

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 010**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/01** (2006.01)

**A61K 31/366** (2006.01)

**A61K 31/593** (2006.01)

**A61K 36/06** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2014 PCT/EP2014/062964**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14202734**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2014 E 14731289 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 3016643**

54 Título: **Composición que tiene un efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular, que comprende monacolina k, licopeno y vitamina D3**

30 Prioridad:

**21.06.2013 EP 13173297**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**19.06.2018**

73 Titular/es:

**ESSENTIAL IP BV (100.0%)  
Albrechtlaan 14a  
1404 AK Bussum, NL**

72 Inventor/es:

**EIJGELAAR, WOUTER-JAN;  
SCHOEVERS, PETER ALEXANDER y  
VIËTOR, HENDRIK ENGELBERTUS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 673 010 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición que tiene un efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular, que comprende monacolina k, licopeno y vitamina D3.

## Campo de la invención

- 5 La presente invención está dentro del campo del tratamiento médico y se refiere a una formulación para administración oral, como por ejemplo en la forma de comprimidos o de un polvo, que es capaz de impartir un efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular.

## Antecedentes de la invención

- 10 En los países industrializados, las enfermedades cardiovasculares están entre las causas principales de muerte de hombres y mujeres [Schwartz LM, Woloshin S: Changing disease definitions: implications for disease prevalence, Analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Eff Clin Pract 1999; 2:76-85, Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ et al.: Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. Arch Intern Med 1998; 158:2007-2014, Sempos CT, Ceeman JI, Carroll MD et al.: Prevalence of high blood cholesterol among US adults. An update based on guidelines from the second report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. JAMA 1993; 269:3009-3014].

- 15 Muchas enfermedades cardiovasculares son de naturaleza aterosclerótica, es decir, se deben a un estrechamiento del lumen de las arterias a causa de la deposición de colesterol, calcio y fibrina en las paredes de los vasos, o por oclusión de las arterias causada por un trombo que se forma a partir de placa ateromatosa. Como se documentó en el estudio epidemiológico de Framingham [Kannel WB, Castelli WP, Gordon T et al. Lipoprotein cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1995; 90:85-91], la incidencia y la gravedad de la aterosclerosis están estrechamente relacionadas con el nivel de colesterol en la sangre.

- 20 Es por lo tanto muy importante mantener el nivel de colesterol en sangre bajo control. Otro factor de riesgo cardiovascular importante lo representa el aumento de niveles de triglicéridos (encima de 150-200 mg/dl), especialmente si está acompañado de un nivel reducido de colesterol HDL (< 40 mg/dl) o dentro del llamado "síndrome metabólico". Por consiguiente, es también importante reducir el nivel de triglicéridos en la sangre. Los suplementos dietarios pueden ayudar a lograr esta meta.

- 25 Otro factor patogenético de aterosclerosis es la peroxidación de LDL. De hecho, las LDL son transportadas en la sangre sin problemas patológicos particulares. No obstante, si son peroxidadas por ROS (especies reactivas de oxígeno), pasan por el endotelio de las arterias y son capturadas y almacenadas por los macrófagos. Estos últimos, empaquetados con la LDL peroxidada, se transforman en las llamadas "células espumosas", que representan el núcleo inicial de los ateromas de la íntima, a partir de donde posteriormente se forman las placas ateroscleróticas. La formación de células espumosas se considera uno de los principales promotores de formación de placa aterosclerótica y progresión de la enfermedad aterosclerótica.

- 30 Los antioxidantes que inhiben la peroxidación de LDL pueden por lo tanto ser muy útiles para prevenir la aterosclerosis. Este objetivo puede lograrse con la elección de alimentos apropiados y con el soporte de suplementos dietarios adecuados ricos en antioxidantes.

- 35 Los suplementos dietarios adecuados pueden por lo tanto emplearse ventajosamente para controlar el nivel de colesterol en la sangre cuando este se eleva ligera o moderadamente. Los suplementos dietarios pueden ser particularmente útiles para sujetos con riesgo total "intermedio", o para aquellos que tienen una probabilidad entre 10% y 20% de desarrollar una enfermedad cardiovascular en los próximos 10 años de vida, pero para quienes la terapia con fármacos reductores del colesterol todavía no se justifica.

- 40 Actualmente existen diversos suplementos dietarios que pueden proporcionar una acción beneficiosa y ofrecer una reducción importante del riesgo cardiovascular, especialmente si se combinan con una dieta controlada y con actividad física saludable. Sin embargo, aún existe la necesidad de composiciones más eficaces, más eficientes y más seguras para mejorar la salud o el estado del sistema vascular. En particular, existe la necesidad de composiciones basadas en ingredientes naturales en oposición a ingredientes sintéticos.

## Compendio de la invención

- 45 La invención se refiere a una composición para administración oral que tiene un efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular, que comprende como ingredientes activos una mezcla de monacolina K, licopeno y vitamina D3. Dicha composición puede además comprender ventajosamente por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en berberina, coenzima Q10, ginseng panax, flavonoides, vitamina K2, ácido fólico, vitamina B, biotina o minerales.

La invención se refiere además a una composición como se describió anteriormente, para uso como medicamento, es decir, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para reducir la formación y el progreso de células espumosas. Un uso preferido particular de la composición de acuerdo con la invención es en el tratamiento de cardiopatía, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y otras enfermedades relacionadas con un aumento de la absorción de oxLDL por las células espumosas.

#### Descripción detallada de la invención

La aterosclerosis y la formación de placa resultante en las paredes de los vasos es el mecanismo subyacente de la enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis es un proceso promovido por inflamación progresiva. Se cree que los niveles alterados de colesterol, la hipertensión y los niveles elevados de glucemia no solamente contribuyen a la progresión de la enfermedad sino que además son promovidos por los mismos procesos inflamatorios que causan la aterosclerosis.

Empleamos un modelo para medir la absorción de oxLDL por los macrófagos, un modelo conocido y aceptado para determinar la formación de células espumosas, que a su vez es un indicador aceptado para la formación de placa, el desarrollo de aterosclerosis y disminución de la salud vascular en general. Nuestros datos experimentales son por lo tanto relevantes para determinar los efectos beneficiosos de varios ingredientes activos sobre el sistema cardiovascular.

Más en detalle, estimulamos células THP-1 monocíticas humanas [Tsuchiya S, Yamabe M, Yamaguchi Y, Kobayashi Y, Konno T, Tada K (agosto 1980). "Establishment and characterization of a human acute monocytic leukemia cell line (THP-1)". *Int. J. Cancer* 26 (2): 171-6. doi:10.1002/ijc.2910260208.] con forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) y pusimos en contacto o pre-tratamos las células con una serie de ingredientes activos. Después de 24 horas de pre-tratamiento, pusimos en contacto o expusimos las células a oxLDL marcada en forma fluorescente y determinamos la absorción de oxLDL 24 horas después (ver ejemplo 1).

Descubrimos que la adición de vitamina D3 y monacolina K no tuvo ningún efecto sobre la absorción de oxLDL, mientras que el licopeno inhibió ligeramente la absorción de oxLDL (figura 1). Las composiciones que comprenden una combinación de dos de estos tres ingredientes activos no alteraron los efectos inhibidores en forma significativa. Sorprendentemente, una composición que comprende los 3 ingredientes activos exhibió un efecto sinérgico. Cuando se combinaron monacolina K, vitamina D3 y licopeno en una misma composición, esa composición dio lugar a una inhibición de la absorción de la oxLDL que fue mucho mayor que la suma de los efectos de los ingredientes activos en forma individual (ejemplo 1, figura 1).

La absorción de oxLDL por los macrófagos lleva al desarrollo de células espumosas, que contribuyen a la formación y progresión de la placa aterosclerótica. La invención se refiere, por consiguiente, a una composición que tiene un efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular, que comprende como ingredientes activos una mezcla de monacolina K, licopeno y vitamina D3. Dicha composición preferiblemente se usa en la administración oral.

Si bien se conocen los ingredientes activos individuales y se han descrito para distintos usos médicos, una composición como la anteriormente descrita es nueva. Asimismo, la composición de acuerdo con la invención demostró sorprendentemente un efecto sinérgico sobre la inhibición de la absorción de oxLDL de los macrófagos, reduciendo así la formación de células espumosas. Esto presenta un efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular y reduce las probabilidades de infarto de miocardio agudo y accidentes cerebrovasculares, además de la formación de placa aterosclerótica. Una composición de acuerdo con la invención proporciona la ventaja adicional de que puede contener menos de cada uno de los ingredientes activos que en una composición comparable que comprende cada uno de los ingredientes por separado, a la vez que logra el mismo efecto. Esta característica permite la adición de otros ingredientes, ya que el número de ingredientes contenido en una composición es limitado. Esto se puede atribuir al hecho de que el peso de una dosis unitaria para la administración oral puede ser de aproximadamente 1 gramo en total. Por encima de ese peso, la dosis unitaria se torna difícil de tragar, una dosis unitaria de 5 gramos es prácticamente imposible de tragar. El hecho de que los tres ingredientes anteriormente mencionados mejoran sinérgicamente su efecto permite que otros ingredientes activos adicionales estén contenidos en la misma dosis unitaria.

Una composición de acuerdo con la invención tiene además un fuerte efecto antiinflamatorio. Como tal, una composición de acuerdo con la invención puede contribuir significativamente a la prevención de enfermedad cardiovascular (CVD), reduciendo los factores de riesgo de CVD y reduciendo la inflamación. Por consiguiente, la composición de acuerdo con la invención tiene el potencial de reducir la progresión de la enfermedad a través de la intervención temprana, demorando o previniendo la necesidad del tratamiento médico para hipercolesterolemia, hipertensión y diabetes de tipo 2.

Los ingredientes activos individuales de la composición de acuerdo con la invención se describen en detalle en este documento.

"Un", "uno/a" y "el/la", tal como se utilizan en la presente memoria, hacen referencia tanto a los referentes en singular como en plural a menos que el contexto indique claramente algo distinto. A modo de ejemplo, "un ingrediente" puede hacer referencia a uno o más ingredientes.

5 "Aproximadamente", tal como se emplea en la presente memoria, cuando se refiere a un valor mensurable tal como un parámetro, una cantidad, una duración temporal y similar, tiene como fin abarcar variaciones de +/-20% o menos, preferiblemente +/-10% o menos, más preferiblemente +/-5% o menos, incluso más preferiblemente +/-1% o menos e incluso más preferiblemente +/-0,1% o menos de y entre el valor especificado, siempre y cuando dichas variaciones sean apropiadas para llevar a cabo la invención descrita. No obstante, se ha de entender que el valor al cual se refiere el modificador "aproximadamente" también se describe específicamente.

10 La enumeración de intervalos numéricos mediante criterios de valoración incluye todos los números y fracciones englobados dentro de ese intervalo, así como también los criterios de valoración enumerados.

La expresión "porcentaje", "%" o "% en peso" (porcentaje en peso), aquí y en toda la descripción, a menos que se defina otra cosa, se refiere al peso relativo del respectivo componente en base al peso total de la formulación.

15 Monacolina K es un constituyente principal del arroz de levadura roja [referencias 2 - 13]. El arroz de levadura roja es arroz que ha sido fermentado con la levadura *Monascus Purpureus*. Su constituyente llamado monacolina K posee propiedades similares a las estatinas comúnmente conocidas como medicamentos para reducir el colesterol. La monacolina K también se conoce como la estatina Lovastatin o Mevacor, comercializada por Merck como medicamento para reducir el colesterol. Reduce la producción del colesterol del organismo, inhibiendo la HMG-CoA reductasa en el hígado.

20 Se han realizado más de 100 ensayos clínicos que analizaron las propiedades reductoras del colesterol y la eficacia preventiva del arroz de levadura roja. Estos estudios demuestran que el consumo diario del arroz de levadura roja posee propiedades reductoras del colesterol similares a las estatinas medicinales, pero con menos efectos colaterales. Un meta-análisis de 9625 pacientes en 93 ensayos aleatorizados que abarcaron 3 variantes comerciales diferentes de arroz de levadura roja resume esta gran experiencia (4). Asimismo, se evaluó un extracto de arroz de levadura roja estandarizado llamado Xuezhikang en un gran ensayo clínico aleatorizado, controlado por placebo, el estudio China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). Con una duración de 4,5 años, el estudio CCSPS inscribió a 4870 participantes (3986 hombres, 884 mujeres) con un infarto de miocardio previo, y demostró una reducción significativa en el criterio principal de valoración, infarto de miocardio no fatal o muerte por causas coronarias o cardíacas. Los criterios secundarios de valoración, incluidos mortalidad total por enfermedad cardiovascular, mortalidad total por todas las causas, necesidad de procedimiento de revascularización coronaria y cambio en el nivel de lípidos, se redujeron también significativamente, con la excepción de infarto de miocardio fatal. El número necesario para tratar (NNT) o prevenir un criterio principal de valoración durante los 4,5 años del ensayo es 21, lo que se compara favorablemente con el intervalo de NNT (19-56) observado en estudios de prevención secundaria previos de estatinas.

35 Los datos científicos demuestran que la ingesta diaria de arroz de levadura roja que contiene 10 mg de monacolina K resulta en una reducción del colesterol LDL de 7-25%, incremento relativo de HDL hasta 17% y reducción de los niveles en sangre de triglicéridos de 10-44%. Al reducir estos factores de riesgo, el riesgo cardiovascular se redujo en 30-50% (2-13).

