesterol LDL. Hay una disminución mayor a 10 mg/dl en ambos casos, en cambio, el colesterol HDL según el autor no tiene cambios significativos. Weiße y colaboradores señalan que los péptidos de la proteína de lupinus, específicamente la gamma conglutina es causante del efecto hipolipemiante. En cambio, los triglicéridos presentan un leve aumento, aunque, el autor señala que al haber estado los participantes en una nutrición no controlada, los triglicéridos plasmáticos pueden verse afectados por una serie de factores dietarios como: omega 3, hidratos de carbono refinados, ácidos grasos trans y alcohol, por tanto, el autor sugiere que el efecto del lupinus sobre los triglicéridos debe ser bajo una ingesta de nutrientes controlada.

El estudio de Belsky, et ál (2011), detallado en la sección anterior, evaluó 93 individuos con sobrepeso, obesidad con limite alto de colesterol, al inicio, a los 4 meses y 12 meses de estudio. Mediante una muestra de sangre venosa obtenida después de 12 horas de ayuno. Al inicio del tratamiento lo valores de colesterol total del grupo control (pan, galletas, pasta hechos con harina de trigo integral) fue de 206,1 mg/dl (limite alto), colesterol LDL de 123,7 mg/dl (Sub óptimo), colesterol HDL de 51,8 mg/dl (alto) y triglicéridos de 115,1 mg/dl (normal), luego de 12 meses de seguimiento, el valor de colesterol total fue 194,9 mg/dl (-11,2 mg/dl), colesterol LDL 122,9 mg/dl (-5,8 mg/dl), colesterol HDL 54,9 mg/dl (-3.1 mg/dl) y triglicéridos 85,0 mg/dl (-30,1 mg/dl), mientras, el grupo lupino al inicio del estudio el colesterol total fue 200,3 mg/dl (limite alto), colesterol LDL 127,2 mg/dl (Sub óptimo), colesterol HDL 51,4 mg/dl (alto) y triglicéridos 99,1 mg/dl (normal), a los 12 meses de

seguimiento, el colesterol total fue de 196,4 mg/dl (-3,9 mg/dl), colesterol LDL 123,4 mg/dl (-3,8 mg/dl), colesterol HDL 51,8 mg/dl (0,4 mg/dl) y triglicéridos 92,9 mg/dl (-6.2 mg/dl), en el grupo de lupino, el colesterol total pasó a un nivel deseable, el colesterol LDL se mantuvo en sub óptimo, el colesterol HDL se mantuvo alto y los triglicéridos normales. El autor señala que la imposibilidad de ver un efecto en el perfil lipídico puede ser por varias causas. Por ejemplo, niveles de colesterol próximos a valores normales de los participantes con un colesterol total inicial < 205 mg/dl. Debido a las características físicas de la fibra insoluble del lupino, mientras, las fibras solubles viscosas reducen los niveles de colesterol total (Belsky, 2011).

En cambio, el estudio de Sirtori, et ál (2011), en un diseño aleatorio doble ciego paralelo de 4 semanas de tratamiento evaluó el efecto del consumo de proteína de lupino y judías combinadas con fibra soluble de avena y pectina sobre el colesterol total en hombres y mujeres post menopáusicas con bajo riesgo cardiovascular, no diabéticos, sin uso de medicamentos hipolipemiantes e hipercolesterolémicos con niveles de colesterol > a 220 mg/dl y triglicéridos normales < 200 mg/dl. El estudio inició con una fase de estabilización con régimen dietético hipolipemiante por cuatro semanas y posteriormente 175 sujetos fueron asignados a siete grupos de tratamientos para consumir durante cuatro semanas, dos barras diarias de la combinación proteína y fibra determinada en cada grupo de tratamiento. La combinación de proteína y fibra para el grupo control (n = 25 sujetos) consistía de caseína y celulosa con una composición total de 40.6 g de proteína y 10,0 g de celulosa, mientras, el grupo de *L.angustifolius* (n = 22 sujetos) consistía de 34.6 g de proteína (91,7% proteína lupino) y 10 g de celulosa. Las muestras de sangre se colectaron luego de una noche de ayuno al inicio y al final del periodo de seguimiento. El grupo control al inicio del seguimiento presentó valores de colesterol total de 272,4 mg/dl (alto), colesterol LDL de 188,8 mg /dl

(alto), colesterol HDL de 57 mg/dl (alto) y triglicéridos de 126 mg/dl (normal). Luego del periodo de seguimiento el grupo control presentó valores de colesterol total de 275,2 mg/dl (-2,8 mg/dl), colesterol LDL de 193,7 mg/dl (+ 4,9 mg/dl), colesterol HDL de 57,6 mg/dl (0,6 mg/dl) y triglicéridos de 115,2 mg/dl (-10,9 mg/dl); en cambio, el grupo de *L.angustifolius* al inicio del estudio presentó valores de colesterol total de 274 mg/dl, colesterol LDL de 188,2 mg/dl, colesterol HDL de 56,0 mg/dl y triglicéridos de 145.6 mg/dl, luego del periodo de tratamiento, el colesterol total cambio a 262,4 mg/dl (-11,6 mg/dl), el colesterol LDL a 182.6 mg/dl (-5,6 mg/dl), el colesterol HDL a 54,7 mg/dl (-1,3 mg/dl) y los triglicéridos disminuyeron a 126,5 mg/dl (-19.1 mg/dl). Sirtori et ál (2011) señala que la disminución del colesterol total en el grupo de lupino están en el mismo rango de cambio del colesterol observado cuando se trata con 25 g de proteína de soya diarios; por otra parte, Sirtori y colaboradores (2011), señalan que las proteínas de leguminosas son efectivas principalmente en sujetos con hipercolesterolemia. De hecho, estudios en vitro y en ratones han establecido una relación entre el efecto hipocolesteromiante de la soya al aumentar la expresión de receptores LDL en el hígado, mecanismo que puede ser semejante en el caso de lupino (Sirtori, 2011), mientras, la fibra soluble esta relacionado con el bloqueo de la absorción de colesterol y sales biliares en el intestino (Sirtori, 2011).

