

REVISIONES

Efecto del consumo de linaza en el perfil lipídico, el control del cáncer y como terapia de reemplazo hormonal en la menopausia: una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
ISSN 0124-4108 Vol. 13 No. 1 Enero-Junio de 2011
Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia págs. 73-91

Artículo recibido: 28 de septiembre de 2010
Aceptado: 8 de abril de 2011

Catalina María Arango Alzate¹; Carlos Federico Molina Castaño¹; Berta Lucia Gaviria Gómez¹; Adriana Marcela Ruiz Pineda³; Beatriz Estella López Marín³

Resumen

Objetivo: evaluar los efectos del consumo de linaza sobre el perfil lipídico, control del cáncer y como reemplazo hormonal en la menopausia y en la andropausia. **Materiales y métodos:** se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados que examinaron los efectos del consumo de linaza sobre el peso corporal, la concentración de lípidos sanguíneos, el control del cáncer y los síntomas menopáusicos, usando las bases de datos de PubMed, Lilacs, OPS, OMS y Cochrane, publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de junio de 2010. A los artículos que cumplieron con criterios de inclusión se les evaluó su calidad metodológica. **Resultados:** fueron incluidos 49 artículos. Los estudios reportan que el consumo de linaza genera pequeños cambios en la concentración de los lípidos sanguíneos, mejora la sintomatología en mujeres menopáusicas, promueve la reducción de índices de proliferación tumoral y el aumento de apoptosis en cáncer de mama y próstata. **Conclusiones:** los resultados aún no son suficientes para recomendar el uso de la linaza para el control de la hipercolesterolemia en pacientes dislipidémicos. La evidencia favorece la linaza como

¹ Grupo de Investigación en Epidemiología. Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia. Medellín-Colombia. nucatar@gmail.com

² Institución Universitaria Tecnológico de Antioquia. Medellín-Colombia.

³ Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia. Medellín-Colombia.

Como citar este artículo: Arango Alzate CM, Molina Castaño CF, Gaviria Gómez BL, Ruiz Pineda AM, López Marín BE. Efecto del consumo de linaza en el perfil lipídico, el control del cáncer y como terapia de reemplazo hormonal en la menopausia: una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. *Perspect Nutr Humana*. 2011;13:73-91.

una alternativa en la terapia coadyuvante del tratamiento del cáncer de mama y de próstata, y en la reducción de síntomas durante la menopausia.

Palabras clave: linaza, enfermedades crónicas-prevención y control, terapia de reemplazo hormonal, lípidos, hiperlipidemias, menopausia, neoplasias de la mama-prevención y control, metanálisis, ensayo clínico controlado aleatorio.

Effect of flaxseed consumption on lipid profile, the control of cancer and hormone replacement therapy in menopause: a systematic review of randomized controlled trials

Abstract

Objective: To evaluate the effects of flaxseed consumption in changing the lipid profile, cancer control and hormone replacement therapy at menopause and andropause in individuals of all ages. **Materials and methods:** We conducted a systematic review of randomized controlled trials that examined the effects of flaxseed consumption on body weight reduction, change in blood lipid levels, cancer control and menopausal symptoms. We used Pub-Med, Lilacs, the libraries of PAHO and WHO, and clinical trials published in Cochrane between January 1, 2000 and June 30, 2010. The articles that met the inclusion criteria were assessed for methodological quality. **Results:** We included 49 articles. Studies reported that flaxseed consumption generates small changes in blood lipid concentrations, improvement in menopausal symptoms, promotes the reduction of tumor proliferation rates and increased apoptosis in breast and prostate cancer. **Conclusions:** The results are not yet sufficient to recommend the use of flaxseed for the control of hypercholesterolemia in patients with dyslipidemia. The evidence favors flaxseed as an alternative adjuvant therapy for breast and prostate cancer treatment, and reduction of menopause symptoms.

Key words: flaxseed, lipid, chronic disease –prevention and control, hormone replacement therapy, hyperlipidemias, menopause, breast neoplasms-prevention and control, meta-analysis, randomized controlled trial.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas como las cardiovasculares y el cáncer son las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo (1). Las prácticas alimentarias saludables desempeñan una función fundamental en la prevención de dichas enfermedades. En la actualidad existe un interés creciente y un aumento en el número de ensayos clínicos aleatorizados que muestran los efectos cardioprotectores y preventivos del cáncer, con la utilización de varios alimentos y semillas, tales como: nueces, pescado, proteína de soya y alimentos fuentes de isoflavones

(2-4). Entre las semillas la más destacada es la linaza (*Linum usitatissimum*), debido a que contiene grandes cantidades de aceites poliinsaturados, particularmente el ácido alfa-linolénico (omega-3) y el ácido linoléico, (omega-6) (5-7), proteína de origen vegetal, flavonoides y compuestos relacionados, los cuales poseen actividades hormonales y efectos antioxidantes (5,8-10). Adicionalmente la linaza contiene gomas y mucílagos, que son un tipo de fibra dietética soluble (6,10) que contribuye a disminuir los niveles de colesterol en la sangre por un aumento en la captación y excreción de ácidos biliares, por lo que se ha considerado que presenta un efecto

hipocolesterolemiante (6,10-11). Se conoce que la linaza es fuente importante de diglicosido de secoisolariciresinol y matairesinol que son los precursores de dos importantes lignanos en los mamíferos, los cuales son: enterodiol y enterolactona. Estos compuestos se comportan como fitoestrógenos, es decir, compuestos que asemejan estructuralmente a los estrógenos endógenos pudiendo actuar como hormonas sexuales femeninas por lo que han mostrado efectos y aplicaciones en este campo.