40 Además de reducir el colesterol, las estatinas poseen propiedades antiinflamatorias. Es un constituyente principal de los efectos preventivos de las estatinas sobre la enfermedad cardiovascular. Varios meta-análisis juntos que contienen más de 30 estudios clínicos indican que el uso de estatinas reduce los niveles en sangre de una serie de marcadores inflamatorios conocidos (70, 71). Además, se ha demostrado que las estatinas presentan efectos inmunomoduladores en enfermedades como la artritis reumatoidea (72). Los meta-análisis de más de 20 estudios demuestran que las estatinas ayudan a prevenir infecciones y mortalidad inducida por infecciones (73, 74). Estudios recientes demuestran que el uso diario de estatinas en individuos de bajo riesgo provoca una reducción significativa del riesgo cardiovascular y mortalidad relacionada con cuestiones cardiovasculares (75).

Además de las estatinas naturales, el arroz de levadura roja contiene una serie de compuestos con efectos beneficiosos sobre la enfermedad cardiovascular, como ácidos grasos poliinsaturados, ergosterol, aminoácidos, flavonoides, alcaloides, taninos y diferentes oligoelementos y minerales (76).

50 La seguridad del consumo de arroz de levadura roja se ha demostrado minuciosamente en ensayos clínicos y meta-análisis recientes. En el meta-análisis grande que evaluó 93 ensayos clínicos aleatorizados (que incluían a 9625 participantes), las preparaciones de arroz de levadura roja demostraron efectos reductores del colesterol similares a aquellos de las estatinas de baja dosis sin efectos adversos relevantes (4). El extracto de arroz de levadura roja con un contenido de monacolina K de 0,2% es bien tolerado en sujetos intolerantes a las estatinas, en las dosis de 0,6, 1,2 o 2,4 g dos veces al día, (90, 91). Un estudio que investigó concretamente los efectos colaterales de 1,8 g/día arroz de levadura roja en pacientes que no toleraban la terapia con estatinas estándar demostró que 93% de los sujetos con un antecedente de mialgia asociada a las estatinas pudo tolerar 3,6 gramos (equivalentes a 6 mg de lovastatina) de arroz de levadura roja todos los días durante 24 semanas sin una recurrencia de la mialgia.

Asimismo, en este estudio, el arroz de levadura roja no aumentó la puntuación media del inventario breve del dolor (BPI), lo que significa que se describió un dolor promedio durante el último mes en una escala de 1-10. Tampoco hubo una diferencia significativa en los niveles de creatinina fosfocinasa, aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa entre los grupos de tratamiento y control. En este estudio, 56% de los sujetos alcanzó niveles de colesterol diana (91). Un estudio de un año con un suplemento dietario que contenía Berberina 500 mg, Policosanol 10 mg, Arroz de Levadura Roja 200 mg, Ácido Fólico 0,2 mg, Coenzima Q10 2,0 mg y Astaxantina 0,5 mg, en 80 pacientes hipercolesterolémicos ancianos que habían sido previamente intolerantes a las estatinas, demostró que se pueden obtener niveles de LDL-C en plasma aceptables sin efectos colaterales significativos ni problemas de seguridad. A su vez, no se informaron diferencias significativas en los niveles de creatinina fosfocinasa, aspartato aminotransferasa ni alanina aminotransferasa entre los grupos de tratamiento y control (19). Cabe destacar, no obstante, que hubo también un número de informes de casos en la bibliografía de miopatía muscular y daño hepático resultantes del uso del arroz de levadura roja (82-85, 92-94).

En conclusión, en dosis comparables, el perfil de eficacia y seguridad de la monacolina K es similar a aquel de las estatinas. En una composición de acuerdo con la invención, la monacolina K puede preferiblemente presentarse en el intervalo de 2 - 40 mg por dosis unitaria.

Una dosis unitaria se define en este documento como un recipiente individual diseñado de manera tal que los contenidos se administran al paciente como una dosis individual, directo desde el recipiente. Preferiblemente, la dosis unitaria comprende la dosis diaria para que el paciente solamente tenga que tomar una sola unidad por día. Una dosis unitaria puede comprender una pastilla, sachet, cápsula, envase de polvo suelto, comprimido o equivalente adecuado para administración oral a un sujeto, preferiblemente un ser humano.

En una composición preferida de acuerdo con la invención, se usa una dosis baja de extracto de arroz de levadura roja libre de citrinina que contiene 10 mg de monacolina K por unidad de dosis. Esto es 2 veces menos que la dosis inicial de 20 mg comúnmente utilizada y que la dosis de tratamiento de 40-100 mg de lovastatina, lo que reduce el riesgo de efectos colaterales.

El licopeno (del neolatín *lycopersicum* para el nombre de la especie de tomate) es un pigmento carotenoide de color rojo brillante y fitoquímico que se encuentra en los tomates y otras frutas y verduras rojas, como las zanahorias rojas, los pimientos rojos, las sandías y las papayas (pero no en las fresas ni en las cerezas). El licopeno no es un nutriente esencial para los seres humanos, pero se halla comúnmente en la dieta, principalmente de platos preparados a partir de tomates. Se ha descubierto que el licopeno posee propiedades antioxidantes y anti-proliferativas en estudios animales y de laboratorio, aunque la actividad en seres humanos todavía no ha sido determinada adecuadamente. El licopeno es actualmente comercializado como un agente protector contra el cáncer de próstata. Sin embargo, se carece de datos concluyentes para este efecto. El licopeno posee efectos positivos sobre los niveles de colesterol y presión arterial, reduciendo potencialmente el riesgo de enfermedad cardiovascular.

En base a nuestros conocimientos, no existen estudios de casos y controles que hayan evaluado la suplementación de licopeno y el riesgo de enfermedad cardiovascular. No obstante, hay varios estudios que asociaron el alto consumo de licopeno dietario con el riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio europeo importante, los hombres que consumían grandes cantidades de alimentos ricos en licopeno fueron 50% menos propensos a padecer ataque cardíaco que aquellos que consumían poco licopeno. Los no fumadores experimentaron el mayor beneficio (113). Algunas investigaciones epidemiológicas también sugieren que las mujeres con niveles más altos de licopeno en el suero han reducido el riesgo de desarrollar cardiopatías (114). No obstante, existen datos contradictorios. Un estudio de cohortes de siete años de duración con 39.876 mujeres de mediana edad y mayores evaluó si la ingesta de alimentos a base de licopeno o tomate está asociada con la prevención de enfermedades cardiovasculares. Los resultados del estudio no demostraron asociación entre la ingesta dietaria de licopeno y el riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y eventos cardiovasculares en mujeres (115). La ingesta dietaria en estos estudios es significativamente inferior que lo que se obtiene con los suplementos de licopeno. Además, la alta ingesta dietaria de licopeno se asocia con otras diferencias dietarias, por lo cual resulta difícil sacar conclusiones definitivas.

En un meta-análisis de 12 estudios que investigaron el efecto del consumo de licopeno sobre los lípidos del suero y cuatro estudios que examinaron su efecto sobre la presión arterial, incluidos los datos de 694 participantes, se reveló un efecto reductor del colesterol significativo del licopeno para colesterol en suero total y colesterol LDL de 10%, mientras que los niveles de HDL permanecieron inalterados. Este resultado se logró solamente en el subgrupo de ensayos que usan dosis de licopeno de  $\geq 25$  mg diarios, mientras que el meta-análisis de subgrupos de ensayos que usan dosis inferiores de licopeno no fue significativo (28). Otro estudio demostró que la intervención de licopeno reduce la inflamación y mejora la funcionalidad de HDL en individuos de mediana edad con sobrepeso moderado (29). El efecto protector del licopeno pueden también deducirse de un estudio en 1031 hombres finlandeses de 46-65 años con factor de riesgo de una cohorte de enfermedad cardíaca isquémica (KIHD, por sus siglas en inglés) que demostró que los niveles sanguíneos bajos de licopeno y/o  $\beta$ -caroteno están asociados al aumento del riesgo de muerte cardíaca súbita (25-27). Un estudio reciente demostró que el licopeno inhibe la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HmG-CoA) reductasa en glóbulos blancos, específicamente monocitos y macrófagos, reduciendo o previniendo la formación de células espumosas. La formación de células espumosas es un aspecto importante del

desarrollo de enfermedad cardiovascular. Este efecto inhibitor sobre la HMG-CoA reductasa se confirmó en otro estudio (116). Este mecanismo de acción es similar a aquel de las estatinas (117).

5 Un estudio relativamente pequeño en 25 sujetos indicó que el consumo de licopeno en productos de tomate con una comida rica en grasas atenúa el estrés oxidativo inducido por lipemia postprandial y respuesta inflamatoria asociada. La relevancia de LDL oxidada y la inflamación a la lesión vascular sugieren una función protectora potencialmente importante del licopeno para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (118).

10 Un meta-análisis de un número limitado de 4 estudios sobre el efecto del licopeno en la presión arterial sistólica sugirió un efecto reductor significativo de la presión arterial de 5,60 mmHg. La reducción de la presión arterial fue más pronunciada (9,35 mmHg) cuando se analizó un subgrupo de ensayos con hipertensión arterial en la situación inicial (SBP  $\geq$  140 mm Hg) (28).

15 En uno de los estudios más grandes y más integrales, que evalúa el riesgo de cáncer de próstata y el licopeno, una cohorte de más de 47.800 hombres completó un cuestionario de 131 secciones en 1986 y de allí en más cada pocos años. Los hombres con un contenido de licopeno estimado superior en sus dietas tuvieron menor riesgo de experimentar cáncer de próstata. Se observó una reducción del riesgo de 35% para los hombres que consumían diez o más raciones de productos de tomate por semana en comparación con aquellos con menos de 1,5 raciones por semana. Cabe destacar que la salsa de tomate representó la mayor reducción del riesgo para cualquier alimento específico (119). Pero un meta-análisis de 2004 de 11 estudios halló que si bien los productos de tomate cumplen una función en la prevención del cáncer de próstata, su función es modesta y requiere cantidades superiores de ingesta de tomate (120). Un meta-análisis reciente de Cochrane sobre los efectos protectores contra el cáncer de próstata permanece inconcluso (121-123). En esta revisión, se incluyeron tres ensayos clínicos controlados aleatorizados, con un total de 154 participantes. Ninguno de estos estudios informó datos sobre mortalidad por cáncer de próstata. Todos los estudios incluidos difirieron con respecto a diseño, participantes incluidos y asignación de licopeno. Esta heterogeneidad clínica y el 'alto' riesgo de sesgo descrito limitan el valor del meta-análisis. El meta-análisis no indicó diferencia estadística en los niveles de PSA entre licopeno y placebo. El PSA es un biomarcador de cáncer de próstata. Solamente un estudio informó una disminución de la incidencia del cáncer de próstata, 10% en el grupo de licopeno frente a 30% en el grupo control. Otro meta-análisis no demostró ninguna correlación entre el consumo de licopeno y el riesgo de cáncer de mama (20). La función de la suplementación de licopeno todavía no está clara. La evidencia preliminar demuestra que en los hombres con neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado existente (cambios celulares pre-malignos observados en muestras de biopsia), tomar 4 mg de licopeno dos veces al día puede demorar o prevenir el avance del cáncer de próstata (125). No obstante, la evidencia preliminar indica que el licopeno puede empeorar un cáncer de próstata establecido aumentando las metástasis sin ningún efecto sobre la proliferación de las células cancerosas (126). En términos generales, no hay datos suficientes o bien para respaldar o para refutar el uso del licopeno en la prevención de cáncer de próstata. De modo similar, no hay datos contundentes de los ensayos clínicos para identificar el impacto del consumo de licopeno tras la incidencia de cáncer de próstata, síntomas de próstata, niveles de PSA o eventos adversos.

35 En un estudio de cohortes prospectivo de 2005 sobre licopeno dietario y sus fuentes de alimento evaluado en 39.876 mujeres, ni los niveles superiores de licopeno dietarios ni en plasma se asociaron con una reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres de mediana edad y mayores (127). En la revisión basada en la evidencia de 2007 efectuada por la FDA, los datos indicaron evidencia limitada que respaldara una asociación entre la ingesta de licopeno o el consumo de tomate con una disminución del riesgo de cáncer de mama (128). No obstante, los niveles en sangre de licopeno y otros carotenoides sí demuestran asociaciones significativas que reducen el riesgo de cáncer de mama (129). Sin embargo, algunas relaciones positivas entre el licopeno y la reducción del riesgo de cáncer de mama fueron demostradas en estudios de Women's Health Initiative y en el Estudio Shanghai Women's Health Study cuando se examinaron subgrupos de carotenoides, aunque estos efectos no han sido examinados individualmente en ensayos clínicos (130, 131). En una revisión basada en la evidencia en 2007, la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (U.S. Food and Drug Administration, FDA) halló solamente evidencia limitada que respaldara una asociación entre la ingesta de licopeno o el consumo de tomate con una disminución del riesgo de cáncer gástrico (128).

50 El licopeno, extraído de tomates u otras fuentes naturales no es tóxico, en general se considera seguro y está autorizado como agente colorante de alimentos dentro de la EU (E160d) (Directiva 94/36/EC) y US (CDR 21 73.295). Es un ingrediente alimenticio común. Un panorama de las ingestas dietarias promedio de licopeno de alimentos en distintas poblaciones se presentó en evaluaciones de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) previas. Se estima que las ingestas regulares de licopeno proveniente de fuentes dietarias naturales están en un promedio entre 0,5 y 5 mg/día, con altas exposiciones hasta aproximadamente 8 mg/día. El alto consumo de frutas y verduras, especialmente productos de tomate, puede resultar en ingestas ocasionales de 20 mg/día o más. La ingesta diaria aceptable (ADI, por sus siglas en inglés) establecida por el Panel Científico sobre aditivos alimentarios, saporíferos, auxiliares de procesamiento y materiales en contacto con los alimentos (Panel AFC) es 0,5 mg/kg/día para licopeno proveniente de todas las fuentes (EFSA, 2008). Esto se traduce en una ingesta diaria de 30 mg de licopeno para alguien que pesa 60 kg. La dosis de 25 mg es una composición preferida de acuerdo con la invención yace dentro de esta ADI.