Por otra parte, el estudio de Bähr, et ál (2013), descrito en la sección de **Efecto del consumo de lupinus en la presión arterial**, estudio 33 sujetos (18 mujeres,15 hombres) con hipercolesterolemia, con un IMC entre 27,3 kg/m² a 28,8 kg/m² de 18 y 80 años de edad en un estudio aleatorio doble ciego cruzado de dos periodos de intervención de ocho semanas de duración y cuatro semanas de lavado. Al inicio del estudio, el grupo AB; integrado por 16 sujetos, recibió una bebida a base de extracto de proteína de *L.dangustifolius*, mientras que el grupo BA; integrado por 17 sujetos, recibió la bebida a base de proteína de leche. La porción

diaria de 25 g de extracto de proteína de *L. angustifolius* o de proteína de leche fueron disueltos en 500 ml de agua, luego embazados en paquetes cerrados de 250 ml (12,5 g proteína lupino/paquete) para consumo diario. Durante cada periodo de intervención, los sujetos consumieron una dieta estándar, incluyendo las bebidas de proteína. Dicha dieta contenía todos los alimentos necesarios para cada sujeto durante 2 días. Los sujetos fueron instruidos en solo consumir los alimentos proporcionados, excepto agua. Las muestras de sangre venosa se colectó luego de una noche de ayuno al inicio y final de la cuarta y octava semana de cada periodo de tratamiento. Al inicio del estudio, la media del el valor de colesterol total fue de 252,9 mg/dl, colesterol LDL fue 169,4 mg/dl, colesterol HDL fue 56,5 mg/dl y triglicéridos fue 156,74 mg/dl, luego del tratamiento con la bebida de proteína de leche, el colesterol total cambio a 253,7 mg/dl (+ 0,8 mg/dl), colesterol LDL a 167 mg/dl (-12,4 mg/dl), colesterol HDL a 55,7 mg/dl (-1,2 mg/dl) y triglicéridos a 156,7 mg/dl (+ 14,2 mg/dl), mientras, el tratamiento a la octava semana con la bebida de proteína de lupinus en el colesterol total fue de 250,9 mg/dl (-2,0 mg/dl), colesterol LDL fue 166,3 mg/dl (-3,1 mg/dl), colesterol HDL fue 54,5 mg/dl (-2,0 mg/dl) y triglicéridos fue 173,6 mg/dl (+16,8 mg/dl). El autor señala que en el presente estudio durante el tratamiento con la bebida de proteína de lupinus hubo un cambio significativo del perfil lipídico y triglicéridos a las cuatro semanas de tratamiento, el colesterol total fue de 244,4 mg/dl (-4,6 mg/dl), colesterol LDL 157 mg/dl (-12,4 mg/dl), colesterol HDL 55,3 mg/dl (-1,2 mg/dl) y triglicéridos 163,9 mg/dl (7,2 mg/dl), el autor señala que debido a una menor adherencia al tratamiento luego de la cuarta semana, los efectos positivos de la bebida proteína de lupinus perdió efecto sobre los lípidos y triglicérido. Bähr, et ál (2014), en un segundo estudio de tipo aleatorio doble ciego cruzado de tres periodos de intervención de 28 días con tres tratamientos, separado por 6 semanas de lavado, en 68 sujetos hipercolesterolémicos (> 200 mg/dl), entre 18 y 80 años, IMC de 21.5

kg/m² a 31.3 kg/m². Evaluó el efecto de la adicción de 25 gramos diarios de proteína del *L.angustifolius*, 25 gramos de proteína de leche y 25 gramos de proteína de leche más 1.6 gramos de arginina añadidos como ingredientes de cuatro alimentos experimentales de estudio (pan, rollos, salchichas y salsa de vegetales). Las muestras de sangre se recogieron mediante punción venosa después de una 12 horas de ayuno nocturno al inicio (día 0) y final (día 28) de cada tratamiento. Los valores iniciales de colesterol total del tratamiento con proteína de leche y proteína de leche más arginina fueron de 242,8 mg/dl y 246,5 mg/dl, el colesterol LDL fue 157 mg/dl y 160 mg/dl, el colesterol HDL fue 53,4 mg/dl y 55.3 mg/dl y triglicéridos fue 161,2 mg/dl y 154,0 mg/dl, luego del periodo de seguimiento, el perfil lipídico del tratamiento con proteína de leche fue en colesterol total de 240,9 mg/dl (-1,9 mg/dl), colesterol LDL 157,8 (+0,8 mg/dl), colesterol HDL 52,6 mg/dl (- 0,8 mg/dl) y triglicéridos 156,8 mg/dl (-4,4 mg/dl), en cambio, el tratamiento con proteína de leche mas arginina en colesterol total fue 234,3 mg/dl (-12.2 mg/dl), colesterol LDL 154,3 mg/dl (-6,2 mg/dl), colesterol HDL 51,4 mg/dl (-3,9mg/dl) y triglicéridos 145,3 mg/dl (-8.8 mg/dl), en cambio, el tratamiento con proteína de *L.angustifolius*, el perfil lipídico al inicio del tratamiento en colesterol total fue de 247,9 mg/dl, colesterol LDL de 160,9 mg/dl, colesterol HDL de 54,1 mg/dl y triglicéridos de 163,9 mg/dl, luego del periodo de tratamiento, el colesterol total cambio a 237,0 mg/dl (-10,9mg/dl), colesterol LDL 155,0 mg/dl (-6,2 mg/dl), colesterol HDL 52,2 mg/dl (-1,9 mg/dl) y triglicéridos 149,7 mg/dl (-14,2 mg/dl). El autor señala que el consumo de 25 gramos de proteína de *L.angustifolius* como ingrediente de los alimentos de prueba, disminuyó el colesterol total y colesterol LDL en un 4%, los triglicéridos en un 9% en sujetos con hipercolesterolemia. Por otra parte, el autor señala que la proteína de lupinus al ser alta en arginina puede ser responsable de los efectos hipolipemiantes.

El efecto hipolipemiente del *L.angustifolius* en el colesterol total está en el rango de -1,9 mg/dl a -18,9 mg/dl en sujetos con hipercolesterolemia. Considerando que hay bastante fluctuaciones en los valores de colesterol total luego de los tratamientos con *L.angustifolius* en los diferentes estudios. Un valor de referencia del efecto hipolipemiente del consumo de 25 a 35 gramos de fibra y 30 a 55 gramos de proteína de *L.angustifolius* disminuye el colesterol total entre -1,9 a -18.9 mg/dl. Según Anderson (2001), el aumento de 1mg/dl de colesterol total, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria en un + 2%; en este sentido, la disminución de -1,9mg/dl a -18.9 mg/dl equivale a evitar el aumento de riesgo entre un 3,8% a 37,8%. Aún así, es necesario mayor número de estudios que pueden identificar una tendencia en la magnitud del efecto hipolipemiente, además, los estudios solo se han realizado probando *L.angustifolius*.