En promedio, la linaza más comercializada (de color café) contiene 41% de grasa, 20% de proteína, 28% de fibra dietética total, 7,7% de humedad y 3,4% de ceniza; esta composición puede variar dependiendo de la genética, el medio ambiente y el procesamiento de la semilla (6).

Muchas mujeres en el mundo acuden a tratamientos no convencionales para disminuir la sintomatología generada en el período de la menopausia (12). Algunos estudios han evidenciado la utilización de la linaza como terapia de reemplazo hormonal para regular el metabolismo óseo y disminuir los efectos ocasionados por la ausencia de las hormonas, sin los efectos adversos generados por la terapia convencional (13-14). Existen estudios en animales que han relacionado el consumo de linaza con una disminución del riesgo de cáncer de mama (15-16) y con reducción en la capacidad invasiva y metastásica de este tipo de tumores (17-19).

Otro efecto que ha sido atribuido a la linaza es la reducción del peso corporal; sin embargo no se dispone de evidencia científica que respalde dicho resultado. El consumo de esta semilla puede ser producto de creencias populares, como lo ha evidenciado el estudio realizado por Amariles y colaboradores (20).

Los hallazgos de algunos estudios clínicos en los cuales se ha utilizado la linaza y sus derivados son inconsistentes, probablemente debido a tamaños

de muestra pequeños, duración del seguimiento insuficiente, variación en los diseños de estudio y diversidad de los productos utilizados. Una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados realizados, y que han sido publicados, podría contribuir a reunir evidencia científica sobre este tema y aportar elementos para la toma de decisiones sobre el uso de esta semilla en el tratamiento de diversas patologías como las dislipidemias y el cáncer. La presente revisión intentó responder a la pregunta sobre cuál es el efecto del consumo de linaza en la reducción del peso corporal, las modificaciones en el colesterol, los triglicéridos y las lipoproteínas de baja (LDL) y alta densidad (HDL), su utilización en el control del cáncer y como terapia de reemplazo hormonal en mujeres y hombres de cualquier edad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos con asignación aleatoria que examinaron los efectos del consumo de linaza (en cualquiera de sus presentaciones: linaza molida, aceite de linaza o semilla entera de linaza) sobre la reducción del peso corporal, el perfil lipídico, el control del cáncer y el control de síntomas en la menopausia.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el efecto del consumo de linaza sobre la reducción del peso corporal, el perfil lipídico, el cáncer, y el control de síntomas en la menopausia; intervenciones en las que se usó linaza en cualquiera de sus presentaciones (linaza molida, aceite de linaza o semilla entera de linaza), ensayos clínicos que fueron publicados en idioma español, inglés y portugués, realizados en hombres y mujeres de cualquier edad. Los resultados primarios fueron reducción del peso corporal, disminución del

colesterol total, triglicéridos y LDL, y aumento de las HDL, disminución de los índices de proliferación, de metástasis y aumento de la apoptosis del cáncer de mama y próstata, control de síntomas menopáusicos, aumento de hormonas sexuales, reducción de los índices de resorción ósea y aumento de fijación del calcio. Resultados secundarios: efectos antiinflamatorios, aumento de las hormonas sexuales en las mujeres premenopáusicas, hidratación de la piel y control de la inmunidad.

Se excluyeron todos los artículos que posterior a la revisión de calidad no cumplieron con estos parámetros.

Estrategia de búsqueda de publicaciones

Dos investigadores buscaron independientemente en las siguientes bases de datos: PubMed-Medline, Lilacs, OPS, OMS y la biblioteca de ensayos clínicos de Cochrane (Library Cochrane RTC), reportes de artículos de ensayos clínicos aleatorios en idioma inglés, español y portugués, publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de junio de 2010. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: linaza, obesidad, riesgo cardiovascular, menopausia, lipoproteína de baja densidad, perfil lipídico, mujer postmenopáusica, densidad mineral ósea, aceite de linaza, alimento funcional, reducción de peso corporal, hiperlipidemia, lignanos de linaza, usos terapéuticos, hipercolesterolemia y cáncer. Se combinó cada uno con linaza, y entre ellos, logrando dos y tres combinaciones de términos para facilitar la búsqueda (ver tablas 1 y 2).