60

No se conocen efectos colaterales graves, pero la ingesta segura a largo plazo de altas dosis de suplementos de licopeno no ha sido estudiada en forma exhaustiva. La revisión de la bibliografía científica disponible indica que los tomates, los productos a base de tomate y el licopeno en general se toleran bien. Los suplementos diarios que contienen 30 mg de licopeno se han utilizado de modo seguro por hasta 8 semanas. No obstante, se han descrito casos excepcionales de diarrea, náuseas, dolor de estómago o cólicos, gases, vómitos y pérdida de apetito en algunos individuos que tomaron un suplemento de tomate rico en licopeno de 15 miligramos dos veces por día. No se conocen interacciones entre el licopeno y los fármacos existentes.

Una cuestión de seguridad importante pero que todavía no está clara es el hecho de que la evidencia preliminar indica que el licopeno puede empeorar el cáncer de próstata establecido, aumentando las metástasis sin un efecto sobre la proliferación de las células cancerosas. Por ende, los hombres con cáncer de próstata establecido deben evitar el uso del licopeno hasta que se obtenga más información (126).

Una composición de acuerdo con la invención puede contener entre 1 y 100 mg de licopeno por dosis unitaria, p. ej., entre 5 y 50 mg. Se prefiere una dosis de 25 mg por dosis unitaria.

Las investigaciones recientes establecieron que se puede obtener un intervalo amplio de beneficios de salud con la suplementación de vitamina D. Los más conocidos son los beneficios musculares y esqueléticos para prevenir Rickets. La Clínica Mayo ofrece un muy buen panorama de datos científicos existentes en cuanto a beneficios de salud de los suplementos de vitamina D en [http://www.mayoclinic.com/health/vitamin-d/NS\\_patient-vitamin-d/SECTION=evidence](http://www.mayoclinic.com/health/vitamin-d/NS_patient-vitamin-d/SECTION=evidence), cuyo contenido se incorpora al presente documento por referencia.

Los Lineamientos Internacionales sobre Osteoporosis actuales determinan la deficiencia de vitamina D como niveles en sangre de vitamina D (25-OHD) <50 nmol/l, mientras que la deficiencia de vitamina D se determina como niveles en sangre de 25-OHD <25 nmol/l. En función de estos lineamientos, la mayoría de las personas (>45 años de edad) cuentan con niveles insuficientes o sub-óptimos de vitamina D (187-189). El resumen que sigue se centra en los beneficios de la suplementación de vitamina D en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

La deficiencia de vitamina D o los niveles sub-óptimos de vitamina D se relacionan con un aumento del riesgo cardiovascular. La deficiencia de vitamina D ha sido vinculada con hipertensión, función inmune, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y otras enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis y la disfunción endotelial (45-49). Un estudio grande prospectivo de casos y controles en 18.000 hombres demostró una correlación importante entre los bajos niveles de vitamina D y el aumento del riesgo de infarto de miocardio (50). Un meta-análisis de 24 estudios que contenían un total de 6123 casos de enfermedad cardiovascular en 65 994 participantes, también demostró que los niveles inferiores de vitamina D se asocian en forma lineal con un incremento del riesgo cardiovascular e incremento del riesgo de mortalidad relacionada con enfermedad cardiovascular (51-55).

Un meta-análisis de 17 estudios de cohortes prospectivos y ensayos aleatorizados halló que dosis moderadas a altas de suplementación con vitamina D pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. No obstante, la cantidad de estudios es limitada y los datos disponibles no son muy uniformes (190). Solamente un estudio en la población general demostró una disminución muy clara en enfermedad cardiovascular después de la suplementación con vitamina D (56). En otro ensayo de 148 mujeres, la suplementación con vitamina D y calcio produjo un incremento significativo en los niveles en sangre de vitamina D de 72% y reducciones significativas en la presión arterial sistólica y frecuencia cardiaca en comparación con la suplementación de calcio sola (57). Sin embargo, un meta-análisis diferente de 51 ensayos, que examinaban los efectos de los suplementos de vitamina D o los desenlaces cardiovasculares, halló que si bien algunos ensayos exhibieron beneficios de la suplementación con vitamina D sobre los factores de riesgo, los datos de los ensayos totales no pudieron demostrar una reducción uniforme y estadísticamente significativa en mortalidad o riesgo cardiovascular después de la suplementación con vitamina D (191, 192). Los autores sugieren un efecto positivo de los suplementos de vitamina D como se observó en un meta-análisis diferente (55). Responsabilizan al hecho de que muchos de los estudios incluidos no fueron diseñados para evaluar los desenlaces cardiovasculares.

Estudios recientes demuestran que los niveles bajos de vitamina D se asocian con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. La suplementación con vitamina D ofrece alivio de la atrofia ventricular izquierda (58, 59). Dos meta-análisis han mirado el efecto de la vitamina D sobre los niveles de presión arterial. Estos meta-análisis no demuestran un efecto significativo de la vitamina D sobre la presión arterial (193, 194). Sin embargo, los ensayos incluidos eran pequeños y se observó heterogeneidad importante en ambos. Se necesitan ensayos mejor diseñados para investigar profundamente los beneficios de la suplementación de vitamina D para reducir la presión arterial.

Otros estudios demostraron una asociación entre los bajos niveles de vitamina D y la disfunción endotelial y la rigidez arterial (49). La suplementación de vitamina D en pacientes con bajos niveles de vitamina D exhibió una importante mejoría en la rigidez arterial en comparación con el placebo. Asimismo, los estudios han demostrado una asociación entre la suplementación con vitamina D y una disminución en la velocidad de la onda de pulso y la rigidez arterial (60, 61) y una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y la aterosclerosis subclínica según lo medido por el espesor de la íntima-media carotídeo (62). Estos estudios sugieren un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en el riesgo cardiovascular.

Los estudios indican una deficiencia crónica de vitamina D entre las personas de más de 45 años, esto se adjudica principalmente a la falta de exposición a los rayos solares y a la producción reducida de vitamina D. Además, las investigaciones demuestran que cada vez más trastornos de la edad se asocian con niveles sub-óptimos de vitamina D. Si bien aún se carece de datos conclusivos de los beneficios de salud de los suplementos de vitamina D sobre la enfermedad cardiovascular, muchos estudios indican efectos positivos. A pesar de las pruebas limitadas para la prevención de enfermedad cardiovascular, la recomendación de los suplementos de vitamina D es justificada por la gran insuficiencia y por los beneficios de salud músculo-esquelética científicamente comprobados. En conclusión, los suplementos de vitamina D se recomiendan para personas >45 años de edad.

Una composición de acuerdo con la invención preferiblemente comprende entre 1 y 100 microgramos de vitamina D, más preferiblemente entre 5 y 50, como 25 microgramos por dosis unitaria.

Además de los ingredientes activos anteriormente descritos, una composición de acuerdo con la invención también puede contener una serie de ingredientes adicionales. La invención se refiere entonces a una composición descrita en este documento que además comprende un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en berberina, coenzima Q10, ginseng Panax, flavonoides, vitamina K2, ácido fólico, vitamina B, biotina y minerales.

La berberina es una sal de amonio cuaternario de color amarillo intenso que se encuentra en las plantas Berberis (p. ej., orégano, uva, agracejo y cúrcuma), sello de oro y Coptis china. La berberina por lo general se encuentra en las raíces, los rizomas, los tallos y la corteza. Muchos estudios han indicado que la berberina posee varios efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, como reducción del colesterol, actividades antiinflamatorias importantes y disminución de los niveles de glucosa en sangre similares a los medicamentos antidiabéticos (Metformina). Esto se confirmó en un meta-análisis reciente de 14 ensayos aleatorizados que implicaron a 1068 participantes, el cual concluyó que en base a los datos existentes revisados, la berberina posee efectos beneficiosos sobre el control de la glucosa en sangre en el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 y exhibe una eficacia comparable con aquella de los hipoglucémicos orales convencionales. Según este análisis, el efecto antilipídico de la berberina es altamente promisorio, pero se necesita más confirmación. A su vez, no posee efectos colaterales graves, a no ser por un malestar gastrointestinal leve a moderado (95).

Los estudios clínicos revelan que la berberina reduce los niveles de colesterol total, LDL-C y triglicéridos en 15-18%, 17-21% y 21-36% respectivamente (14-17). El efecto reductor de lípidos de la berberina es diferente de las estatinas y complementario a estas, como lo demuestran los estudios en animales (18). La berberina conduce a un incremento en el receptor de LDL, reduciendo su descomposición, lo que conduce a que el hígado absorba más LDL de la sangre. Se llevaron a cabo varios estudios clínicos exitosos que abarcaron un total de 2025 participantes para determinar el efecto protector de una combinación de berberina, arroz de levadura roja y policosanol para el riesgo de enfermedad cardiovascular (19-22). Estos estudios demostraron una reducción significativa del colesterol total (17-20%), LDL-C (23-31%), triglicéridos (13%) y resistencia a insulina (10%), y un incremento relativo en los niveles de HDL en pacientes con niveles de colesterol elevados. Este resultado se asoció con una mejoría de la función endotelial (20, 23).

La berberina aumenta la expresión del receptor de insulina (InsR) y mejora la sensibilidad a la insulina (24). Un estudio efectuado en 79 participantes con niveles de glucosa en sangre elevados demostró que la berberina reduce significativamente la glucosa en ayunas y los niveles del marcador de diabetes hemoglobina A(1c) (HBA1c) e insulina. En este estudio, las eficacias de la reducción de glucosa en sangre - y HBA1c- de la berberina fueron similares a aquellas del medicamento conocido para tratar la diabetes, Metformina. La berberina también redujo la glucosa en ayunas de manera eficaz en 35 pacientes con hepatitis B y hepatitis C crónicas, con diabetes de tipo 2 o alteración de la glucosa en ayunas. La función hepática mejoró en gran medida en estos pacientes, exhibiendo reducción de las enzimas hepáticas (16). Esto se confirmó en otro estudio en el que se redujo la HBA1c de 8,1% a 7,3%. Los índices de insulina en plasma en ayunas y de resistencia a insulina se redujeron en 28,1% y 44,7% (P<0,001), respectivamente. A su vez, aumentó la tasa de eliminación de glucosa y por lo tanto se redujo la resistencia a la insulina después del tratamiento con berberina (14, 15).

En un estudio reciente, se reveló que la berberina reduce marcadamente la adhesión de células inflamatorias a las células endoteliales que es inducida por la LDL oxidada. Este mecanismo inhibitorio de la berberina se asoció con supresión de la expresión de las moléculas de adhesión (VCAM-1 y ICAM-1) en las células endoteliales. Estos resultados indican que la berberina posee una función protectora en las etapas tempranas de la aterosclerosis.

La insuficiencia cardiaca congestiva es una afección en la que la función del corazón como una bomba es inadecuada para suministrar sangre rica en oxígeno al organismo. Un estudio de 1988 demostró en un pequeño número de 12 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva refractaria que la inyección intravenosa continua de una alta dosis de berberina produce un fuerte incremento en la función del corazón y reduce la resistencia vascular (96). Estos resultados se confirmaron en un estudio más reciente de 2003. Este estudio comprobó que la berberina mejora la calidad de vida y la función cardiaca, y redujo la mortalidad en 156 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (97).

El supuesto mecanismo de acción de la berberina es el aumento de la expresión de los receptores hepáticos para LDL (LDLr) e insulina (InsR). Además del aumento del efecto sobre LDLr y InsR, la berberina también pudo reducir

los triglicéridos por activación de la AMP cinasa y bloqueo de la vía MAPK/ERK (14). Las acciones farmacológicas de la berberina se resumen en una revisión detallada de Cicero y Ertek (98). Debido a su mecanismo de acción peculiar que no implica directamente a la HMGCoA reductasa, se ha observado que la berberina aumenta la acción reductora del colesterol tanto de simvastatina como de monacolina Kes (17).

5 La berberina no se considera tóxica en las dosis empleadas en situaciones clínicas, ni se ha demostrado que sea citotóxica o mutagénica. El metabolismo de la berberina por las enzimas hepáticas y el efecto de los metabolitos sobre la expresión de LDLr y InsR fueron caracterizados por Li et al. (99). En un modelo no compartimental de rata, la berberina es metabolizada por el sistema de la enzima p450 en el hígado, con la desmetilación de fase I y la glucuronidación de la fase II. La berberina posee cuatro metabolitos principales identificados en ratas: berberrubina, talifendina, desmetilenberberina y jatrorrizina, en donde todos ellos poseen conjugados de glucurónido (99). La LD50 de HCL de berberina es >29586 mg/kg en ratones y >15 g/kg en ratas (100). En estudios clínicos realizados hasta el momento, las dosis estándar debajo de 2 g/día de berberina se tolera bien, y sus reacciones adversas son muy poco frecuentes y leves.