Por otra parte, el consumir entre 25 a 35 gramos de fibra y 30 a 55 gramos de proteína de *L.angustifolius* tiene un efecto hipolipemiente en el colesterol LDL en el rango de -3,1mg/dl a -13,5 mg/dl. Según Anderson (2001), el aumento de 1 mg/dl de colesterol LDL, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria en + 1%, por tanto, el efecto hipolipemiente del lupinus, evitaría el riesgo en el orden de +3 % a 13,5%

Igual manera, el consumir entre 25 a 35 gramos de fibra y 30 a 55 gramos de proteína de *L.angustifolius* tiene un efecto hipolipemiente en el colesterol HDL en el rango de -1,3 mg/dl a - 3,1 mg/dl. Según Anderson (2001), la disminución en - 1mg/dl del colesterol HDL, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria en 1%, por consiguiente, el efecto del *L.angustofolius* afecta entre 1% a 3%, aunque, hay un efecto negativo, los beneficios positivos en la disminución del colesterol total y colesterol LDL es mayor.

Por otra parte, el efecto hipolipemiente del *L.angustifolius* en los triglicéridos está en el rango de -19,1 mg/dl, + 7,1 mg/dl, los diferentes estudios señalan que debido al tipo de

dietas semi controladas y *ad libitum* y tomando en cuenta que los objetivos de los estudios no fue evaluar los efectos hipotrigliceridemiante, aún no es factible determinar si el consumo de lupinus tiene un efecto positivo o no sobre los triglicéridos. La siguiente tabla 16, resume los valores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos de los diferentes estudios.

Tabla 16

Efecto del consumo de lupinus en el colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos

Autor	Sirtori, et ál (2011)			Bähr, et ál 2013				Hall, et al 2004		
Variable	Valores Iniciales estudio	4 semanas tratamiento	Dif	Valores Iniciales estudio	4 semanas tratamiento	8 semanas tratamiento	Dif	Valores iniciales estudio	28 días tratamiento estudio	Dif
Colesterol total Control (mg/dl)	272,4	275,2	-2,8	252,9	244,4	253,7	-8,5 (4 semanas) 0,8 (8 semanas)	212,3	201,9	-10,4
Colesterol total Lupino (mg/dl)	274,0	262,4*	-11,6*	252,9	248,3	250,9	-4,6 (4 semanas) -2,0 (8 semanas)	207,7	191,4*	-16,3*
Triglicérido Control (mg/dl)	126,1	115,2	-10,9	156,74	171,8	170,9	15,1 (4 semanas) 14,2 (8 semanas)	133,7	127,5	-6,2*
Triglicérido Lupino (mg/dl)	145,6	126,5*	-19,1*	156,74	163,9	173,6	7,2 (4 semanas) 16,8 (8 semanas)	133,7	123,9	-9,8
LDL-colesterol control (mg/dl)	188,8	193,7	4,9	169,4	157	167	-12,4 (4 semanas) -2,4 (8 semanas)	138,4	128,7*	-9,7
LDL-colesterol Lupino (mg/dl)	188,2	182,6	-5,6	169,4	159,3	166,3	-10,1 (4 semanas) -3,1 (8 semanas)	133,8	120,3*	-13,5
HDL-colesterol control (mg/dl)	57,0	57,6	0,6	56,5	55,3	55,7	-1,2 (4 semanas) -0,8 (8 semanas)	48,3	48,7	0,4
HDL-colesterol	56,0	54,7	-1,3	56,5	58,0	54,5	1,5 (4 semanas)	48,7	47,9	-0,8

Lupino (mg/dl)	-2,0 (8 semanas)
-------------------	------------------

Tabla 16 Continuación Efecto del consumo de lupinus en el colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos

Autor	Weiße, et ál (2009)			Belsky, et ál (2011)				Bähr, et ál (2014)		
Variable	Valores iniciales estudio	6 semanas tratamiento	Dif	Valores iniciales estudio	4 meses tratamiento	12 meses tratamiento	Dif	Valores iniciales estudio	28 días tratamiento	Dif
Colesterol total Control (mg/dl)	223,5	205,7*	-17,8	206,1	194,5	194,9	-11,6 (4 meses) -11,2 (12 meses)	242,8 ^{MP} 246,5 ^{MPA}	240,9 ^{MP} 234,3 ^{MPA**}	-1,9 -12,2**
Colesterol total Lupino (mg/dl)	218,8	199,9* p (0,509)	-18,9	200,3	196,4	196,4	-3,9 (4 meses) -3,9 (12 meses)	247,9	237,0 ***P≤ 0.001	-10,9***
Triglicérido Control (mg/dl)	140,8	111,6	-29,2	115,1	84,2	85,0	-30,9 (4 meses)* -30,1 (12 meses)*	161,2 ^{MP} 154,0 ^{MPA}	156,8 ^{MP} 145,3 ^{MPA}	-4,4 -8,7
Triglicérido Lupino (mg/dl)	109,8	116,9	7,1	99,1	91,2	92,9	-7,9 (4 meses) -6,2 (12 meses)	163,9	149,7 *P≤ 0.05	-14,2*
LDL-colesterol control (mg/dl)	141,1	135,3	-5,8	128,7	123,7	122,9	-5,0 (4 meses) -5,8 (12 meses)	157 ^{MP} 160,5 ^{MPA}	157,8 ^{MP} 154,3 ^{MPA}	0,8 -6,2
LDL-colesterol Lupino (mg/dl)	139,6	127,6 p (0,38)	-12,0	127,2	124,9	123,4	-2,3 (4 meses) -3,8 (12 meses)	160,9	155,0 **P≤ 0.01	-6,2**
HDL-colesterol control (mg/dl)	65,7	59,5	-6,2	51,8	53,8	54,9	2,0 (4 meses) 3,1 (12 meses)	53,4 ^{MP} 55,3 ^{MPA}	52,6 51,4 ***P≤ 0.001	-0,8 -3,9***
HDL-colesterol Lupino (mg/dl)	67,7	64,6	-3,1	51,4	51,0	51,8	-0,4 (4 meses) 0,4 (12 meses)	54,1	52,2 ***P≤ 0.001	-1,9***

Nota: ^{††}Resultados de los estudios expresados como media aritmética, excepto los niveles de triglicéridos de control y lupino del estudio de Belsky, et ál, expresado como media geométrica

Tabla 16

Continuación. Efecto del consumo de lupinus en el colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos

Variable	Fechner, et ál (2014)			Hodgson, et ál (2010)		
	Valores iniciales estudio	4 semanas tratamiento	Dif	Valores iniciales estudio	16 semanas tratamiento	Dif
Colesterol total Control (mg/dl)	253,3	244,0 ^{CD} 238,6 ^{CF}	-9,3	208,3	209,9	1,6
Colesterol total Lupino (mg/dl)	253,3	222,4	-30,9	206,8	206,8	0,0
Triglicérido Control (mg/dl)	141,8	146,1 ^{CD} 146,1 ^{CF}	4,3 4,3	105,4	97,4	-8,0*
Triglicérido Lupino (mg/dl)	141,8	131,9	-9,9	108,9	105,4	-3,5
LDL-colesterol control (mg/dl)	157,8	152 ^{CD} 147 ^{CF}	-5,8 -10,8	125,7	128,8	3,1
LDL-colesterol Lupino (mg/dl)	157,8	133,8	-24	129,2	127,6	-1,6
HDL-colesterol control (mg/dl)	59,2	58,0 ^{CD} 57,2 ^{CF}	-1,2 -2,0	59,6	59,9	0,3
HDL-colesterol Lupino (mg/dl)	59,2	58,0	-1,2	53,8	56,5	2,7