De acuerdo con los resultados arrojados en cada una de las búsquedas, se registró el número de artículos que contenían los criterios de selección para esta etapa: título, año de publicación e idioma; otros dos investigadores hicieron un primer filtro de selección, basado en los títulos, los resúmenes y el texto completo, utilizando un formato con los criterios de inclusión y exclusión. Si se presentaban

diferencias entre los investigadores se discutía entre ellos y por consenso se definía la decisión de incluir o rechazar el artículo. Se imprimieron los documentos seleccionados y se clasificaron de acuerdo con la base de datos de donde se obtuvieron; se asignó un código con el fin de identificar rápidamente el artículo en los procesos de análisis, al igual que los términos con que fueron encontrados.

Extracción de datos y medición de calidad

Dos revisores independientemente extrajeron los datos referentes a las características del estudio que incluía: autores, año de publicación, tamaño de la muestra, asignación aleatoria, secuencia de aleatorización, dosis y tipo de intervención, tratamiento, existencia de grupo control, duración del estudio, cegamiento e información de los participantes, tal como sexo, estado de salud, perfil lipídico y en las mujeres el estado de menopausia. Con estos datos cada uno de los investigadores tabuló la información para ser analizada. La calidad de cada uno de los estudios fue evaluada independientemente utilizando un protocolo de preguntas específicas según la lista para evaluación de informes de ensayos clínicos elaborada por Altman (21), traducida y adaptada por Bobenrieth (22). El protocolo incluyó treinta preguntas sobre aspectos relacionados con el diseño y conducción del estudio, el análisis y la prestación de los resultados y una evaluación global (ver anexo). Entre las preguntas específicas de los aspectos evaluados se consideraron las relacionadas con la descripción del cálculo del tamaño de muestra teniendo en cuenta el poder estadístico, aleatorización, secuencia de aleatorización y descripción del método usado para la misma, cegamiento, mecanismo de asignación al tratamiento para eliminar sesgos, tiempo de seguimiento, manejo de las pérdidas, grado potencial de ceguera, resultados primarios y secundarios y efectos adversos. Los estudios que reportaron un cálculo de tamaño de muestra basado en consideraciones de poder

Tabla 1. Descriptores y términos de búsqueda para la revisión sistemática según base de datos

Código	Término de búsqueda	Term search	Pub-med Medline	Lilacs	OPS,	OMS	Cochrane (Library Cochrane RTC)
1.	Linaza	Flaxseed, <i>Linum usitatissimum</i>	1	1	1	1	1
2.	Obesidad	Obesity	1 y 2	1 y 2	1 y 2	1 y 2	1 y 2
3.	Riesgo cardiovascular	Cardiovascular risk	1 y 3	1 y 3	1 y 3	1 y 3	1 y 3
4.	Menopausia	Menopause	1 y 4	1 y 4	1 y 4	1 y 4	1 y 4
5.	Lipoproteína de baja densidad	Low-density lipoprotein	1 y 5	1 y 5	1 y 5	1 y 5	1 y 5
6.	Perfil lipídico	Lipid profile	1 y 6	1 y 6	1 y 6	1 y 6	1 y 6
7.	Mujer postmenopáusica	Postmenopausal women	1 y 7	1 y 7	1 y 7	1 y 7	1 y 7
8.	Densidad mineral ósea	Bone mineral density	1 y 8	1 y 8	1 y 8	1 y 8	1 y 8
9.	Cáncer	Cáncer	1 y 9	1 y 9	1 y 9	1 y 9	1 y 9
10.	Aceite de linaza	Oil flaxseed	1 y 14	1 y 14	1 y 14	1 y 14	1 y 14
11.	Alimento funcional	Functional food	1 y 11	1 y 11	1 y 11	1 y 11	1 y 11
12.	Reducción de peso corporal	Body-weight reduction	1 y 2 con 12	1 y 2 con 12	1 y 2 con 12	1 y 2 con 12	1 y 2 con 12
13.	Hiperlipidemia	Hyperlipidemia	1 y 3 con 6	1 y 3 con 6	1 y 3 con 6	1 y 3 con 6	1 y 3 con 6
14.	Lignanos de linaza	Flaxseed lignan	1 y 4 con 7	1 y 4 con 7	1 y 4 con 7	1 y 4 con 7	1 y 4 con 7
15.	Usos terapéuticos	Therapeutics uses	1 y 15	1 y 15	1 y 15	1 y 15	1 y 15
16.	Hipercolesterolemia	Hypercholesterolemia	1 y 2 con 13	1 y 2 con 13	1 y 2 con 13	1 y 2 con 13	1 y 2 con 13