15 En el meta-análisis de los estudios chinos sobre la eficacia de la berberina de Dong et al. (95), once de catorce ensayos describieron resultados con efectos adversos, mientras que el resto no describió efectos adversos durante el tratamiento con berberina. Tres de estos describieron la incidencia de malestar, pero no detallaron el grupo en el que ocurrió el malestar abdominal. Cinco ensayos atribuyeron el malestar abdominal al grupo de intervención con berberina. En el ensayo de Cao (101), hubo siete incidencias de malestar abdominal manifestadas como náuseas, distensión abdominal y diarrea. Los síntomas se aliviaron tomando la berberina postprandial en lugar de hacerlo con el estómago vacío como se había prescrito inicialmente. Li y Liu (102) describieron que algunos pacientes experimentaron diarrea leve causada por la ingesta de berberina. En el ensayo de Wang (103), ocurrió una incidencia de constipación y fue aliviada después de reducir la dosis de berberina a 0,2 g tres veces por día en lugar de 0,5 g tres veces por día. Zhang et al. (15) también describieron constipación leve a moderada en cinco participantes que tomaron berberina. La constipación en tres participantes del grupo de berberina se alivió sin reducción de la dosis, y dos pacientes con constipación leve redujeron la dosis de berberina a 0,25 g dos veces por día, resolviendo los efectos adversos. En el ensayo de Ye (104), ocurrió constipación leve y tolerable. No se observó hipoglucemia intensa en ninguno de los ensayos incluidos en el meta-análisis. No se observaron eventos adversos graves en ninguno de los ensayos realizados hasta el momento.

30 Por el contrario, las altas dosis equivalentes a > 2 g/día de berberina en casos aislados se asociaron con disnea, síntomas gripales y daño cardiaco. No obstante, estos efectos adversos no fueron fundamentados con datos de ensayos clínicos. Aun así, los efectos colaterales más frecuentes y más estudiados son aquellos del sistema gastrointestinal. De hecho, la berberina en altas dosis y sus derivados pueden producir lesiones gástricas. Al usar sorbitol y pruebas de hidrógeno espirado para medir el tiempo del tránsito del intestino delgado, se ha demostrado que la berberina demora el tiempo del tránsito del intestino delgado. Esto puede justificar parte de su efecto colateral gastrointestinal y antidiarreico (105, 106). Otro efecto colateral importante es que la berberina desplaza a la bilirrubina de la albúmina. En consecuencia, deben evitarse las altas dosis de berberina en bebés con ictericia y mujeres embarazadas, ya que los altos niveles de bilirrubina pueden estimular la contracción del útero (107, 108). Una composición de acuerdo con la invención puede por ende contener ventajosamente entre 100 y 500 mg de berberina, por ejemplo 200 - 400 mg por dosis unitaria, por ejemplo 300 mg de berberina por dosis unitaria.

40 La principal cuestión de seguridad de la berberina conlleva el riesgo de alguna interacción farmacológica. La berberina puede unirse a la heparina y por lo tanto tiene interacciones potenciales con el tratamiento anticoagulante que utiliza heparina (109). La berberina puede incrementar notablemente los niveles en sangre de ciclosporina A, debido a la inhibición de CYP3A4 y P-glucoproteína en el hígado y la pared del intestino. Asimismo, el incremento en el tiempo de vaciamiento gástrico causa la biodisponibilidad de la ciclosporina A. Esto no representa un problema de seguridad en individuos sanos, pero en receptores de trasplante renal que toman ciclosporina 3 mg/kg dos veces por día, la coadministración de berberina (0,2 g/día tres veces por día durante tres meses) aumenta el área debajo de la curva (AUC) media de la ciclosporina A en 34,5% y su semivida media a 2,7 h (110). También se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por CYP3A4, como warfarina, lovastatina (Mevacor), claritromicina (Biaxin), indinavir (Crixivan), sildenafil (Viagra) y triazolam (Halcion), pero no han sido probadas por datos clínicos. Si bien el mecanismo principal de interacción farmacológica de la berberina implica CYP3A4 y P-glucoproteína intestinal, se descubrió también que inhibe CYP1A1 *in vitro*. Por consiguiente, la berberina interactúa potencialmente con los fármacos relativamente raros que son metabolizados por esta isoforma de citocromo (111). Algunos contaminantes ambientales como los aril-hidrocarburos también son metabolizados por CYP1A1, y el efecto inhibidor de la berberina sobre CYP1A1 en estos compuestos todavía debe esclarecerse.

55 Finalmente, la berberina pudo interactuar con los inhibidores mitóticos utilizados en la quimioterapia del cáncer, como el Paclitaxel. Se observó que el tratamiento de 24 horas con berberina aumentó la expresión del transportador resistente a múltiples fármacos (pgp-170) en dos líneas de células cancerosas gástricas y de colon. Se observó disminución de la reducción de rodamina 123 en las células tratadas con berberina en comparación con el vehículo control. El pretratamiento de las células con berberina durante 24 h antes del tratamiento con Paclitaxel bloqueó respuestas del ciclo celular inducido por el Paclitaxel y cambios morfológicos, lo que resultó en un incremento de la viabilidad comparado con aquel de las células tratadas con Paclitaxel. Estos resultados sugieren que la berberina

modula la expresión y la función de ppg-170 que conduce a una reducción de la respuesta a Paclitaxel en células cancerosas del tubo digestivo (112). Nuevamente, todavía no está disponible ningún informe clínico de una interacción farmacológica significativa.

5 En total, existen grandes cantidades de ensayos clínicos recientes que respaldan el uso seguro de este nutracéutico hasta un año, especialmente cuando se usa en una dosis reductora de lípidos < 2 g/día.

10 La coenzima Q10 (CoQ10) se encuentra en altas concentraciones en las mitocondrias de cada célula, está implicada en el metabolismo energético (transporte de electrones) de las células. Como portadora de electrones, la molécula de CoQ10 se somete continuamente a un ciclo de oxidación-reducción. A medida que acepta electrones, se reduce (Ubiquinol) y se oxida nuevamente (Ubiquinona) a medida que abandona los electrones. CoQ10 es un potente antioxidante que previene el estrés oxidativo causado por el metabolismo energético del cuerpo. Ya que prácticamente todas las funciones celulares dependen de un suministro de energía adecuado, la deficiencia de CoQ10 afecta a todas las células, particularmente a aquellas con alto consumo de energía, como las células del miocardio, de las neuronas y las inmunes.

15 CoQ10 puede ser sintetizada por el organismo y por lo tanto no hay necesidad de CoQ10 en las dietas de individuos sanos. No obstante, se ha descrito una serie de beneficios para la salud que se pueden obtener en poblaciones o bien con hipertensión, insuficiencia cardiaca, demencia o en gente que toma estatinas. A continuación se resumen los beneficios para la salud relacionados con enfermedad cardiovascular específica de la CoQ10.

No hay pruebas científicas de un efecto reductor del colesterol de la coenzima Q10.

20 Dos meta-análisis, uno que consistía en 3 ensayos clínicos que contenían un total de 96 participantes, y uno de 12 ensayos y 362 pacientes, demostraron que el tratamiento con CoQ10 en sujetos con hipertensión arterial resultó en reducciones medias en 11-17 mmHg en la presión arterial sistólica y 7-10 mmHg en la presión arterial diastólica sin efectos colaterales significativos (30, 31). Un tercer meta-análisis concluyó que los efectos favorables de la CoQ10 sobre la función del corazón (fracción de eyección, tolerancia al ejercicio, gasto cardiaco y volumen sistólico) se han demostrado en la bibliografía, pero que se necesita más investigación para recomendar la CoQ10 como terapia médica (32).

La disfunción endotelial es una de las causas principales de hipertensión y tiene una función en el desarrollo de la placa aterosclerótica. Un meta-análisis reciente de 5 ensayos clínicos con 194 pacientes concluyó que la suplementación con CoQ10 está asociada a una mejoría significativa de la función endotelial (33).

30 La terapia con estatinas reduce efectivamente la producción de colesterol del organismo inhibiendo la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. No obstante, esta enzima es también responsable de la producción de CoQ10. Los estudios han demostrado que los niveles de CoQ10 se reducen significativamente tras el tratamiento con estatinas (132-137). Cada vez más estudios demuestran que la suplementación con CoQ10 puede ayudar a reducir los efectos colaterales del tratamiento con estatinas, sobre todo la mialgia y la miopatía (dolores musculares, rabdomiólisis). Varios estudios han demostrado una disminución de los efectos colaterales provocados por el tratamiento con estatinas después de la suplementación de CoQ10 (34-37). No obstante, algunos estudios no describen ninguna reducción de la mialgia tras la suplementación con CoQ10 con el tratamiento de estatinas (138, 139). Se debe destacar que en estos estudios, o bien los niveles de mialgia eran muy bajos o no se ensayó la biodisponibilidad del suplemento midiendo los niveles en sangre de la coenzima Q10. Por lo tanto, ningún ensayo clínico grande ha confirmado todavía esta teoría.

40 La patente EP0383432B1 describe los beneficios de la suplementación con CoQ10 junto con el tratamiento de estatinas. El uso farmacéutico de CoQ10 para reducir la miopatía inducida por estatinas se describe en ese documento.

45 Un meta-análisis reciente, que consistió en 13 ensayos controlados aleatorizados de un total de 395 participantes seleccionados entre 120 estudios potencialmente relevantes, sugiere que la suplementación con CoQ10 puede ser un beneficio para pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Sin embargo, nuestros hallazgos también sugieren que el beneficio puede limitarse a pacientes con estadios menos graves de insuficiencia cardiaca congestiva, como pacientes con una fracción de eyección  $\geq 30\%$  o aquellos con una clase II o III según clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA). Debido al pequeño número de estudios y pacientes incluidos en este meta-análisis, los resultados deben interpretarse con cautela. Si bien existe un posible beneficio de la suplementación con CoQ10, se requieren otros estudios más grandes y debe examinarse si se produce un efecto cuando esta suplementación se añade a la terapia actual estándar para la insuficiencia cardiaca congestiva o si hay un efecto de dosis y respuesta entre el estadio de la insuficiencia cardiaca congestiva en la situación inicial y la dosis de CoQ10 requerida para que se pueda observar una mejoría (140).

55 La CoQ10 experimenta una biotransformación en el hígado y se elimina principalmente a través de las vías biliares, de manera que puede acumularse en pacientes con deterioro hepático u obstrucción de las vías biliares (141). Se han descrito solo unos pocos efectos adversos graves de la CoQ10. Los efectos colaterales habitualmente son leves y breves. Tomar 100 mg por día o más de CoQ10 ha causado insomnio leve en algunas personas. Las

investigaciones han detectado niveles elevados de las enzimas hepáticas en gente que toma dosis de 300 mg por día por largos periodos de tiempo. No se ha descrito toxicidad hepática. Otros efectos colaterales descritos incluyen eritema, comezón en la piel, náuseas, vómitos, malestar estomacal, diarrea, anorexia, dolor en la parte superior del abdomen, mareos, sensibilidad a la luz, irritabilidad, dolor de cabeza, acidez, fatiga o síntomas gripales (142).

- 5 La ingesta diaria aceptable (ADI) es 12 mg/kg/día, calculada a partir del nivel sin efecto adverso observable (NOAEL, por sus siglas en inglés) de 1200 mg/kg/día derivado de un estudio de toxicidad crónica de 52 semanas en ratas, esto se corresponde con 720 mg/día para una persona que pesa 60 kg. La evaluación del riesgo de CoQ10 en función de los datos de diversos ensayos clínicos indica que el nivel de seguridad observado (OSL) para CoQ10 es 1200 mg/día/persona.
- 10 CoQ10 posee algunas interacciones con fármacos existentes. Ya que la CoQ10 es capaz de reducir la presión arterial, se aconseja tener precaución con individuos con hipotensión arterial o que toman medicamentos para la presión. Asimismo, la CoQ10 puede disminuir la respuesta del cuerpo a la warfarina (Coumadin) actuando como sustituto de la vitamina K, lo que provoca una alteración en los requerimientos de la dosis de warfarina (143). La coenzima Q10 puede mejorar la función de las células beta y potenciar la sensibilidad a la insulina, lo cual puede
- 15 reducir los requerimientos de insulina de pacientes diabéticos (144, 145). Un estudio indicó que los niveles de la hormona tiroidea están asociados con los niveles de CoQ10 y podrían alterarse después de la suplementación con CoQ10 (146).

Una composición de acuerdo con la invención puede por lo tanto contener ventajosamente entre 1 y 200 mg de coenzima Q10, por ejemplo 100 mg de coenzima Q10 por dosis unitaria.

- 20 El ginseng es una hierba médica conocida con una larga lista de beneficios aclamados para la salud. Los ginsenósidos, conocidos como saponinas del ginseng, son los componentes principales del ginseng. El ginseng también contiene varios componentes valiosos no de saponina, como aceites esenciales, antioxidantes, alcoholes poliacetilénicos, péptidos, aminoácidos, polisacáridos y vitaminas. Jae Joon Wee et al exponen una perspectiva general muy detallada de las aplicaciones médicas del ginseng. (147).
- 25 Uno de los efectos para la salud aclamados más importantes es la protección de las neuronas, lo que genera una mejoría en el aprendizaje y la memoria, y la prevención de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, estos efectos no han sido aún confirmados en ensayos humanos. En estudios de casos y controles, la probabilidad de cáncer de labio, cavidad bucal y faringe, laringe, pulmón, esófago, estómago, hígado, páncreas, ovario y colorrectal se redujo significativamente después de usar suplementos de ginseng (148, 149). Además, se ha sugerido que el ginseng es
- 30 eficaz para mejorar la función psicomotora, la función cognitiva (150, 151), la función eréctil (152) y la enfermedad pulmonar (153). La siguiente información detallada se limitará a los beneficios para la salud aclamados del ginseng en la prevención de enfermedad cardiovascular.

Vasodilatación (relajación de la pared de los vasos), enfermedad cardíaca isquémica y angina de pecho (dolor de pecho asociado al corazón).