6.3 Efecto hipoglucemiante por el consumo de lupinus

El efecto hipoglucemiante del *L. angustifolius* en los estudios realizados en seres humanos por Sirtori (2011), Weiße (2009), Hodgson (2010) no presentan cambios significativos en los valores de glucosa en ayunas, insulina y en el puntaje de modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA) por sus siglas en inglés. Sin embargo, estudios realizados por Baldeón et, ál (2012) y Fornasini et, ál (2012), presentan resultados con efectos hipoglucemiantes luego del tratamiento con *L.mutabilis*. Fornasini (2012), en un ensayo clínico de fase II evaluó el consumo de *L.mutabilis* crudo en la glucosa e insulina de sujetos jóvenes voluntarios y sujetos voluntarios con niveles de glucosa > 100 mg/dl y con primer grado de consanguineidad con personas con diabetes tipo II o sobrepeso u obesidad. Elaboró capsulas de gelatina con 400 mg de *L.mutabilis* crudo variedad 450 y soya cruda molida. Considerando la toxicidad del lupinus, el autor estimo que 3.1 mg de alcaloide/kg de peso corporal, es seguro y la cantidad de grano crudo que contiene 3,125 mg de alcaloide es 98,5 mg. Los sujetos voluntarios y sujetos con valores de glucosa > 100 mg/dl, fueron asignados aleatoriamente al grupo control (consumo de soya) y al grupo lupinus (consumo lupino crudo). A los sujetos de ambos grupos solicitó ayunar la noche previa a la toma de la muestra de sangre venosa. Al siguiente día, obtuvo una muestra de sangre en ayunas, luego administró las capsulas de lupinus o soya según el grupo para extraer nuevamente sangre venosa a los 60 y 90 minutos. Los niveles de glucosa en la primera muestra de sangre del grupo de voluntarios y voluntarios con primer grado de consanguineidad al recibir soya fue de 83,4 mg/dl, 102 mg/dl, mientras, a los 60 minutos fue de 80,0 mg/dl (-3,4 mg/dl) y 100,6 mg/dl (-1,7) y a los 90 minutos fue 81,4 mg/dl (- 2,0 mg/dl) y 102,9 mg/dl (0,6), en cambio, los dos grupos de lupinus, antes de la administración de las capsulas de lupínus, el grupo de

voluntarios sanos inicio con un valor de glucosa de 82,8 mg/dl y el grupo de voluntarios con familiares con diabetes tipo II y sobrepeso fue de 107,5 mg/dl, luego de la administración de las capsulas de lupinus, la glucosa a los 60 minutos en el grupo de voluntarios sanos fue de 81,3 mg/dl (-1,5 mg/dl) y a los 90 minutos de 80,3 mg/dl (-2,5mg/dl), en cambio, el grupo con familiares de diabetes tipo II, a los 60 minutos fue de 103,5 mg/dl (-4,0 mg/dl) y a los 90 minutos fue de 105,3 mg/dl (-2,20 mg/dl). El autor señala que el consumo de lupinus en jóvenes adultos no cambia los niveles de glucosa, sin embargo, el consumo en sujetos con valores de glucosa > 100 mg/dl, si tiene un efecto hipoglicemiente, en especial, sujetos con niveles de glucosa basal altos; por otra parte, los efectos hipoglicemiantes no se observaron en los grupos que recibieron soya cruda. En esta misma línea de investigación, Baldeón y colaboradores en un ensayo clínico fase II, evaluaron el efecto de la glucosa e insulina en plasma al administrar *L.mutabilis* cocinado sin alcaloides y un extracto de alcaloides de lupinus en 30 voluntarios entre 50 a 70 años de edad, recién diagnosticados con diabetes tipo II y con tratamiento de 500 mg a 1000 mg de metformina e IMC entre 24.6 kg/m² y 38,5 kg/m². Los voluntarios fueron asignados aleatoriamente al grupo lupinus (n=20) y al grupo alcaloide (n=10), aunque, el número de sujetos en el grupo lupino era el doble con respecto al grupo alcaloide. El lupinus cocinado y los alcaloides fueron encapsuladas de la misma forma descrito por Fornasini (2012), aunque, la concentración de alcaloides disminuyó a 2.5 mg/kg de peso. A los voluntarios de ambos grupos, solicitó un ayuno la noche anterior y saltarse la dosis de metformina de la mañana para la obtención de sangre venosa. Luego de obtener la sangre venosa, cada sujeto de cada grupo recibió una capsula de lupinus cocinado o alcaloide, obtuvo muestras de sangre a los 60 y 90 minutos para ver el efecto del tratamiento. Los niveles basales de glucosa previó a la suplementación de las capsulas fue en el grupo alcaloide de 112,8 mg/dl y grupo lupino de 114,4 mg/dl. Luego de la suplementación, la

glucosa en el grupo alcaloide cambio a 112,9 mg/dl (+0,10 mg/dl) y a los 90 minutos cambio a 101,6 mg/dl (-11,2 mg/dl), mientras, el grupo lupino cambio a los 60 minutos a 106,6 mg/dl (-7,8 mg/dl) y a los 90 minutos a 98,1 mg/dl (-16,3 mg/dl). Según el autor, el efecto hipoglicemiante puede ser por la proteína gamma conglutina presente en las semillas de lupinus.

Los efectos hipoglicemiantes de los estudios de Baldeón (2012) y Fornasini (2012) muestran que el consumo de *L.mutabilis* crudo tiene una disminución a los 60 minutos de la glicemia de -4.0 mg/dl, en sujetos con familiares de diabetes tipo II, igual manera, el consumo de *L.mutabilis* cocinado en sujetos con diabetes mellitus tipo II que reciben tratamiento con metformina, a los 60 minutos presentaron una disminución de la glicemia de -7,8 mg/dl y a los 90 minutos de -16,3 mg/dl. Estos resultados preliminares en *L.mutabilis* muestran que esta especie de lupinus parece tener un efecto hipoglicemiante a diferencia de *L.angustifolious*. Hay que considerar que los estudios en base al consumo de *L.angustifolius* han sido a base de la administración de esta especie de lupinus como parte de alimentos experimentales y por al menos 4 semanas. Por tal motivo, debería investigar si el efecto hipoglucemiante de *L.mutabilis* por periodos de al menos 4 semanas mantiene su efecto positivo.