Tabla 2. Descriptores y términos de búsqueda para la revisión sistemática

Término de búsqueda	Term search	Sin límites	Con límites	Incluidos	Excluidos
Obesidad	Obesity	23	4	0	4
Riesgo cardiovascular	Cardiovascular risk	49	14	0	14
Menopausia	Menopause	59	21	12	9
Perfil lipídico	Lipid profile	156	23	18	5
	Body-weight reduction	21	2	0	2
Reducción de peso corporal	Weight loss	14	1	0	1
Usos terapéuticos	Therapeutics uses	37	15	15	0
Cáncer	Cancer	185	9	4	5
Total artículos		544	89	49	40

estadístico, aleatorización y un mecanismo de aleatorización computacional, un status de doble ciego, que caracterizaban claramente los resultados primarios y secundarios, presentaron unas pérdidas durante el seguimiento menores a 10% y realizaron una descripción detallada de los efectos adversos, fueron calificados como de alta calidad. Si no contenían la descripción del proceso de aleatorización o la manera como se realizó el cegamiento, pero cumplían con los otros criterios se consideraron de calidad intermedia y el resto de artículos se les clasificó de baja calidad. Se recolectó información en los ensayos acerca de los efectos adversos. Si se presentaron discrepancias entre los dos evaluadores se reunían y se discutía hasta llegar a un consenso.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda combinada permitió identificar un total de 544 artículos, de los cuales se excluyeron 455 por tratarse de revisiones de tema y otro tipo de estudios distintos a ensayos clínicos aleatorizados. Se dispusieron para el análisis 49 artículos que cumplieron los criterios de inclusión (figura 1, tabla 2).

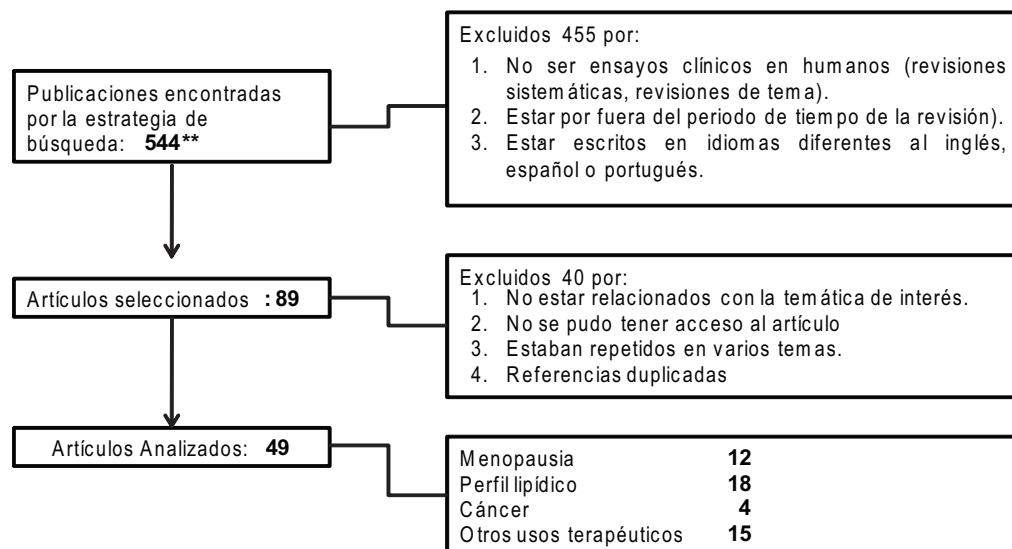
Efecto del consumo de linaza en el perfil lipídico

Descripción de los artículos revisados sobre el efecto del consumo de linaza en el perfil lipídico

Se revisaron en total 18 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. Estos reportaron entre sus objetivos la medición del efecto de la ingesta de linaza en sus diferentes presentaciones (aceite de linaza, linaza molida y semillas) sobre el perfil lipídico (9,23-37) (colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja, media, intermedia y alta densidad), adicionalmente evaluaron cambios en los niveles séricos de glucosa en ayunas, insulina (2,23-25), adiponéctina (24,26), ácidos grasos poliinsaturados (27-32,36,38,39), enterolactona (39), marcadores inflamatorios (23,28,33), el tamaño de las partículas de lipoproteínas (9,34-36), cambios en el peso corporal (30,36) y resistencia a la insulina (37).

En relación con la población de estudio, en siete de los artículos evaluados los participantes fueron sujetos sanos sin enfermedades crónicas (9,23,27-29,33,39), en dos estudios se evaluaron pacientes con sobrepeso sin ningún otro tipo de patología (24,35), uno evaluó personas que tenían sobrepeso

Figura 1. Diagrama del proceso de búsqueda y número de artículos encontrados, incluidos y excluidos



**Datos sin depurar para referencias duplicadas

y además dislipidemia (34), tres estudios incluyeron sujetos con dislipidemias sin enfermedades concomitantes (25-26,32), otra investigación reclutó mujeres posmenopáusicas sanas (36) y otro postmenopáusicas con hipercolesterolemia (37), uno investigó a personas con diabetes e hipercolesterolemia (40) y otro evaluó personas sanas pero con fenotipo de lipoproteínas aterogénicas (31) y, por último, un estudio valoró a pacientes con síndrome metabólico (30).