- 35 Las medicinas basadas en ginseng y nitratos comúnmente se utilizan en el tratamiento de enfermedad cardíaca isquémica (IHD) y angina de pecho en China. Cientos de ensayos controlados aleatorizados descritos en idioma chino afirmaron que las medicinas basadas en ginseng pueden aliviar los síntomas de IHD por vasodilatación de las arterias coronarias. Una revisión sistémica que contiene ensayos controlados por placebo aleatorizados con 1549 participantes, que investigó el ginseng frente a los nitratos para el tratamiento de IHD, demostró que el ginseng es
- 40 más eficaz que los nitratos para tratar la angina de pecho (38). Estos son resultados altamente promisorios, ya que los nitratos son un tratamiento aceptado en los países occidentales para la angina de pecho. Este efecto se atribuye a la función vasodilatadora del ginseng, que se ha demostrado en varios estudios animales y en dos ensayos clínicos pequeños (40, 154). La función vasodilatadora podría también ayudar a reducir la presión arterial, pero hay muy pocos datos disponibles y aparentemente serían necesarias altas dosis de ginseng (39-41).
- 45 Un ensayo controlado aleatorizado muy reciente para la actividad antioxidante del ginseng indicó fuertes efectos antioxidantes en seres humanos (42). La actividad de superóxido dismutasa (SOD) plasmática, glutatión peroxidasa (GPx) plasmática y catalasa fueron significativamente superiores después de 8 semanas de tratamiento con ginseng. Asimismo, la longitud de la cola del ADN y el tiempo de la cola, ambos parámetros de daño al ADN por estrés oxidativo, se redujeron en gran medida. Sobre todo, los niveles plasmáticos de LDL oxidada, un constituyente
- 50 principal del desarrollo de enfermedad cardiovascular, también disminuyeron. Desafortunadamente, la duración del estudio fue breve y el tamaño de la muestra limitado, lo que dificulta trasladar el resultado del estudio a la población general.

- Los efectos antiinflamatorios del ginseng parecen limitarse a los hombres. Un estudio epidemiológico reciente en
- 55 9.947 sujetos que tomaban suplementos de ginseng se asocia con una reducción del marcador de riesgo de inflamación para HSCRIP de enfermedad cardiovascular por 16% en personas de sexo masculino. Aunque los suplementos de ginseng no tuvieron efecto en las mujeres (43). Cabe destacar que en un estudio grande de cohortes de 18 años de duración con 6282 sujetos, Yi et al. describieron una asociación inversa entre el uso del ginseng y la mortalidad total, asociación que estuvo limitada de manera similar a personas de sexo masculino (44).

Se llevaron a cabo varios ensayos clínicos controlados aleatorizados humanos que investigan el efecto del ginseng rojo sobre la diabetes de tipo 2, pero permanecen inconclusos (155). Los estudios clínicos con tamaños de muestra pequeños (10-16 pacientes) han descrito que el ginseng americano reduce la glucosa en sangre postprandial en pacientes diabéticos y no diabéticos (156, 157). Los estudios en animales demuestran claramente los efectos protectores del ginseng y sus componentes contra la resistencia a insulina y la diabetes. No obstante, se carece de confirmación en ensayos humanos (155). Por consiguiente, se requieren más estudios para confirmar que la administración del ginseng disminuya el índice glucémico dietario y sea preventivo de la resistencia a insulina.

Un estudio reciente en mujeres postmenopáusicas demostró importantes mejorías (índice de Kupperman y escala de calificación de menopausia) y reducción del colesterol total y LDL después de tomar ginseng (158). No obstante, no se detectaron cambios en colesterol ni triglicéridos en un estudio con pacientes hipertensos (41).

El uso de ginseng Panax en general se considera seguro. No se informaron efectos adversos graves. Una revisión sistémica reciente de la eficacia y la seguridad del ginseng Panax que incluyó 57 ensayos clínicos describió los siguientes efectos colaterales (159). Treinta de los 57 ensayos indicaron la presencia o ausencia de eventos adversos: 16 describieron los mismos efectos colaterales, mientras que 14 no encontraron ningún efecto colateral durante los ensayos. El efecto colateral más frecuente es la dificultad para dormir (insomnio). Con menos frecuencia, las personas experimentan problemas menstruales, dolor de mamas, aumento de la frecuencia cardíaca, hipertensión o hipotensión arterial, dolor de cabeza, anorexia, diarrea, eritema, mareos, cambios de humor, sangrado vaginal, dolor abdominal, dispepsia, rubefacción y epistaxis. La mayoría se asocian con dosis superiores de ginseng Panax de 500 mg por día. Los otros 27 ensayos no abordaron esta cuestión.

No existen datos científicos suficientes que respalden el uso seguro de ginseng Panax durante el embarazo o la lactancia. Hay algunas indicaciones de que el ginseng Panax podría interferir con la coagulación sanguínea, por lo tanto el uso en combinación con anticoagulantes requiere el control cauteloso de la hemostasia.

Una composición de acuerdo con la invención puede entonces contener ventajosamente entre 1 y 40 mg de ginseng, por ejemplo 20 mg por dosis unitaria.

Los flavonoides son los pigmentos vegetales más importantes responsables de la producción de la coloración de flores y frutas que producen una pigmentación amarilla o roja/azul. El subgrupo de flavonoides antocianinas (antocianinas), por ejemplo, contiene los componentes que producen el color azul oscuro específico en los distintos tipos de bayas. Otras frutas y verduras con colores rojos o anaranjados también contienen antocianinas (166). Las proantocianidinas son las sustancias principales en el vino tinto que están asociadas a una reducción del riesgo de cardiopatía coronaria y a una reducción de la mortalidad general (167). Las proantocianidinas hacen referencia a una clase distinta de flavonoides, llamada flavanoles, en donde ocurren los PCO (oligómeros de proantocianidina) o el ingrediente de suplemento dietario más común, OPC (proantocianidinas oligoméricas) o en forma más compleja los conocidos taninos.

Se han descrito varios mecanismos de acción de los flavonoides en general (168). Fuertes propiedades de inducción antioxidante. Se ha implicado el estrés oxidativo en el desarrollo de una serie de enfermedades como cáncer, trastornos artríticos y enfermedad cardiovascular. La estabilización de las fibras de colágeno y la promoción de la biosíntesis de colágeno y la reducción de la permeabilidad y la fragilidad de los capilares se ha atribuido a los flavonoides. También, los flavonoides han sido responsables de la inhibición de la coagulación sanguínea (agregación plaquetaria), reducción de la inflamación por prevención de la liberación y síntesis de compuestos proinflamatorios (p. ej., histamina, prostaglandinas y leucotrienos) y reducción de los niveles de glucosa en sangre

El estrés oxidativo causado por radicales libres es una de las fuerzas motoras detrás del envejecimiento y del desarrollo de enfermedad cardiovascular, demencia y cáncer. Se conocen la importancia y el efecto protector de la ingesta diaria de antioxidantes y están científicamente comprobados. Cabe destacar que la mayor parte de la función antioxidante del cuerpo humano no deriva del consumo de antioxidantes dietarios. Los antioxidantes dietarios indiscutiblemente contribuyen a la función antioxidante del organismo, pero los antioxidantes más potentes son producidos por el propio cuerpo. El aumento de la función antioxidante del cuerpo humano después del consumo de frutas y verduras se debe principalmente a una inducción de la propia producción antioxidante del organismo por los flavonoides en ellos (169). Hace poco, investigadores descubrieron que los metabolitos derivados de la digestión de flavonoides son sustancias ligeramente tóxicas. Debido a su toxicidad, estas sustancias activan los antioxidantes naturales y las defensas del cuerpo humano, como el ácido úrico, un muy potente antioxidante. Son mucho más eficientes que los antioxidantes dietarios y en consecuencia ofrecen una protección altamente valiosa contra el estrés oxidativo (170-172).

Los flavonoides han surgido como candidatos potenciales para proteger contra enfermedades cardiovasculares. Muchos estudios humanos recientes sugirieron que el consumo de alimentos ricos en flavonoides (fresas, arándanos, vino tinto) reduce el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular. Las intervenciones con antocianina de dosis relativamente bajas (principalmente en la forma de zumo de granada) con pacientes diagnosticados clínicamente con enfermedades vasculares se han asociado con reducciones considerables de la isquemia cardíaca (173), el espesor de la íntima-media (espesor de la pared arterial), presión arterial, oxidación de LDL (174), niveles de lípidos (175) y estado inflamatorio (176). Este último estudio fue un ensayo doble ciego,

controlado por placebo, paralelo, en cuarenta y cuatro pacientes que habían sobrevivido al infarto de miocardio y habían recibido terapia con estatinas durante por lo menos 6 meses. La suplementación con extracto de flavonoides de aronia (*Aronia melanocarpa* E, que contiene 25% antocianinas, 50% proantocianidinas poliméricas y 9% ácidos fenólicos) por un periodo de 6 semanas redujo significativamente los niveles de 8-isoprostanos del suero en 38% y de oxLDL en 29%, además de los marcadores inflamatorios hsCRP en 23% y los niveles de MCP-1 en 29%. A su vez, se halló un incremento significativo en los niveles de adiponectina protectora y una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica en un promedio de 11 y 7,2 mmHg, respectivamente. Un estudio reciente de Karlsen et al. (177) demostró una mejoría importante en los biomarcadores de riesgo en el plasma después de la suplementación con antocianinas. Se redujeron varias citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias en el plasma de hombres y mujeres sanos después de la suplementación con antocianinas (178, 179). En vista de que los flavonoides reducen la intensidad de la inflamación, independientemente de las estatinas, son una suplementación muy interesante junto con el tratamiento de estatinas (176).

Un gran número de estudios de cohortes evaluaron la asociación entre la ingesta de flavonoides y la incidencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad. Una revisión reciente de estudios existentes reveló que están presentes asociaciones entre la ingesta de flavonoides y el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad, pero que los resultados no son uniformes (180). Un meta-análisis de 6 estudios de cohortes reveló que el riesgo de cardiopatía coronaria disminuyó con el aumento de la ingesta de flavonoides. Un estudio grande de seguimiento a 16 años en 34.489 mujeres post-menopáusicas sin enfermedad cardiovascular demostró que la ingesta de 0,2 mg/día de las clases de flavonoides, flavonas y antocianinas se asoció con una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular (181). En otro estudio muy reciente, este efecto protector fue comprobado (182). En 1999, un total de 38.180 hombres y 60.289 mujeres, con una edad promedio de 70 y 69 y respectivamente se incluyeron en el estudio Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. Durante 7 años de seguimiento, ocurrieron 1589 muertes relacionadas con enfermedad cardiovascular en hombres y 1182 muertes relacionadas con enfermedad cardiovascular en mujeres. Los hombres y mujeres con ingestas de flavonoides totales en el quintil superior (en comparación con el inferior) tuvieron riesgo 18% inferior de enfermedad cardiovascular fatal. Cinco clases de flavonoides-antocianidinas, flavan-3-oles, flavonas, flavonoles y proantocianidinas se asociaron individualmente con menor riesgo de enfermedad cardiovascular fatal (183). Varios otros estudios grandes de cohortes demostraron que el consumo diario moderado de vino tinto resultó en una reducción del riesgo de CVD (184-186). Estos efectos a menudo se atribuyen a las propiedades antioxidantes de los flavonoides.

Una composición de acuerdo con la invención puede por lo tanto contener ventajosamente entre 1 y 500 mg de flavonoides, por ejemplo 200 - 400 mg por dosis unitaria, por ejemplo 300 mg de flavonoides por dosis unitaria.

La vitamina K2 (menaquinona, MK-4, MK-7, MK-9) tiene una función importante en la mineralización ósea, la calcificación arterial, la calcificación de la reparación del tejido de las válvulas cardíacas y, según un estudio reciente, también en la respuesta insulínica. Esto se confirma con estudios recientes que demuestran que la medicación anticoagulante (derivados de cumarina) que inhibe la función de la vitamina K conduce a un incremento de la osteoporosis y la calcificación arterial (195-197).

La vitamina K2 ayuda a reducir la calcificación de las arterias y las válvulas del corazón. Dos grandes estudios holandeses investigaron este fenómeno. Un estudio en 4.807 hombres y mujeres mayores, publicado en 2004 en la revista *Journal of Nutrition* indicó que el grupo con una alta ingesta dietaria de vitamina K2 tuvo 57% menos infartos de miocardio, 52% menos calcificación de la aorta y 26% menos de mortalidad total, comparado con el grupo de baja ingesta dietaria de vitamina K2 (63). Después de 8 años y 480 eventos cardiovasculares, el estudio de cohortes Prospect EPIC en 16.057 mujeres de 49-70 años de edad, demostró que cada incremento en la ingesta dietaria de vitamina K2 por 10 microgramos produjo una reducción del riesgo de 9% (64). Muchos otros ensayos clínicos de buen diseño demostraron que la vitamina K2 ayuda a reducir la osteoporosis (64-69).

En Geneva's Vitafoods 2012, el Dr. Cees Vermeer, Investigador Principal en el laboratorio VitaK de Maastricht University, presentó información que demuestra beneficios importantes para mejorar la fortaleza ósea y la prevención de envejecimiento cardiovascular con suplementación diaria de MenaQ7. En el estudio, 244 mujeres posmenopáusicas sanas recibieron durante 3 años 180 µg diarios de K2 de MenaQ7 o placebo. Las mediciones clínicas incluían densidad mineral ósea, fortaleza ósea, características vasculares por ultrasonido y velocidad de la onda de pulso (PWV), en donde esto último evalúa la rigidez relacionada con la edad de los vasos sanguíneos. La suplementación con MenaQ7 proporcionó una protección estadísticamente significativa de las estructuras óseas más vulnerables, es decir, las vértebras y la cadera. El ensayo de MenaQ7 exhibió beneficios considerables a la hora de prevenir la rigidez de las arterias relacionada con la edad, que resulta en un incremento de un indicador de la rigidez arterial (velocidad de la onda de pulso) en el grupo placebo, pero no en el grupo de MenaQ7. Lo más destacable es que MenaQ7 no solamente previno la rigidez, sino que además generó una mejoría estadísticamente significativa de la elasticidad vascular medida tanto con técnicas de ultrasonido como de velocidad de la onda de pulso. <http://www.cisionwire.com/nattopharma-asa/r/menaq7--3-year-human-study-with-vitamin-k2-demonstrates-that-menaq7-significantly-improves-bone-str,c9262978>

Existen indicios de que la vitamina K2 ayuda a mejorar la respuesta insulínica. Sin embargo, esto no ha sido comprobado por grandes ensayos clínicos (198).