La siguiente tabla 17 describe los resultados de los tratamientos sobre la dislipidemia realizados en sujetos para determinar el efecto del consumo de especies de *Lupinus*

Tabla 17
Efecto del consumo de lupinus sobre la hiperglicemia e insulina

Autor	Sirtori, et ál (2011)			Bähr, et ál (2013)			Hall, et al (2004)			
Variable	Valores iniciales estudio	4 semanas tratamiento	Dif	Valores iniciales estudio	4 semanas tratamiento	8 semanas tratamiento	Diferencia	Valores iniciales estudio	28 días tratamiento	Dif
Glucosa Control (mg/dl)	80.7	81.4	0,7	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	99,7	97,4	-2,3
Glucosa Lupino (mg/dl)	80.6	82.0	1,4	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	100,0	98,6	-1,4
Insulina Control (uU/ml)	5,2	3,7	-1,5	Nhav	Nhav	Nhav	nhav	11,5	12,3	0,8
Insulina Lupino (uU/ml)	5,3	5,6	0,3	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	11,6	11,9	0,3
HOMA-IRGC	1.0	0.8	-0,2	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	2,8	2,9	0,1
HOMA-IRGLUP	1.1	1.3	0,2	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	2,8	2,8	0,0
Hs-CRPGC (mg/L)	2	2	0	1,9	1,8	1,6	-0,1 (4 semanas) -0,3 (4 semanas)	Nhav	Nhav	Nhav
Hs-CRPLUP (mg/L)	3	3	0	1,9	1,7	1,7	-0,2 (4 semanas) -0,2 (4 semanas)	Nhav	Nhav	Nhav

Tabla 17

Continuación .Efecto del consumo de lupinus sobre la hiperglicemia e insulina

Autor	Weiße, et ál (2009)			Belsky, et ál (2011)			Bähr, et ál (2014)			
Variable	Valores Iniciales estudio	6 semanas tratamiento	Dif	Valores Iniciales estudio	4 meses tratamiento	12 meses tratamiento	Diferencia	Valores iniciales estudio	28 días tratamiento	Dif
Glucosa Control (mg/dl)	88,3	92,6	4,3	90,5	92,2	92,3	1,6 (4 meses) 1,8 (12 meses)	Nhav	Nhav	Nhav
Glucosa Lupino (mg/dl)	88,0	91,8	3,8	91,9	91,1	91,4	-0,8 (4 meses) -0,5 (12 meses)	Nhav	Nhav	Nhav
Insulina Control (uU/ml)	Nhav	Nhav	Nhav	7,83	7,18	7,56	-0,65 (4 meses) -0,27 (8 meses)	Nhav	Nhav	Nhav
Insulina Lupino (uU/ml)	Nhav	Nhav	Nhav	8,29	6,03	5,96	-2,26 (4 meses) -2,33 (12 meses)	Nhav	Nhav	Nhav
HOMIR-IRGC (unidades)	Nhav	Nhav	Nhav	2,0	1,96	2,06	-0,04 (4 meses) 0,06 (12 meses)	Nhav	Nhav	Nhav
HOMIR-IRGLUP (unidades)	Nhav	Nhav	Nhav	2,3	1,37	1,39	-0,93 (4 meses) -0,91 (12 meses)	Nhav	Nhav	Nhav
Hs-CRPGC (mg/L)	Nhav	Nhav	Nhav	2,93	3,68	2,71	0,75 (4 meses) -0,2 (12 meses)	2,22 ^{MP} 2,46 ^{MPA}	2,51 ^{MP} 2,29 ^{MPA}	0,29 -0,17
Hs-CRPLUP (mg/L)	Nhav	Nhav	Nhav	2,93	3,12	2,56	0,19 (4 meses) -0,37 (12 meses)	2,30	2,15	-0,15

Tabla 17.
 Continuación. Efecto del consumo de lupinus sobre la hiperglicemia e insulina

Autor	Fechner, et ál (2014)			Hodgson, et ál (2010)			Baldeón et al (2012)			
Variable	Valores Iniciales estudio	4 semanas tratamiento	Dif	Valores iniciales tratamiento	16 semanas tratamiento	Dif	Valores Iniciales tratamiento	60 minutos a	90 minutos b	Dif
Glucosa Control (mg/dl)	Nhav	Nhav	Nhav	91,1	92,7	1,6	112,8	112,9	101,6	0,10 ^a -11,2 ^b p 0,015
Glucosa Lupino (mg/dl)	Nhav	Nhav	Nhav	84,1	94,5	10,4	114,4	106,6	98,1	-7,8 ^a -16,3 ^b p 0,000
Insulina Control (uU/ml)	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	9,5	7,8	9,1	-1,7 ^a -0,4 ^b
Insulina Lupino (uU/ml)	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	11,7	11,8	11,4	0,10 ^a -0,3 ^b
HOMIR-IRGC	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav
HOMIR-IRGLUP	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav
Hs-CRPGC (mg/L)	2,31	2,28 ^{CD} 2,45 ^{CF}	-0,03 ^{CD} 0,14 ^{CF}	2,33	2,71	0,38	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav
Hs-CRPLUP (mg/L)	2,31	1,99	-0,32	5,01	3,05	-1,96	Nhav	Nhav	Nhav	Nhav

Tabla 17.

Continuación. Efecto del consumo de lupinus sobre la hiperglicemia e insulina.

Autor		Fornasini, et ál (2012)			
Variable	Valores Iniciales estudio	60 minutos tratamiento d	90 minutos tratamiento f	Diferencia 60 minutos	Diferencia 90 minutos
Glucosa Grupo Control (mg/dl)	83,4	80,0	81,4	-3,4	-2,0
	102,3	100,6	102,9	-1,7	0,6
Glucosa Grupo Lupino (mg/dil)	82,8	81,3	80,3	-1,5	-2,5
	107,5	103,5	105,3	-4,0	-2,20
InsulinaGC (uU/ml)	10,4	10,5	6,8	0,1 ^d	-3,6 ^f
InsulinaGLUP (mg/dil)	7,3	7,8	6,5	0,5	-0,8

7. CONCLUSIONES

Los 12 estudios en humanos sobre el consumo de lupinus y sus efectos hipotensor, hipolipemiantes e hipoglicemiantes aportan con resultados preliminares alentadores sobre las propiedades de esta leguminosa para el tratamiento complementario de las enfermedades cardiovasculares.

El consumo de al menos 15 gramos de proteína y 14 gramos de fibra de *L.angustifolius* tiene un efecto hipotensor de -2,4 mmHg a -8,4 mmHg en la presión sistólica, evitando así el riesgo de enfermedad coronaria entre 5.7% a 20%.