El tratamiento suministrado en los diferentes ensayos incluyó la ingesta de aceite de linaza en 11 de ellos (9,23-24,28,31-35,40-41); en tres estudios se aportó linaza molida más aceite (27,36,39), en uno se suministró linaza molida más harina de trigo (37), en otro se administraron las tres presentaciones de linaza, es decir, aceite, grano entero y linaza molida (29) y solo en uno se suministró alimentos de origen animal provenientes de animales que fueron alimentados con altas cantidades de linaza (30). Algunos estudios compararon el consumo de aceite

de linaza contra diferentes tipos de aceites como: aceite de cáñamo (23,28), cártamo (41), pescado y girasol (28,31), de oliva (9,32) y placebo (40); otras investigaciones compararon la combinación del consumo de aceite de linaza más linaza molida contra una dieta normal (39): una comparó la linaza molida contra aceite de linaza (27), otra, confrontó linaza molida contra harina de trigo como grupo control (37), otra contrastó una dieta baja en carbohidratos, cetogénica suplementada con aceite de linaza contra una dieta baja en grasa y calorías pero sin suplementación (34); por otro lado un ensayo comparó las tres formas de presentación de la linaza (29), otro comparó la suplementación con aceite de linaza sin cambios en la dieta habitual contra un grupo que no tuvo cambios en su dieta (24). Uno de los ensayos comparó dos dietas: una con aportes de grasa proveniente de aceite de oliva y la otra compuesta por una combinación de aceite de linaza, triglicéridos de cadena media y fitoesteroles (35) y, por último, en una investigación se confrontó un grupo que consumió alimentos de origen animal provenientes

Efecto del consumo de linaza: revisión sistemática

de animales que fueron alimentados con altas cantidades de linaza contra un grupo control (30). En los estudios antes mencionados la cantidad de aceite de linaza consumida osciló entre 2 y 6 g por día y la forma de linaza molida fue suministrada en dosis de 30 a 100 g. La duración del tratamiento fue de cuatro (23,27,35,39), ocho (24-25), diez (37), doce (28-29,31-33,40-41), veinticuatro (34), y veintiséis semanas (9); tres (30) y doce meses(36).

Resultados del efecto del consumo de linaza sobre en el perfil lipídico

Con relación a los cambios en la concentración de los lípidos sanguíneos, los estudios de Dodin (36), Schwab (23) y St-Onge (35) reportaron una disminución significativa en el colesterol total y los triglicéridos, los demás estudios no reportaron cambios significativos en estos parámetros; en lo que respecta a las lipoproteínas de baja densidad los estudios de Westman (34), Dodin (36), St-Onge (35), Bloedon (37) y Wilkinson (31) mostraron una disminución que varió entre 13,9 y 42,0% respectivamente. Se presentaron aumentos significativos en los niveles de ácido alfa-linolénico en los estudios de Schwab (23), Patenaude (27), Kaul (28), Austria (29), Legrand (30), Wilkinson (31), Harper (32), Dodin (36), Bloedon (37) y Tarpila (39). Del ácido graso Eicosapentaenoico (EPA) en los artículos revisados de Patenaude (27), Legrand (30), Wilkinson (31) Harper (32), Barceló-Coblijn (33) y Tarpila (39). Solo en el estudio de Westman (34) se reportó un aumento significativo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL); mientras que Bloedon y colaboradores (37) demostraron una disminución de esta lipoproteína. En otro estudio se observó una reducción en la adiponéctina (24). Tarpila (39) y Pan (40) encontraron incremento de la enterolactona y mejoría del control glicémico medido por medio de la hemoglobina glicosilada. Por otro lado Bloedon y colaboradores (37) reportaron una disminución de la resistencia a la insulina. En ninguna de las inves-

tigaciones se evidenciaron cambios significativos en los niveles séricos de glucosa en ayunas e insulina (23-24,40) y marcadores inflamatorios (23,28). De aquellos estudios que evaluaron cambios en el peso corporal, solo uno de ellos reportó modificaciones en este parámetro (36), los otros no reportaron dicho cambio (30,33).

Calidad metodológica de los estudios revisados sobre el efecto del consumo de linaza en el perfil lipídico

El diseño metodológico de los ensayos clínicos revisados que evaluaron el efecto del consumo de linaza en el perfil lipídico fue muy variable, se identificaron tres estudios con alta calidad en el diseño metodológico, es decir, que cumplían con todas las características de un RTC (32,37,40), según el protocolo de criterios de evaluación utilizado. Seis artículos carecían de información sobre el mecanismo de aleatorización, cegamiento y cálculo del tamaño de muestra (27,30-31,33-34,39). En los demás estudios se evidenciaron falencias en su diseño, por ejemplo, la no determinación del poder estadístico, la inadecuada medición de resultados primarios, la no utilización de estrategia de cegamiento y la omisión de información sobre el control de sesgos (23-24,28-29,35,41).