Una composición de acuerdo con la invención puede por lo tanto contener ventajosamente entre 20 y 300 microgramos de vitamina K2, por ejemplo 180 microgramos por dosis unitaria.

Una composición de acuerdo con la invención puede además contener ventajosamente entre 50 y 400 microgramos de ácido fólico o vitamina B, preferiblemente aproximadamente 200 microgramos de cada uno por unidad de dosis.

- 5 Una composición de acuerdo con la invención puede además contener ventajosamente entre 0,5 y 4 mg de biotina (vitamina H), preferiblemente aproximadamente 2 mg de cada una por unidad de dosis.

Una composición de acuerdo con la invención puede además contener ventajosamente minerales, por ejemplo calcio, magnesio, selenio, zinc, yodo o cromo.

- 10 La invención se refiere además al uso médico de las composiciones descritas en el presente documento. En otros términos, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad administrando una composición como se describe en este documento a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Más en particular, la invención se refiere a una composición descrita en la presente invención para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad para reducir la formación y el progreso de células espumosas.

- 15 La invención se refiere también a una composición para el uso anteriormente descrito, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cardiopatía, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, diabetes de tipo II, presión arterial elevada, hipertensión, pre-diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica e insuficiencia cardíaca congestiva.

- 20 La Tabla 1 enumera los ingredientes activos de las composiciones de acuerdo con la invención junto con su dosis diaria preferida e intervalos de administración.

Tabla 1 lista de ingredientes activos

<b>Ingrediente activo</b>	<b>Efecto biológico</b>	<b>Cantidad por dosis unitaria (intervalo)</b>
<i>Monacolina K</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estatina natural (inhibidor HMG CoA) Monacolina K</li> <li>• Reducción de colesterol LDL en 7-25%</li> <li>• Incremento relativo de HDL hasta 17%</li> <li>• Reducción de niveles en sangre de triglicéridos en 10-44%</li> </ul>	10 mg (2 - 40)
Licopeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de colesterol LDL en 10%</li> <li>• Reducción de presión arterial sistólica en 5,6-9,5 mmHg</li> </ul>	25 mg (1 - 100)
Vitamina D3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción del riesgo total de CVD</li> <li>• Reducción de hipertrofia ventricular izquierda</li> <li>• Reducción de rigidez arterial</li> </ul>	25 microgramos (1 - 100)
Berberina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento del receptor de LDL</li> <li>• Reducción de colesterol LDL en 17-25%</li> <li>• Reducción de niveles en sangre de triglicéridos en 21-36%</li> <li>• Eficacias de reducción de glucosa sanguínea y HBA1c similares a metformina y rosiglitazona.</li> </ul>	300 mg (100 - 500)
Coenzima Q10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de presión arterial sistólica en 11-17mmHg</li> <li>• Reducción de presión arterial diastólica en 7-10 mmHg</li> </ul>	100 mg (1 - 200)
Ginseng Panax	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatación</li> <li>• Antioxidante</li> <li>• Función inmune</li> <li>• Reducción de niveles séricos de oxLDL</li> </ul>	20 mg (1 - 40)
Flavonoides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatación</li> </ul>	200 mg (1 - 500)

Ingrediente activo	Efecto biológico	Cantidad por dosis unitaria (intervalo)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioxidante</li> <li>• Función inmune</li> <li>• Reducción de niveles séricos de oxLDL</li> </ul>	
Vitamina K2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de calcificación arterial</li> <li>• Reducción de osteoporosis</li> </ul>	180 microgramos (20 - 300)
Ácido fólico + vitamina B	•	200 microgramos (50 - 400)
Biotina	•	2 mg (0,5 - 4)
Peso total de la realización preferida	•	Menos de 700 mg

Leyenda de las figuras

Figura 1: Diagrama de barras que muestra la propiedad de la vitamina D3, monacolina K y licopeno para inhibir la absorción de oxLDL por las células THP-1 humanas estimuladas con pma, individualmente y en sinergia unos con otros.

Ejemplos

Ejemplo 1 Sistema modelo

Las células THP-1 (P7) se dispusieron en una placa de cultivo de suspensión de 96 pocillos a una densidad de  $1 \times 10^6$  células/ml mediante lo cual se dispusieron en placas  $1 \times 10^5$  células. Las células se cultivaron en medio libre de rojo fenol IMDM (Invitrogen, Eugene, OR, EE. UU.) enriquecido para suero de ternero fetal al 10% (FCS), 100 U/ml penicilina, 100 µg/ml estreptomycin y L-glutamina 2 mM. Los monocitos se diferenciaron con 50 ng/ml forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) (Sigma Aldrich, St. Louis, MO EE. UU.) durante 48 h, después de las cuales se reemplazó el medio. Tras la diferenciación, los macrófagos se cultivaron en presencia o ausencia de distintos compuestos durante 24 h (Tabla 2). Después del pre-tratamiento, las células se expusieron a 10 µg/ml de lipoproteína oxidada marcada con Dil (oxLDL) (Biotrend Chemikalien GmbH, Cologne, Alemania) durante otras 24 h a 37°C para permitir la formación de células espumosas en ausencia o presencia de los distintos compuestos (Figura 1). Después de esto, las células se lavaron con PBS (-/-) (PAA, Pitscataway, NJ, EE. UU.) y se desprendieron con hidrocloreuro de lidocaína (4mg/ml) disolución de EDTA (10 mM) (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) (Invitrogen, Eugene, OR, EE, UU). Las células se lavaron dos veces más con tampón FACS (PBS que contenía 0,5% BSA y EDTA 0,2 mM) y se transfirieron a una placa con forma de U de 96 pocillos para análisis FACS. El análisis se llevó a cabo en FACS Canto II HTS y se midió la absorción de oxLDL marcada con perclorato de 1,1'-dioctadecil-3,3,3'-tetra-metilindocianuro (Dil)-en canal PE-A.

Tabla 2 Ingredientes activos utilizados en este estudio.

Compuesto	Concentración
Vitamina D3	100 nM
Licopeno	0,5 µM
Monacolina K	10 µM
Licopeno + Monacolina K	0,5 µM/ 10 µM
Vitamina D3 + Monacolina K	100 nM/ 10 µM
Licopeno + Vitamina D3	0,5 µM/ 10 µM
Monacolina K + Licopeno + Vitamina D3	10 µM/ 0,5 µM/ 100 nM

Ejemplo 2: Inhibición de la absorción de oxLDL por macrófagos bajo la influencia de 3 ingredientes activos.

Se expusieron macrófagos a vitamina D3, licopeno y/o monacolina K, y se midió el efecto inhibitor de la absorción de oxLDL de estos tres ingredientes activos. Los resultados de 6 mediciones independientes se exponen en la tabla 3. El potencial inhibitor de cada compuesto y composición se expresó como la diferencia entre las mediciones obtenidas con y sin el compuesto o la composición. El potencial inhibitor de los compuestos y composiciones se expone en la figura 1.

Tabla 3; Efecto inhibitor de tres compuestos sobre la absorción de oxLDL por macrófagos.

<b>Ingrediente activo</b>	<b>Absorción de oxLDL [Mediana de intensidad de fluorescencia]</b>	<b>Promedio</b>
Control	12600	
Control	13300	
Control	12500	
Control	11900	
Control	13800	
Control	11600	12617
VitD3 (100 nM) 1	13100	
VitD3 (100 nM) 2	13200	
VitD3 (100 nM) 3	13100	
VitD3 (100 nM) 4	12600	
VitD3 (100 nM) 5	10900	
VitD3 (100 nM) 6	10900	12300
Licopeno (0'5 uM) 1	9832	
Licopeno (0'5 uM) 2	11500	
Licopeno (0'5 uM) 3	12200	
Licopeno (0'5 uM) 4	11900	
Licopeno (0'5 uM) 5	11300	
Licopeno (0'5 uM) 6	11700	11405
Monacolina K (10 uM) 1	14300	
Monacolina K (10 uM) 2	11900	
Monacolina K (10 uM) 3	11900	
Monacolina K (10 uM) 4	11700	
Monacolina K (10 uM) 5	11800	
Monacolina K (10uM) 6	14400	12667
Monacolina K (10 uM) + Licopeno (0'5uM) 1	11800	
Monacolina K (10 uM) + Licopeno (0'5uM) 2	12000	
Monacolina K (10 uM) + Licopeno (0'5uM) 3	10800	
Monacolina K (10 uM) + Licopeno (0'5uM) 4	13800	
Monacolina K (10 uM) + Licopeno (0'5 uM) 5	12600	
Monacolina K (10 uM) + Licopeno (0'5uM) 6	11400	12067
Monacolina K (10 uM) + VitD3 (100 nM) 1	12100	
Monacolina K (10uM) + VitD3 (100 nM) 2	12400	
Monacolina K (10uM) + VitD3 (100nM) 3	11600	
Monacolina K (10 uM) + VitD3 (100nM) 4	12800	
Monacolina K (10 uM) + VitD3 (100nM) 5	10500	
Monacolina K (10uM) + VitD3 (100 nM) 6	10200	11600
Licopeno (0'5 uM) + VitD3 (100nM) 1	14500	
Licopeno (0'5 uM) + VitD3 (100nM) 2	11700	
Licopeno (0'5 uM) + VitD3 (100nM) 3	12200	
Licopeno (0'5 uM) + VitD3 (100nM) 4	11900	

Ingrediente activo	Absorción de oxLDL [Mediana de intensidad de fluorescencia]	Promedio
Licopeno (0'5uM) + VitD3 (100nM) 5	11000	
Licopeno (0'5 uM) + VitD3 (100 nM) 6	9640	11823
Monacolina K (10 uM) + Licopeno (0'5 uM) + VitD3 (100 nM) 1	9876	
Monacolina K (10 uM) + Licopeno (0'5uM) + VitD3 (100 nM) 2	9261	
Monacolina K (10 uM) + Licopeno (0'5 uM) + VitD3 (100nM) 3	8222	
Monacolina K (10 uM) + Licopeno (0'5 uM) + VitD3 (100 nM) 4	9421	
Monacolina K (10 uM) + Licopeno (0'5 uM) + VitD3 (100nM) 5	10300	
Monacolina K (10 uM) + Licopeno (0'5 uM) + VitD3 (100 nM) 6	10500	9597

### Lista de Referencias

1. Wald NJ, MR Law, A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* **326**, 1419 (Jun 28, 2003).
- 5 2. Bogsrud MP et al., HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol - a randomized placebo controlled study. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* **44**, 197-200 (Ago, 2010).
3. Yang CW, SA Mousa, The effect of red yeast rice (*Monascus purpureus*) in dyslipidemia and other disorders. *Complementary therapies in medicine* **20**, 466-74 (Dic, 2012).
- 10 4. Liu J et al., Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese medicine* **1**, 4 (2006).
5. Heber D et al., Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *The American journal of clinical nutrition* **69**, 231-6 (Feb, 1999).
6. Gheith O et al., Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with secondary hyperlipidemia. *Clinical and experimental nephrology* **12**, 189-94 (Jun, 2008).
- 15 7. Lin CC et al., Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* **153**, 679-86 (Nov, 2005).
8. Li JJ et al., Impact of long-term Xuezhikang therapy on cardiovascular events in high-risk patients with nonspecific, preexisting abnormal liver tests: a post-hoc analysis from Chinese Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *International journal of cardiology* **154**, 362-5 (Feb 9, 2012).
- 20 9. Li JJ et al., Long-term effects of Xuezhikang on blood pressure in hypertensive patients with previous myocardial infarction: data from the Chinese Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *Clinical and experimental hypertension* **32**, 491-8 (2010).
10. Li JJ et al., Impact of Xuezhikang on coronary events in hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *Annals of medicine* **42**, 231-40 (Abr, 2010).
- 25 11. Li JJ et al., Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *Journal of clinical pharmacology* **49**, 947-56 (Ago, 2009).
- 30 12. Lu ZL et al., [China coronary secondary prevention study (CCSPS): outcomes from analysis of coronary heart disease patients with diabetes]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi* **33**, 1067-70 (Dic, 2005).
13. Lu ZL, [China coronary secondary prevention study (CCSPS)]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi* **33**, 109-15 (Feb, 2005).
14. Yin J et al., Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental* **57**, 712-7 (Mayo, 2008).