El consumo entre 25 a 25 gramos de fibra y 30 a 55 gramos de proteína de *L.angustifolius* tiene un efecto hipolipemiente en sujetos con hipercolesterolemia sobre el colesterol total, al disminuir entre - 1,9 mg/dl a -18.9 mg/dl. Disminuyendo el riesgo de enfermedad coronaria entre un 3,8% a 37,8%.

El consumo entre 25 a 25 gramos de fibra y 30 a 55 gramos de proteína de *L.angustifolius* tiene un efecto hipolipemiente en el colesterol LDL en el rango de -3,1 mg/dl a -13,5 mg/dl. Disminuyendo el riesgo de enfermedad coronaria entre 3% a 13,5%.

El consumo entre 25 a 25 gramos de fibra y 30 a 55 gramos de proteína de *L.angustifolius* tiene un efecto hipolipemiente en el colesterol HDL de - 1,3 mg/dl a - 3,1 mg/dl, en este caso, el efecto no es positivo, en razón que la disminución del colesterol HDL aumenta el riesgo de ECV, sin embargo, los efectos hipolipemiantes sobre el colesterol total y colesterol LDL, neutralizan e incluso son mayores en comparación con el HDL.

Los efectos sobre los triglicéridos en los diferentes estudios son variados, por un lado, hay estudios que se tiene una disminución importante de los niveles de triglicéridos,

mientras, otros estudios presentan en cambio un aumento de los niveles de triglicéridos.

Hay que tomar en cuenta que los estudios no tienen como objetivo principal y secundario medir los efectos del consumo de lupinus sobre los niveles de triglicéridos. Por otra parte, los autores señalan que las dietas de tratamientos fueron semi controladas y *ad libitum*.

Los efectos hipoglicemiantes del consumo de *L.angustifolius* en los diferentes estudios no presenta resultados significativos, en cambio, los estudios hechos al consumir capsulas de *L.mutabilis*, crudo o cocinado tiene un efecto hipoglicemiantes en sujetos con riesgo de diabetes tipo II y recién diagnosticados esta enfermedad. Aún así, es necesario realizar más estudios que permitan medir el efecto hipoglicemiantes del *L.mutabilis*.

La proteína gamma conglutina de *L.angustifolius* parece ser la causante de los efectos hipotensores, hipolipemiantes observados en los diferentes estudios. Por otra parte, el efecto hipoglicemiantes por el consumo de *L.mutabilis* también tiene relación con la proteína gamma conglutina también presente en esta especie.

El lupinus cumple con el concepto teórico de la poli pildora al proporcionar en un solo alimento diferentes efectos biológicos en la presión sanguínea, perfil lipídico y glucosa en sangre. Los efectos a nivel de insulina y proteína C reactiva requieren de mayor estudio.

8. RECOMENDACIONES

Es necesario realizar estudios que complementen y aporten a los efectos hipotensores, hipolipemiente e hipoglucemiante por el consumo de especies del género lupinus.

La mayoría de estudios, excepto dos, utilizaron *L.angustifolious*, por lo tanto, solo se tiene datos del efecto de esta especie de lupinus sobre la presión sanguínea, colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL, es necesario realizar estudios con otras, especies, en el caso de Ecuador con la especie de *L.mutabilis*

El abordaje de los factores de riesgo modificables de las enfermedades cardiovasculares debe ser integral y no solo depender de un solo tipo de terapia farmacológica o nutricional.

Referencias bibliográficas

- Anderson, J. & Konz, E. (2001). Obesity and Disease Management: Effects of Weight Loss on Comorbid Conditions. *Obesity Research*, 9(Suppl.4), pp.326S-332S. Recuperado el 15 de marzo de 2016 de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2001.138/abstract;jsessionid=E9EC1CF750AD362844ABEFCC2788F944.f04t01>
- Aikawa, E. (Ed.). (2015). Cardiovascular Imaging Arterial and Aortic Valve Inflammation and Calcification. doi: 10.1007/978-3-319-09268-3
- American Heart Association. (2016). Understand Your Risk of Heart Attack. Recuperado el 29 de marzo de 2016 de http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/UnderstandYourRiskofHeartAttack/Understand-Your-Risk-of-Heart-Attack_UCM_002040_Article.jsp#.VxPe9WMYLId
- Arnoldi, A. & Greco, S. (2011). Nutritional and nutraceutical characteristics of lupin protein. *NutraFoods*, 10(4), pp. 23-29
- Arnoldi, A. Boschini, G. Zanoni, C. & Lammi, C. (2015). The health benefits of sweet lupin seed flours and isolated protein. *Journal of Functional Foods*, (18), pp. 550-563. DOI: 10.1016/j.jff.2015.08.012
- Bähr, M. Fechner, A. Krämer, J. Kiehntopf, M. Jahreis, G. (2013). Lupin protein positively affects plasma LDL cholesterol and LDL:HDL cholesterol ratio in hypercholesterolemic adults after four weeks of supplementation: a randomized, controlled crossover study. *Nutrition Journal*, 12, pp. 1-10
Recuperado el 15 de marzo de 2016 de <http://www.nutritionj.com/content/12/1/107>
- Bähr, M. Fechner, A. Kiehntopf, M. Jahreis, G. (2014). Consuming a mixed diet enriched with lupin protein beneficially affects plasma lipids in hypercholesterolemic subjects: A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, 34, pp. 7-14 DOI: 10.1016/j.clnu.2014.03.008
- Baldeón, M. Castro, J. Villacrés, E. Narváez, Fornasini, M. (2012). Hypoglycemic effect of cooked *lupinus mutabilis* and its purified alkaloids in subjects with type-2 diabetes. *Nutrición Hospitalaria*, 27(4), pp. 1261-1266 DOI: 10.3305/nh.2012.27.4.5761
- Belski, R. Mori, TA. Puddey, IB. Sipsas, S. Woodman, RJ. Ackland, TR. Beilin, LJ. Dove, ER. Carlyon, NB. Jayaseena, V. Hodgson, MD. (2011). Effects of lupin-enriched foods on body composition and cardiovascular disease risk factors: a 12-month randomized controlled weight loss trial. *International Journal of Obesity*, 35, pp. 810-819 DOI: 10.1038/ijo.2010.213
- Bouchenak, M & Lamri-Senhadji, M. (2013). Nutritional Quality of Legumes, and Their Role in Cardiometabolic Risk Prevention: A Review. *Journal of Medicinal Food*, (10), pp. 1-14. DOI: 10.1089/jmf.2011.0238