Efecto del consumo de linaza en el control de la menopausia

Descripción de los artículos revisados sobre el efecto del consumo de linaza en el control de la menopausia

Se revisaron en total 12 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. Los ensayos clínicos revisados pretendían medir el efecto de la ingesta de linaza en: el perfil lipídico (12,42-45), la respuesta mental al estrés, la presión arterial, el gasto cardiaco, la resistencia vascular periférica, el cortisol plasmático (13), la función endotelial (46), la concentración

de hormonas endógenas y proteínas de unión de hormonas sexuales (44,47-48), el metabolismo de los estrógenos, marcadores de metabolismo óseo (14,42), marcadores inflamatorios (49), peso corporal (44) y la calidad de vida y la frecuencia de fogajes (50), en mujeres en periodo menopáusico o posmenopáusico; nueve de los estudios fueron realizados con mujeres sanas (14,42,44-50), dos con diagnóstico de hipercolesterolemia (12,43) y uno en mujeres con historia de enfermedad cardiovascular (13).

El tratamiento suministrado en todos los ensayos revisados incluyó la ingesta de linaza molida (12-14,42-50). Un estudio comparó el consumo de linaza molida contra terapia de reemplazo hormonal con estrógenos equino conjugados (12), otro comparó tres diferentes cepas de linaza molida, entre sí (13), dos estudios confrontaron tres grupos de tratamiento uno con dieta habitual, otro con dieta más consumo de 5 g de linaza y el tercero con dieta más 10 g diarios de linaza molida (47-48), dos investigaciones compararon el consumo de linaza molida, harina de soya y harina de trigo como placebo (14,50). En tres estudios se compararon *muffins* que contenían linaza molida versus *muffins* sin este alimento (45-46,49) y, por último, tres investigaciones compararon la linaza molida contra harina de trigo (42-44).

En los estudios mencionados la cantidad de linaza molida ofrecida durante la intervención osciló entre 5 y 40 g por día, la duración del tratamiento fue de seis (45-46,49), siete (47-48), ocho (12), doce (13,42-43) y dieciséis semanas (14,50); y en un solo estudio la duración de la intervención fue de 12 meses (44).

Resultados del efecto del consumo de linaza en el control de la menopausia

En los ensayos clínicos en que se pretendía medir el efecto de la ingesta de linaza sobre el perfil lipídico en mujeres posmenopáusicas se evidenció que el consumo de linaza molida generó una disminución

en el colesterol total (42-44), en las lipoproteínas de alta densidad (42-43), triglicéridos y apoproteínas A1 y B100 (42) y en dos estudios no se presentaron cambios en los lípidos séricos (12,45). Con respecto a la excreción de fitoestrógenos urinarios, comprendidos por enterodiol, enterolactona y lignáneos totales, algunos estudios reportaron un aumento en su excreción (14,44-45,47-48). En relación con los metabolitos de los estrógenos un estudio mostró una reducción en la concentración sérica de 17-estradiol y de sulfato de estrona (47), mientras que otro estudio reveló que el consumo de linaza no afectó los metabolitos de los estrógenos (14).

Con respecto al índice de masa corporal solo un estudio demostró una reducción en el peso y el índice de masa corporal (44); la mayoría de los estudios que evaluaron este resultado no mostraron cambios (43,45,47,49,50). En los estudios en los cuales se determinó el efecto de la linaza sobre los síntomas de la menopausia se observó que en uno se disminuyeron estos síntomas (de acuerdo con el índice de Kupperman) (12) y en otro se redujo la severidad de los fogajes pero no afectó la calidad de vida (50).

Entre otros resultados evaluados algunos estudios mostraron efectos sobre la reducción de la glucosa (12), de la presión sistólica, de la resistencia vascular periférica, del cortisol plasmático, y de la proteína C reactiva, pero no de otros marcadores inflamatorios (49), además el aumento de fibrinógeno durante el estrés mental (13); por otro lado, se evidenció que el consumo de linaza no afectó los marcadores de resorción y formación de hueso (42) ni la función endotelial (46).

Calidad metodológica de los estudios revisados sobre el efecto del consumo de linaza sobre el control de la menopausia

La calidad metodológica de los estudios que evaluaron la ingesta de linaza en mujeres menopáusicas fue adecuada en cuatro de ellos, los cuales

Efecto del consumo de linaza: revisión sistemática

cumplieron con los criterios de calidad evaluados (44-45,50). Algunos presentaron limitaciones metodológicas como carecer de información sobre el mecanismo de aleatorización, cegamiento, la forma de determinación del tamaño de muestra y el método de enmascaramiento, que podría afectar la validez interna de los resultados de los estudios: (12-14,42-46,48-50). Un estudio se consideró muy pobre en su diseño, con falencias en la aleatorización, cegamiento y medición de resultados (18).