15. Zhang Y et al., Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **93**, 2559-65 (Jul, 2008).
16. Zhang H et al., Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism: clinical and experimental* **59**, 285-92 (Feb, 2010).
- 5 17. Kong W et al., Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nature medicine* **10**, 1344-51 (Dic, 2004).
18. Kong WJ et al., Combination of simvastatin with berberine improves the lipid-lowering efficacy. *Metabolism: clinical and experimental* **57**, 1029-37 (Ago, 2008).
- 10 19. Marazzi G et al., Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients. *Advances in therapy* **28**, 1105-13 (Dic, 2011).
20. Affuso F et al., Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* **20**, 656-61 (Nov, 2010).
- 15 21. Affuso F et al., A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *World journal of cardiology* **4**, 77-83 (Mar 26, 2012).
22. Trimarco B et al., Clinical evidence of efficacy of red yeast rice and berberine in a large controlled study versus diet. *Mediterranean journal of nutrition and metabolism* **4**, 133-139 (Ago, 2011).
23. Wang JM et al., Berberine-induced decline in circulating CD31 +/CD42-microparticles is associated with improvement of endothelial function in humans. *European journal of pharmacology* **614**, 77-83 (Jul 1, 2009).
- 20 24. Gu Y et al., Effect of traditional Chinese medicine berberine on type 2 diabetes based on comprehensive metabonomics. *Talanta* **81**, 766-72 (Mayo 15, 2010).
25. Karppi J et al., Serum beta-carotene and the risk of sudden cardiac death in men: A population-based follow-up study. *Atherosclerosis*, (Nov 8, 2012).
- 25 26. Karppi J et al., Serum lycopene decreases the risk of stroke in men: a population-based follow-up study. *Neurology* **79**, 1540-7 (Oct 9, 2012).
27. Palozza P et al., Effect of Lycopene and Tomato Products on Cholesterol Metabolism. *Annals of nutrition & metabolism* **61**, 126-134 (Sep 8, 2012).
28. Ried K, P Fakler, Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials. *Maturitas* **68**, 299-310 (Abr, 2011).
- 30 29. McEneny J et al., Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals. *The Journal of nutritional biochemistry* **24**, 163-8 (Ene, 2013).
30. Ho MJ et al., Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. *Cochrane database of systematic reviews*, CD007435 (2009).
- 35 31. Rosenfeldt FL et al., Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *Journal of human hypertension* **21**, 297-306 (Abr, 2007).
32. Tran MT et al., Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy* **21**, 797-806 (Jul, 2001).
33. Gao L et al., Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* **221**, 311-6 (Abr, 2012).
- 40 34. Thibault A et al., Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **2**, 483-91 (Mar, 1996).
35. Kim WS et al., Phase II study of high-dose lovastatin in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Investigational new drugs* **19**, 81-3 (2001).
- 45 36. Caso G et al., Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *The American journal of cardiology* **99**, 1409-12 (Mayo 15, 2007).
37. Zlatohlavek L et al., The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy. *Neuro endocrinology letters* **33**, 98-101 (Nov 28, 2012).

38. Jia Y et al., Could ginseng-based medicines be better than nitrates in treating ischemic heart disease? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary therapies in medicine* **20**, 155-66 (Jun, 2012).
- 5 39. Han KH et al., Effect of red ginseng on blood pressure in patients with essential hypertension and white coat hypertension. *The American journal of Chinese medicine* **26**, 199-209 (1998).
40. Sung J et al., Effects of red ginseng upon vascular endothelial function in patients with essential hypertension. *The American journal of Chinese medicine* **28**, 205-16 (2000).
41. Rhee MY et al., Effect of Korean red ginseng on arterial stiffness in subjects with hypertension. *Journal of alternative and complementary medicine* **17**, 45-9 (Ene, 2011).
- 10 42. Kim JY et al., Beneficial effects of Korean red ginseng on lymphocyte DNA damage, antioxidant enzyme activity, and LDL oxidation in healthy participants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition journal* **11**, 47 (2012).
43. Kantor ED et al., Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *American journal of epidemiology* **176**, 1002-13 (Dic 1, 2012).
- 15 44. Yi SW et al., Association between ginseng intake and mortality: Kangwha cohort study. *Journal of alternative and complementary medicine* **15**, 921-8 (Ago, 2009).
45. McGreevy C, D Williams, New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review. *Annals of internal medicine* **155**, 820-6 (Dic 20, 2011).
- 20 46. Forman JP et al., Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* **52**, 828-32 (Nov, 2008).
47. Forman JP et al., Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* **49**, 1063-9 (Mayo, 2007).
48. Burgaz A et al., Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men. *Journal of internal medicine* **269**, 211-8 (Feb, 2011).
- 25 49. Jorde R et al., Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension* **55**, 792-8 (Mar, 2010).
50. Giovannucci E et al., 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Archives of internal medicine* **168**, 1174-80 (Jun 9, 2008).
- 30 51. Wang L et al., Circulating 25-hydroxy-vitamin d and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* **5**, 819-29 (Nov 1, 2012).
52. Karakas M et al., Low Levels of Serum 25-Hydroxyvitamin D Are Associated with Increased Risk of Myocardial Infarction, Especially in Women: Results from the MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, (Nov 12, 2012).
- 35 53. Lavie CJ et al., Vitamin D status, left ventricular geometric abnormalities and cardiovascular disease. *Journal of internal medicine*, (Nov 2, 2012).
54. Wang TJ et al., Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* **117**, 503-11 (Ene 29, 2008).
55. Grandi NC et al., Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Preventive medicine* **51**, 228-33 (Sep-Oct, 2010).
- 40 56. Bostick RM et al., Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *American journal of epidemiology* **149**, 151-61 (Ene 15, 1999).
57. Pfeifer M et al., Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **86**, 1633-7 (Abr, 2001).
- 45 58. Tamez H et al., Vitamin D reduces left atrial volume in patients with left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *American heart journal* **164**, 902-909 e2 (Dic, 2012).
59. Fallo F et al., Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* **22**, 871-6 (Oct, 2012).

60. Dong Y et al., A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **95**, 4584-91 (Oct, 2010).
- 5 61. Harris RA et al., Vitamin D3 supplementation for 16 weeks improves flow-mediated dilation in overweight African-American adults. *American journal of hypertension* **24**, 557-62 (Mayo, 2011).
62. Carrelli AL et al., Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **42**, 2240-5 (Ago, 2011).
63. Geleijnse JM et al., Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *The Journal of nutrition* **134**, 3100-5 (Nov, 2004).
- 10 64. Gast GC et al., A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* **19**, 504-10 (Sep, 2009).
65. Sato Y et al., The prevention of hip fracture with menatetrenone and risedronate plus calcium supplementation in elderly patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *The Kurume medical journal* **57**, 117-24 (2011).
- 15 66. Binkley N et al., Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal North American women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **24**, 983-91 (Jun, 2009).
67. Vermeer C et al., Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *European journal of nutrition* **43**, 325-35 (Dic, 2004).
- 20 68. Cranenburg EC et al., Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thrombosis and haemostasis* **98**, 120-5 (Jul, 2007).
69. Beulens JW et al., High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis* **203**, 489-93 (Abr, 2009).
70. Zhang L et al., Effects of statin therapy on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of medical research* **41**, 464-71 (Ago, 2010).
- 25 71. Kinlay S, Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* **49**, 2003-9 (Mayo 22, 2007).
72. Kwak B et al., Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature medicine* **6**, 1399-402 (Dic, 2000).
- 30 73. Janda S et al., The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care* **25**, 656 e7-22 (Dic, 2010).
74. Tleyjeh IM et al., Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine* **169**, 1658-67 (Oct 12, 2009).
- 35 75. Mihaylova B et al., The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* **380**, 581-90 (Ago 11, 2012).
76. Feng Y et al., Natural polypill Xuezhikang: its clinical benefit and potential multicomponent synergistic mechanisms of action in cardiovascular disease and other chronic conditions. *Journal of alternative and complementary medicine* **18**, 318-28 (Abr, 2012).
77. Lin YL et al., Biologically active components and nutraceuticals in the *Monascus*-fermented rice: a review. *Applied microbiology and biotechnology* **77**, 965-73 (Ene, 2008).
- 40 78. Cicero AF et al., Antihyperlipidaemic effect of a *Monascus purpureus* brand dietary supplement on a large sample of subjects at low risk for cardiovascular disease: a pilot study. *Complementary therapies in medicine* **13**, 273-8 (Dic, 2005).
79. Keithley JK et al., A pilot study of the safety and efficacy of cholestin in treating HIV-related dyslipidemia. *Nutrition* **18**, 201-4 (Feb, 2002).
- 45 80. Golomb BA, MA Evans, Statin adverse effects : a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions* **8**, 373-418 (2008).

81. Nijjar PS et al., Role of dietary supplements in lowering low-density lipoprotein cholesterol: a review. *Journal of clinical lipidology* **4**, 248-58 (Jul-Ago, 2010).
82. Lapi F et al., Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *British journal of clinical pharmacology* **66**, 572-4 (Oct, 2008).
- 5 83. Mueller PS, Symptomatic myopathy due to red yeast rice. *Annals of internal medicine* **145**, 474-5 (Sep 19, 2006).
84. Smith DJ, KE Olive, Chinese red rice-induced myopathy. *Southern medical journal* **96**, 1265-7 (Dic, 2003).
85. Grieco A et al., Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: when "alternative" medicine is no "alternative" at all. *Journal of hepatology* **50**, 1273-7 (Jun, 2009).
- 10 86. Wigger-Alberti W et al., Anaphylaxis due to *Monascus purpureus*-fermented rice (red yeast rice). *Allergy* **54**, 1330-1 (Dic, 1999).
87. Eisenbrand G, Toxicological evaluation of red mould rice. *Molecular nutrition & food research* **50**, 322-7 (Mar, 2006).
88. Li CL, YF.; Hou, ZL., Xuezhikang toxicity study. *Bull Chinese Pharmacol Soc* **12**, (1995).
- 15 89. Li C et al., *Monascus purpureus*-fermented rice (red yeast rice): A natural food product that lowers blood cholesterol in animal models of hypercholesterolemia. *Nutrition Research* **18**, 71-81 (1998).
90. Halbert SC et al., Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *The American journal of cardiology* **105**, 198-204 (Ene 15, 2010).
- 20 91. Venero CV et al., Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *The American journal of cardiology* **105**, 664-6 (Mar 1, 2010).
92. Prasad GV et al., Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation* **74**, 1200-1 (Oct 27, 2002).
93. Vercelli L et al., Chinese red rice depletes muscle coenzyme Q10 and maintains muscle damage after discontinuation of statin treatment. *Journal of the American Geriatrics Society* **54**, 718-20 (Abr, 2006).
- 25 94. Roselle H et al., Symptomatic hepatitis associated with the use of herbal red yeast rice. *Annals of internal medicine* **149**, 516-7 (Oct 7, 2008).
95. Dong H et al., Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* **2012**, 591654 (2012).
- 30 96. Marin-Neto JA et al., Cardiovascular effects of berberine in patients with severe congestive heart failure. *Clinical cardiology* **11**, 253-60 (Abr, 1988).
97. Zeng XH et al., Efficacy and safety of berberine for congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* **92**, 173-6 (Jul 15, 2003).
98. Affuso F et al., Cardiovascular and metabolic effects of Berberine. *World journal of cardiology* **2**, 71-7 (Abr 26, 2010).
- 35 99. Li Y et al., Bioactivities of berberine metabolites after transformation through CYP450 isoenzymes. *Journal of translational medicine* **9**, 62 (2011).
100. Cicero AF et al., Eulipidemic effects of berberine administered alone or in combination with other natural cholesterol-lowering agents. A single-blind clinical investigation. *Arzneimittel-Forschung* **57**, 26-30 (2007).
101. Cao Y, Shandong University of Traditional Chinese Medicine (2008).
- 40 102. Li Z, LH Liu, "Therapeutic efficacy of combined berberine and glipizide on type 2 diabetes". *Journal of Clinical Research* **24**, 61-64 (2007).
103. Wang W, Shanxi Medical University (2008).
104. Wenping Y, Clinical efficacy of berberine treatment of diabetes. *Modern Hospital* **10**, 9-10 (2010).
- 45 105. Sabir M, NK Bhide, Study of some pharmacological actions of berberine. *Indian journal of physiology and pharmacology* **15**, 111-32 (Jul, 1971).

106. Yuan J et al., [Effect of berberine on transit time of human small intestine]. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi = Chinese journal of integrated traditional and Western medicine / Zhongguo Zhong xi yi jie he xue hui, Zhongguo Zhong yi yan jiu yuan zhu ban* **14**, 718-20 (Dic, 1994).
- 5 107. Kupeli E et al., A comparative study on the anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of Turkish Berberis species. *Life sciences* **72**, 645-57 (Dic 27, 2002).
108. Chan E, Displacement of bilirubin from albumin by berberine. *Biology of the neonate* **63**, 201-8 (1993).
109. Enerback L, Berberine sulphate binding to mast cell polyanions: a cytofluorometric method for the quantitation of heparin. *Histochemistry* **42**, 301-13 (1974).
- 10 110. Xin HW et al., The effects of berberine on the pharmacokinetics of cyclosporin A in healthy volunteers. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology* **28**, 25-9 (Ene-Feb, 2006).
111. Lin HL et al., Berberine modulates expression of mdr1 gene product and the responses of digestive track cancer cells to Paclitaxel. *British journal of cancer* **81**, 416-22 (Oct, 1999).
112. Vrzal R et al., Activation of the aryl hydrocarbon receptor by berberine in HepG2 and H4IIE cells: Biphasic effect on CYP1A1. *Biochemical pharmacology* **70**, 925-36 (Sep 15, 2005).
- 15 113. Kardinaal AF et al., Association between beta-carotene and acute myocardial infarction depends on polyunsaturated fatty acid status. The EURAMIC Study. European Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Cancer of the Breast. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* **15**, 726-32 (Jun, 1995).
114. Sesso HD et al., Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women. *The American journal of clinical nutrition* **79**, 47-53 (Ene, 2004).
- 20 115. Sesso HD et al., Dietary lycopene, tomato-based food products and cardiovascular disease in women. *The Journal of nutrition* **133**, 2336-41 (Jul, 2003).
116. Palozza P et al., Lycopene induces cell growth inhibition by altering mevalonate pathway and Ras signaling in cancer cell lines. *Carcinogenesis* **31**, 1813-21 (Oct, 2010).
- 25 117. Palozza P et al., Lycopene regulation of cholesterol synthesis and efflux in human macrophages. *The Journal of nutritional biochemistry* **22**, 971-8 (Oct, 2011).
118. Burton-Freeman B et al., Protective activity of processed tomato products on postprandial oxidation and inflammation: a clinical trial in healthy weight men and women. *Molecular nutrition & food research* **56**, 622-31 (Abr, 2012).
- 30 119. Giovannucci E et al., Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* **87**, 1767-76 (Dic 6, 1995).
120. Etminan M et al., The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* **13**, 340-5 (Mar, 2004).
- 35 121. Ilic D et al., Lycopene for the prevention of prostate cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, CD008007 (2011).
122. Giovannucci E, Commentary: Serum lycopene and prostate cancer progression: a re-consideration of findings from the prostate cancer prevention trial. *Cancer causes & control : CCC* **22**, 1055-9 (Jul, 2011).
- 40 123. Kristal AR et al., Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* **20**, 638-46 (Abr, 2011).
124. Hu F et al., Carotenoids and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression. *Breast cancer research and treatment* **131**, 239-53 (Ene, 2012).
- 45 125. Mohanty NK et al., Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia. *Urologic oncology* **23**, 383-5 (Nov-Dic, 2005).
126. Forbes K et al., Lycopene increases urokinase receptor and fails to inhibit growth or connexin expression in a metastatically passaged prostate cancer cell line: a brief communication. *Experimental biology and medicine* **228**, 967-71 (Sep, 2003).