- Banco Mundial. (2016). Datos. Recuperado el 24 de marzo de 2016 de <http://datos.bancomundial.org/pais/ecuador>
- Bertoglio, J. Calvo, M. Hancke, J. Burgos, R. Riva, A. Morazzoni, P. Ponzzone, C. Magni, C. & Duranti, M. (2011). Hypoglycemic effect of lupin seed γ -conglutin in experimental animals and healthy human subjects. *Fitoterapia*, 82(7), pp. 933–938. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.05.007
- Bloom, D. Caero, E. Jané-Llopins, E. Abrahams-Gessel, S. Bloom, R. Fathima, S. Fiegl, A. (2011). The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. *World Economic Forum*. Recuperado el 21 de marzo de 2016 de http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf
- Cam, A. González de Mejía, E. (2011). Role of dietary proteins and peptides in cardiovascular disease. *Mol. Nutr. Food. Res.* 56, pp. 53-66. DOI: 10.1002/mnfr.201100535
- Cannon, B. (2013). Biochemistry to Behaviour. *Nature*, 493(31), pp. s1-s3
DOI: 10.1038/493S2a.
- Carvajal-Larenas, F.E, Linnermann, A.R. Nout, M.J.R. Koziol, M & Van Boekel, M.A.J.S. (2015). Lupinus mutabilis: Composition, Uses, Toxicology and Debittering. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, DOI: 10.1080/10408398.2013.772089
- Castellano, J. Sanz, G. Ortiz, A. Garrido, E. Bansilal, S. & Fuster, V. (2014). A Polypill Strategy to Improve Global Secondary Cardiovascular Prevention: From Concept to Reality. *Journal of The American Collage of Cardiology*. (64),6, pp. 613-621. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.009
- Castellano, J. Bueno, H. & Fuster, V. (2015). The cardiovascular polypill:clinical data and ongoing studies. *International Journal of Cardiology*. (201 SI), pp. S8-S14. DOI: 10.1016/S0167-5273(15)31027-5
- Chandrakala, N. Fernández Ruiz, I. Selvarajan, K. Jiang, X. Sengupta, B. Riad, A. & Partharathy, S. (2016). Atherosclerosis do me know enough already to prevent it ?. *Current Opinion in Pharmacology*, 27, pp.92-102 Recuperado el 22 de marzo de 2016 de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489216300121>
- Eman, M. & Gordon, A. (2012). Functional Foods and Nutraceuticals in the Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. *Journal of Nutrition and Metabolism*, pp.1-16
DOI: 10.1155/2012/569486
- FAO. (2012a). FAO Statistical Databases. FAO/ United Nations. Roma. Recuperado de <http://faostat3.fao.org/home/E>
- Feng, H. & Zuo, L. (2015). Redox Roles of Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Diseases. *Int. J. Mol. Sci*, 16, pp. 27770–27780

- Fechner, A. Kiehntopf, M. Jahreis, G. The Formation of Short-Chain Fatty Acids Is Positively Associated with the Blood Lipid– Lowering Effect of Lupin Kernel Fiber in Moderately Hypercholesterolemic Adults. *The Journal of Nutrition*, pp. 1-9 DOI: 10.3945/jn.113.186858
- Fornasini, M. Castro, J. Villacrés, E. Narváez, M. Villamar, P. Baldeón, M. (2012). Hypoglycemic effect of *Lupinus mutabilis* in healthy volunteers and subjects with dysglycemia, *Nutrición Hospitalaria*, 27 (2), pp. 425-433
- Förstermann, U. & Sessa, W. (2012). Nitric Oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, 33, pp. 829- 837
- Freire, WB. Ramírez-Luzuriaga, MJ. Belmont, P. Mendieta, MJ. Silva-Jaramillo, MK. Romero, N. Sáenz, K. Piñeiros, P. Gómez, LF. Monge, R. (2014). Tomo I: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de la población ecuatoriana de cero a 59 años. *ENSANUT-ECU 2012*. Ministerio de Salud Pública/Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Recuperado el 3 de abril de 2016 de http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/ENSANUT/MSP_ENSANUT-ECU_06-10-2014.pdf
- Gutierrez, E. Flammer, A. Lerman, L. Elizaga, J. Lerman, A. Fernández-Avilés, F. (2013). Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *European Heart Journal*. 34, pp. 3175-3181 DOI: 10.1093/euroheartj/eh351
- Hall, RS. Johnson, SK. Baxter, AL. Ball, MJ. (2005). Lupin kernel fibre-enriched foods beneficially modify serum lipids in men. *European Journal of Clinical Nutrition*. 59, pp. 325-333 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602077
- Hodgson, JM. Lee, YP. Puddey, IB. Sipsas, S. Ackland, TR. Beilin, LJ. Belski, R. Mori, TA. (2010). Effects of increasing dietary protein and fibre intake with lupin on body weight and composition and blood lipids in overweight men and women. *International Journal of Obesity*, 34 pp. 1084-1094 DOI: 10.1038/ijo.2010.26
- Huffman, D, Mark. De Cates, N, Angharad. Ebrahim, Shah. (2014). Fixed-Dose Combination Therapy (Polypill) for the Prevention of Cardiovascular Disease. *JAMA*, 312(19), pp. 2030-2031
- Imamura, F. Micha, R. Khatibzadeh S. Fahimi, S, Shi, P. Powles, J. Mozaffarian, D. (2015). Dietary quality among men and women in 187 countries in 1990 and 2010: a systematic review assesment. *Lancet Global Health*, 3, pp. 32-42. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70381-X
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2014). *Anuario de Estadísticas Vitales- Nacimientos y Defunciones 2014*. Recuperado de http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/Publicaciones/Anuario_Nacimientos_y_Defunciones_2014.pdf