Efecto del consumo de linaza sobre el control del cáncer

Descripción de los artículos revisados sobre el efecto del consumo de linaza sobre el control del cáncer

Se revisaron en total cuatro artículos que cumplieron con los criterios de inclusión que tenían como objetivo principal medir el efecto del consumo de linaza sobre las hormonas sexuales implicadas en el desarrollo de cáncer de seno (51), en la excreción urinaria de lignanos y marcadores biológicos tumorales en pacientes posmenopáusicas con diagnóstico reciente de cáncer de seno (52), además de estudiar el efecto de la suplementación con linaza y el consumo de una dieta restringida en grasa en los biomarcadores de la neoplasia prostática (53-54).

Los participantes de los estudios fueron pacientes con cáncer de próstata previo a la prostatectomía (53-54), mujeres posmenopáusicas con diagnóstico reciente de cáncer de seno (47) y mujeres posmenopáusicas sanas (46). El tratamiento suministrado en los diferentes ensayos incluyó la ingesta de 7,5 a 30,0 g de linaza molida (51-54), durante tres (54), cinco (52-53) y doce semanas (51). El efecto de la ingesta de linaza molida se comparó en dos estudios con la información de la línea de base (51,53), en otro contra placebo (52) y en otro estudio se compararon varios grupos de tratamiento contra placebo, así: un grupo que consumió suplementos

de linaza molida, un grupo con dieta baja en grasa, un grupo una combinación de dieta baja en grasa más linaza molida y otro grupo control que consumió placebo (54).

Resultados del efecto del consumo de linaza sobre el control del cáncer

En el estudio de Sturgeon y colaboradores (51) no se observaron cambios en los niveles séricos de estradiol, estrona y testosterona, solo se evidenciaron diferencias en la reducción de estrona en las mujeres con sobrepeso. Por su parte los resultados de Wahnefried y colaboradores (54) sugieren que el consumo de linaza contribuye con la reducción de las tasas de proliferación tumoral y en el índice Ki-67. De igual manera Wahnefried colaboradores (53) observaron que esta ingesta se asoció con una reducción en el colesterol total, la testosterona total, el índice de andrógenos libres, el índice Ki-67 y las tasas de proliferación tumoral, así mismo con el aumento en el índice apoptótico; estos dos últimos efectos estuvieron asociados con los días de duración de la dieta. En la investigación de Thompson y colaboradores (52) se demostró una reducción del índice Ki-67, disminución de la expresión de c-erB2, aumento de la apoptosis y de la excreción de lignanos urinarios.

Calidad metodológica de los estudios revisados sobre el efecto del consumo de linaza sobre el control del cáncer

Los estudios que evaluaron el efecto de la ingesta de linaza sobre las hormonas sexuales implicadas en el desarrollo de cáncer de seno (51), en la excreción urinaria de lignanos y marcadores biológicos tumorales en pacientes posmenopáusicas con diagnóstico reciente de cáncer de seno (52) y en los biomarcadores de la neoplasia prostática (53-54), cumplieron con los criterios metodológicos evaluados, lo que garantiza su validez interna y externa.

Efecto del consumo de linaza para otros usos terapéuticos

Descripción y resultados de estudios revisados sobre consumo de linaza y otros usos terapéuticos

Se revisaron 15 artículos de ensayos clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales pretendían estudiar diferentes efectos de la ingesta de linaza. En el caso de la investigación de Faintuch (55) se evaluó el posible efecto antiinflamatorio de la administración de linaza en pacientes con obesidad mórbida programados para cirugía bariátrica, a quienes se les suministró 30 g diarios de linaza molida o placebo durante dos semanas. Nelson (24) y Pan (56) midieron este mismo efecto sobre personas obesas sanas y pacientes diabéticos respectivamente. Ambos estudios compararon dos tratamientos, uno con aceite de linaza y otro con placebo durante ocho semanas. Los resultados del estudio de Faintuch y colaboradores demuestran que el grupo de tratamiento con linaza presentó una disminución estadísticamente significativa de los marcadores inflamatorios: proteína C reactiva, amiloide sérico y fibronectina; mientras que la investigación de Pan (56) encontró que en el grupo que recibió linaza no se aumentaron las cifras de PCR, contrario a lo observado en el grupo placebo; por otra parte en el estudio de Nelson (24) no se evidenciaron cambios significativos en los marcadores inflamatorios.

Pinheiro y colaboradores (57) evaluaron la utilización por vía oral del aceite de linaza como tratamiento para la queratoconjuntivitis seca de los pacientes con síndrome de Sjögren, para esto se evaluaron 38 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de artritis reumatoidea o lupus eritematoso sistémico asociados con queratoconjuntivitis seca derivada del síndrome de Sjögren. Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos de tratamiento, el primer grupo recibió 1 g de aceite de linaza, el segundo 2 g y el tercero capsulas como placebo. Se observó que los

pacientes que recibieron linaza disminuyeron significativamente la inflamación conjuntival y los síntomas oculares causados por el síndrome de Sjögren.