127. Sesso HD et al., Dietary and plasma lycopene and the risk of breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* **14**, 1074-81 (Mayo, 2005).
- 5 128. Kavanaugh CJ et al., The U.S. Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *Journal of the National Cancer Institute* **99**, 1074-85 (Jul 18, 2007).
129. Aune D et al., Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition* **96**, 356-73 (Ago, 2012).
- 10 130. Kabat GC et al., Longitudinal study of serum carotenoid, retinol, and tocopherol concentrations in relation to breast cancer risk among postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition* **90**, 162-9 (Jul, 2009).
131. Dorjgochoo T et al., Plasma carotenoids, tocopherols, retinol and breast cancer risk: results from the Shanghai Women Health Study (SWHS). *Breast cancer research and treatment* **117**, 381-9 (Sep, 2009).
132. Mortensen SA et al., Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Molecular aspects of medicine* **18 Suppl**, S137-44 (1997).
- 15 133. Ghirlanda G et al., Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical pharmacology* **33**, 226-9 (Mar, 1993).
134. Colquhoun DM et al., Effects of simvastatin on blood lipids, vitamin E, coenzyme Q10 levels and left ventricular function in humans. *European journal of clinical investigation* **35**, 251-8 (Abr, 2005).
- 20 135. Watts GF et al., Plasma coenzyme Q (ubiquinone) concentrations in patients treated with simvastatin. *Journal of clinical pathology* **46**, 1055-7 (Nov, 1993).
136. Lamperti C et al., Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Archives of neurology* **62**, 1709-12 (Nov, 2005).
137. Paiva H et al., High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clinical pharmacology and therapeutics* **78**, 60-8 (Jul, 2005).
- 25 138. Young JM et al., Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *The American journal of cardiology* **100**, 1400-3 (Nov 1, 2007).
139. Bookstaver DA et al., Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias. *The American journal of cardiology* **110**, 526-9 (Ago 15, 2012).
- 30 140. Fotino AD et al., Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition* **97**, 268-75 (Feb, 2013).
141. Greenberg S, WH Frishman, Co-enzyme Q10: a new drug for cardiovascular disease. *Journal of clinical pharmacology* **30**, 596-608 (Jul, 1990).
142. Hidaka T et al., Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *BioFactors* **32**, 199-208 (2008).
- 35 143. Mousa SA, Antithrombotic effects of naturally derived products on coagulation and platelet function. *Methods in molecular biology* **663**, 229-40 (2010).
144. Hodgson JM et al., Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. *European journal of clinical nutrition* **56**, 1137-42 (Nov, 2002).
145. Pepping J, Coenzyme Q10. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* **56**, 519-21 (Mar 15, 1999).
- 40 146. Mancini A et al., Relationships between plasma CoQ10 levels and thyroid hormones in chronic obstructive pulmonary disease. *BioFactors* **25**, 201-4 (2005).
147. Wee JJ et al., in *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*, IFF Benzie, S Wachtel-Galor, Eds. (Boca Raton (FL), 2011).
- 45 148. Yun TK, Experimental and epidemiological evidence on non-organ specific cancer preventive effect of Korean ginseng and identification of active compounds. *Mutation research* **523-524**, 63-74 (Feb-Mar, 2003).
149. Yun TK, Panax ginseng--a non-organ-specific cancer preventive? *The lancet oncology* **2**, 49-55 (Ene, 2001).
150. Geng J et al., Ginseng for cognition. *Cochrane database of systematic reviews*, CD007769 (2010).

151. Lee MS et al., Ginseng for cognitive function in Alzheimer's disease: a systematic review. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* **18**, 339-44 (2009).
152. Jang DJ et al., Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology* **66**, 444-50 (Oct, 2008).
- 5 153. An X et al., Oral ginseng formulae for stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respiratory medicine* **105**, 165-76 (Feb, 2011).
154. Jovanovski E et al., Effects of Korean red ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) and its isolated ginsenosides and polysaccharides on arterial stiffness in healthy individuals. *American journal of hypertension* **23**, 469-72 (Mayo, 2010).
- 10 155. Kim S et al., Red ginseng for type 2 diabetes mellitus: a systematic review of randomized controlled trials. *Chinese journal of integrative medicine* **17**, 937-44 (Dic, 2011).
156. Vuksan V et al., American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) attenuates postprandial glycemia in a time-dependent but not dose-dependent manner in healthy individuals. *The American journal of clinical nutrition* **73**, 753-8 (Abr, 2001).
- 15 157. Vuksan V et al., American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine* **160**, 1009-13 (Abr 10, 2000).
158. Kim SY et al., Effects of red ginseng supplementation on menopausal symptoms and cardiovascular risk factors in postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. *Menopause* **19**, 461-6 (Abr, 2012).
- 20 159. Lee NH, CG Son, Systematic review of randomized controlled trials evaluating the efficacy and safety of ginseng. *Journal of acupuncture and meridian studies* **4**, 85-97 (Jun, 2011).
160. Engels HJ et al., Effects of ginseng supplementation on supramaximal exercise performance and short-term recovery. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association* **15**, 290-5 (Ago, 2001).
- 25 161. Allen JD et al., Ginseng supplementation does not enhance healthy young adults' peak aerobic exercise performance. *Journal of the American College of Nutrition* **17**, 462-6 (Oct, 1998).
162. Engels HJ, JC Wirth, No ergogenic effects of ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) during graded maximal aerobic exercise. *Journal of the American Dietetic Association* **97**, 1110-5 (Oct, 1997).
163. Morris AC et al., No ergogenic effect of ginseng ingestion. *International journal of sport nutrition* **6**, 263-71 (Sep, 1996).
- 30 164. Caron MF et al., Electrocardiographic and hemodynamic effects of *Panax ginseng*. *The Annals of pharmacotherapy* **36**, 758-63 (Mayo, 2002).
165. Vuksan V et al., Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* **18**, 46-56 (Ene, 2008).
- 35 166. Markham ØMAaKR, Ed., *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*, (CRC Press 2005), pp. 471-551.
167. Corder R et al., Oenology: red wine procyanidins and vascular health. *Nature* **444**, 566 (Nov 30, 2006).
168. Havsteen B, Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochemical pharmacology* **32**, 1141-8 (Abr 1, 1983).
- 40 169. Hertog MG et al., Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. *Nutrition and cancer* **20**, 21-9 (1993).
170. Lotito SB, B Frei, Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? *Free radical biology & medicine* **41**, 1727-46 (Dic 15, 2006).
171. Wallace TC, Anthocyanins in cardiovascular disease. *Advances in nutrition* **2**, 1-7 (Ene, 2011).
- 45 172. Godycki-Cwirko M et al., Uric acid but not apple polyphenols is responsible for the rise of plasma antioxidant activity after apple juice consumption in healthy subjects. *Journal of the American College of Nutrition* **29**, 397-406 (Ago, 2010).

173. Sumner MD et al., Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *The American journal of cardiology* **96**, 810-4 (Sep 15, 2005).
174. Aviram M et al., Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clinical nutrition* **23**, 423-33 (Jun, 2004).
- 5 175. Gorinstein S et al., Red grapefruit positively influences serum triglyceride level in patients suffering from coronary atherosclerosis: studies in vitro and in humans. *Journal of agricultural and food chemistry* **54**, 1887-92 (Mar 8, 2006).
176. Naruszewicz M et al., Combination therapy of statin with flavonoids rich extract from chokeberry fruits enhanced reduction in cardiovascular risk markers in patients after myocardial infraction (MI). *Atherosclerosis* **194**, e179-84 (Oct, 2007).
- 10 177. Karlsen A et al., Anthocyanins inhibit nuclear factor-kappaB activation in monocytes and reduce plasma concentrations of pro-inflammatory mediators in healthy adults. *The Journal of nutrition* **137**, 1951-4 (Ago, 2007).
178. Kelley DS et al., Consumption of Bing sweet cherries lowers circulating concentrations of inflammation markers in healthy men and women. *The Journal of nutrition* **136**, 981-6 (Abr, 2006).
- 15 179. Scarabelli TM et al., Targeting STAT1 by myricetin and delphinidin provides efficient protection of the heart from ischemia/reperfusion-induced injury. *FEBS letters* **583**, 531-41 (Feb 4, 2009).
180. Peterson JJ et al., Associations between flavonoids and cardiovascular disease incidence or mortality in European and US populations. *Nutrition reviews* **70**, 491-508 (Sep, 2012).
181. Mink PJ et al., Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition* **85**, 895-909 (Mar, 2007).
- 20 182. Kay CD et al., Relative impact of flavonoid composition, dose and structure on vascular function: A systematic review of randomised controlled trials of flavonoid-rich food products. *Molecular nutrition & food research* **56**, 1605-16 (Nov, 2012).
183. McCullough ML et al., Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *The American journal of clinical nutrition* **95**, 454-64 (Feb, 2012).
- 25 184. Di Castelnuovo A et al., Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* **105**, 2836-44 (Jun 18, 2002).
185. van Velden DP et al., Red wines good, white wines bad? *Redox report: communications in free radical research* **7**, 315-6 (2002).
- 30 186. Renaud S, M de Lorgeril, Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* **339**, 1523-6 (Jun 20, 1992).
187. van Dam RM et al., Potentially modifiable determinants of vitamin D status in an older population in the Netherlands: the Hoorn Study. *The American journal of clinical nutrition* **85**, 755-61 (Mar, 2007).
188. Passeri G et al., Calcium metabolism and vitamin D in the extreme longevity. *Experimental gerontology* **43**, 79-87 (Feb, 2008).
- 35 189. Hypponen E, C Power, Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *The American journal of clinical nutrition* **85**, 860-8 (Mar, 2007).
190. Wang L et al., Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Annals of internal medicine* **152**, 315-23 (Mar 2, 2010).
- 40 191. Sokol SI et al., The effects of vitamin D repletion on endothelial function and inflammation in patients with coronary artery disease. *Vascular medicine* **17**, 394-404 (Dic, 2012).
192. Elamin MB et al., Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **96**, 1931-42 (Jul, 2011).
193. Pittas AG et al., Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Annals of internal medicine* **152**, 307-14 (Mar 2, 2010).
- 45 194. Witham MD et al., Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension* **27**, 1948-54 (Oct, 2009).

195. Gage BF et al., Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Archives of internal medicine* **166**, 241-6 (Ene 23, 2006).
196. Schurgers LJ et al., Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* **104**, 3231-2 (Nov 15, 2004).
- 5 197. Spronk HM et al., Tissue-specific utilization of menaquinone-4 results in the prevention of arterial calcification in warfarin-treated rats. *Journal of vascular research* **40**, 531-7 (Nov-Dec, 2003).
198. Choi HJ et al., Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial. *Diabetes care* **34**, e147 (Sep, 2011).

**REIVINDICACIONES**

1. Composición para administración oral que tiene un efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular, que comprende como ingredientes activos una mezcla de monacolina K, licopeno y vitamina D3.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, que además comprende un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en berberina, coenzima Q10, ginseng panax, flavonoides, vitamina K2, ácido fólico, vitamina B, biotina y un mineral.
3. Composición según la reivindicación 2, en donde el mineral se selecciona del grupo que consiste en calcio, magnesio, selenio, zinc, yodo o cromo.
- 10 4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 en la forma de una dosis unitaria.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, que comprende entre 2 y 40 mg de monacolina K por dosis unitaria, preferiblemente aproximadamente 10 mg por dosis unitaria.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, que comprende entre 1 y 100 mg de licopeno por dosis unitaria, preferiblemente aproximadamente 25 mg por dosis unitaria.
- 15 7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 6, que comprende entre 1 y 100 microgramos de vitamina D3 por dosis unitaria, preferiblemente aproximadamente 25 microgramos por dosis unitaria.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, en donde la dosis unitaria comprende una pastilla, sachet, cápsula, envase de polvo suelto, comprimido o equivalente adecuado para administración oral a un sujeto.
- 20 9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 para uso como medicamento.
10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cardiopatía, enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, diabetes de tipo II, presión arterial elevada, hipertensión, pre-diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca crónica e insuficiencia cardiaca congestiva.
- 25

Figura 1

Mediana de intensidad de fluorescencia