- Servicio Ecuatoriano de Normalización. (2005). *Leguminosas. Grano Desamargado de Chocho. Requisitos*. Recuperado de <https://law.resource.org/pub/ec/ibr/ec.nte.2390.2005.pdf>
- Koon, T. Chow, K. Vaz, M. Rangarajan, S. Yussuf, S. (2009). The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: Examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries, *American Heart Journal*, 158, pp.1-7
- Lee, Y. Mori, T. Puddley, I. Sipsas, S. Ackland, T. Beilin, L. Hodgson, J. (2009). Effects of lupin kernel flour-enriched bread on blood pressure: a controlled intervention study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 89, pp. 766-772 DOI: 10.3945/ajcn.2008.26708
- Lei, J. Vodovotz, Y. Tzeng, E. Billiar, T. (2013). Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system. *Nitric Oxide* 35, pp.175-185
- Mayén, A. Marques-Vidal, P. Paccaud, F. Bovet, P. Stringhini, S. (2014). Socioeconomic determinants of dietary patterns in low- and middle-income countries: a systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1520, pp. 1520-1531
- Ministerio de Salud (2016). *¡Comer mejor y moverse más para vivir mejor!* Recuperado el 19 de marzo de 2016 de <http://www.salud.gob.ec>
- Mohammed, S. Patimah, I. Khaza`ai, H. Rahmat, A. Abed, Y. Ali, F. (2016). Artherosclerotic cardiovascular disease: a review of initiators and protective factors. *Inflammopharmacology*, DOI: 10.1007/s10787-015-0255-y
- Montezano, A. & Touyz, R. (2014). Reactive Oxygen Species, Vascular Nox, and Hypertension: Focus on Translational Clinical Research. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(1), pp. 164-180. DOI: 10.1089/ars.2013.5302
- Nabel, Elizabeth, G. & Braunwald, Eugene. (2012). A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 366(1), pp. 54-63. DOI: 10.1016/j.coph.2016.02.006
- Oliveira, G. Avezum, A. Roever, L (2015). Cardiovascular disease burden: evolving knowledge of risk factors in myocardial infarction and stroke through population-based research and perspectives in global prevention. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2(32), pp. 1- 3
- Parolini, C. Rigamonti, E. Marchesi, M. Busnelli, M. Cinquanta, P. Manzini, S. Sirtori, C. Chiesa, G. (2012). Cholesterol-lowering effect of dietary *Lupinus angustifolius* proteins in adult rats through regulation of genes involved in cholesterol homeostasis. *Food Chemistry*, 132(3), pp. 1475-1479. doi: 10.1016/j.foodchem.2011.12.004
- Peluso, I. Morabito, G. Urbana, L. Ioannone, F. & Serafini, M. (2012). Oxidative Stress in Atherosclerosis Development: The Central Role of LDL and Oxidative Burst. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, 12, pp. 351-360. Recuperado el 14 de marzo de 2016 de <http://www.eurekaselect.com/104298/article>

- Pérez Pablo, M. (2013). *Caracterización del valor nutritivo de cinco especies de leguminosas del género Lupinus* (Tesis de Maestría. Institución de Enseñanza e Investigación en Ciencias Agrícolas, H. Cárdenas, Tabasco). Recuperado el 15 de marzo de 2016 de http://www.biblio.colpos.mx:8080/xmlui/bitstream/10521/1869/1/Pablo_Perez_M_M_C_Produccion_Agroalimentaria_Tropico_2013.pdf
- Ray, P. Huang, B. & Tsuji, Y. (2012). Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cellular Signalling*, 24, pp. 981-990. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008
- Rapsomaniki, E. Timmis, A. George, J. et al. (2014). Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1•25 million people. *Lancet*, pp. 383:1899.
- Rochette, L. Lorin, J. Zeller, M. Guillard, J. Lorgis, L. Cottin, Yves. Vergely, C. (2013). Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: Possible therapeutic targets?, *Pharmacology & Therapeutics*. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.004
- Salisbury, D. & Bronas, U. (2015). Reactive Oxygen and Nitrogen Species Impact on Endothelial Dysfunction. *Nursing Research*, 66(1), pp. 53-66 DOI: 10.1097/NNR.0000000000000068
- Salim, Y. Hawken, S. Ôunpuu, S. Dans, T. Lanans, A. McQueen, A. Pais, Varigos, J. Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, 364, pp. 937-952
- Salvayre, R. Salvayre-Negre, A. & Camaré, C. (2015). Oxidative theory of atherosclerosis and antioxidants, *Biochimie. Bichimie*. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.12.014
- Sirtori, C. Triolo, M. Bossio, R. Bondioli, A. Calabresi, De Vergori, V. Gomaschi, M. Mombelli, G. Pazzucconi, F. Zacheri, C. Arnoldi, A. (2011). Hypocholesterolaemic effects of lupin protein and pea protein/fibre combinations in moderately hypercholesterolaemic individuals. *British Journal of Nutrition*, 107, pp. 1176-1183 Doi:10.1017/S0007114511004120
- Streppel, MT. Arends, LR. Van 't Veer, P. Grobbee, DE. Geleijnse, J. (2005). Dietary fiber and blood pressure: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*, 165, pp.150–156.
- Uthman, OA. Hartley, L. Rees, K. Taylor, F. Ebrahim S, Clarke, A. (2015). Multiple risk factor interventions for primary prevention of cardiovascular disease in low- and middle-income countries. *Cochrane Database of Systematic*. 8 . DOI: 10.1002/14651858.CD011163.pub2.
- Wald, N, J. & Law, M, R. (2003). A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*, 326(1419), pp. 1-6. Recuperado el 28 de enero de 2016 de <http://www.bmj.com/content/326/7404/1419>

- Weiße, K. Brandsh, C. Zernsdorf, B. Nembongwe, N. Hofmann, K. Eder, K. Stangl, G. (2010). Lupin protein compared to casein lowers the LDL cholesterol:HDL cholesterol-ratio of hypercholesterolemic adults. *European Journal of Nutrition* 49, pp.65-71 DOI: 10.1007/s00394-009-0049-3
- Wiley, B. & Fuster, V. (2014). The Concept of the Polypill in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Annals of Global Health*. 80, pp. 24.34. Recuperado el 15 de febrero de 2016 de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221499961300009>
- Wilson, P. (2015). Overview of the risk equivalents and established risk factors for cardiovascular disease, *UPTODATE*. Recuperado el 4 de marzo de 2016 de <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-equivalents-and-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?source=machineLearning&search=epidemiology+of+cardiovascular+diseases&selectedTitle=2%7E150§ionRank=2&anchor=H579647#H579647>
- Wong, N. (2014). Epidemiological studies CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat.Rev.Cardiol*, 11, pp. 276-289
- World Health Organization. (2016). Cardiovascular diseases (CVDs) [html]. Recuperado el 29 de marzo de 2016 de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- _____.(2015). Noncommunicable Diseases. Recuperado el 13 marzo de 2016 de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>
- _____.(2011). *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Recuperado el 28 de febrero de 2016 de http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en
- _____.(2007). *Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assesment and management of total cardiovascular disease*. Recuperado el 15 de febrero de 2016 de http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf
- _____.(2002). Secondary prevention of noncommunicable disease in low and middle income countries through community-based and health service interventions. Recuperado el 29 de febrero de 2016 de <http://apps.who.int/iris/handle/10665/42567>
- World Heart Federation (2016). Cardiovascular disease. Recuperado el 29 de marzo de 2016 de http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user_upload/documents/Fact_sheets/2012/PressBackgrounder_April2012RiskFactors.pdf
- Yiannis, S. Ahmet, Umit. Jonas, Michael. Edelman, Elazer. Feldman Charles L & Stone, Peter H. (2007). Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodelling Molecular, Celular, and Vascular Behavior. *Journal of the American Collage of Cardiology*, 49(25), pp. 2379-93