Los estudios de Frische y colaboradores (58) y Haggans y colaboradores (59) evaluaron el efecto del uso de linaza en los niveles séricos de las hormonas sexuales, la excreción urinaria de lignanos y el metabolismo de estrógenos en mujeres premenopáusicas. Las participantes fueron asignadas de manera aleatoria a los siguientes grupos de tratamiento: un grupo al que se le suministró 10 g de linaza, otro 28 g de harina de trigo y el tercer grupo una combinación de 10 g de linaza más 28 g de harina de trigo. Los resultados de estos ensayos no demostraron cambios en las hormonas sexuales séricas ni en las globulinas unificadoras de hormonas, pero sí se observó un incremento significativo en la excreción urinaria de lignanos y de metabolitos urinarios de estrógenos.

Tarpila y colaboradores (60) evaluaron la utilización por vía oral de linaza molida para tratar la constipación asociada con el síndrome de colon irritable en 55 pacientes con esta patología. Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento, el primer grupo recibió 24 g de linaza molida y el segundo 30 g de psyllium por tres meses. Se observó que los pacientes que recibieron linaza disminuyeron significativamente los síntomas abdominales y la constipación.

Clark y colaboradores (61) evaluaron el efecto del consumo de linaza molida como agente renoprotector en 23 pacientes con nefritis lúpica. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento, el primer grupo recibió 30 g de linaza molida y el segundo 30 g de placebo por 24 meses. Se observó que en los pacientes que recibieron linaza la alteración de la función renal fue mucho menos acelerada comparada contra el grupo control.

Cornish y colaboradores (62) evaluaron la utilización por vía oral de aceite de linaza sobre el control del

síndrome metabólico y el riesgo de osteoporosis en 100 personas sanas mayores de 50 años. Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento: el primer grupo recibió 543 mg de linaza y el segundo placebo por seis meses. Se observó que las personas que recibieron placebo aumentaron el *score* del síndrome metabólico mientras que las que consumieron linaza no presentaron cambios en este aspecto y, además, disminuyeron su presión arterial sistólica; en los hombres se presentó aumento de los triglicéridos. En los demás parámetros del perfil lipídico, citocinas, índice de masa corporal y hormonas remodeladoras del hueso no se observó ningún cambio.

Metcalf y colaboradores (63) midieron la efectividad de la ingesta de aceite de linaza en la incorporación de ácidos grasos en las membranas de los miocitos en 85 pacientes que serían sometidos a cirugía cardíaca electiva. Los pacientes fueron aleatorizados en seis grupos de tratamiento, los cuales recibieron aceite de linaza, aceite de oliva y aceite de pescado por 21 días, además dos grupos que recibieron aceite de pescado por siete ó 14 días. Se observó que en pacientes que recibieron linaza se aumentó la incorporación de EPA y no de ácido docosahexanoico en la membrana de los miocitos.

De Spirt y colaboradores (64) evaluaron la utilización por vía oral de aceite de linaza en la modulación de la piel en 45 mujeres con piel sensible y seca. Las mujeres fueron aleatorizadas en tres grupos, los cuales recibieron aceite de linaza, aceite de borraja y placebo por 12 semanas. Se observó que en los participantes que recibieron linaza se disminuyó de manera significativa el enrojecimiento de la piel, el flujo de sangre, la pérdida de agua transepidérmica, la aspereza, la descamación de la piel, mientras que la hidratación de esta se aumentó.

Griel y colaboradores (65) evaluaron el efecto del consumo de aceite de linaza en la disminución de

la resorción ósea en 23 personas con sobrepeso y obesidad, quienes fueron aleatorizadas en tres grupos, los cuales recibieron una dieta habitual suplementada con aceite de linaza, con aceite de nuez de castaña y un grupo control con dieta habitual. Se observó que en los pacientes que recibieron linaza se disminuyó de manera significativa los niveles de N-telopeptidos, sustancia indicadora de resorción ósea.

Se revisaron en total tres estudios (66-68) que evaluaron la utilización por vía oral de aceite de linaza en la regulación de la inmunidad. Los participantes en los tres estudios fueron personas sanas. El tratamiento suministrado en estos ensayos incluyó aceite de linaza en una concentración que varió entre 3,5 y 9,5 g, aceite de palma y soya como placebo y aceite de pescado en concentraciones variables.

En el estudio de Thies y colaboradores (66) se encontró que la actividad de las células Natural Killer no presentó cambios con la administración de linaza, solo presentó un leve descenso con la utilización de aceite de pescado, tampoco en los estudios de Kew y colaboradores (67) y Wallace y colaboradores (68) se presentaron cambios en la actividad de los neutrófilos, monocitos, macrófagos y factores inflamatorios con la administración de linaza.

Calidad metodológica de los estudios revisados sobre consumo de linaza y otros usos terapéuticos

La mayoría de los estudios presentaron limitaciones metodológicas como carecer de información sobre el mecanismo de aleatorización, cegamiento, la forma de determinación del tamaño de muestra y el método de enmascaramiento, que podría afectar la validez interna de los resultados; tan solo dos estudios que evaluaron la acción sobre la inmunidad (66-68) cumplieron con todos los criterios de calidad metodológicos evaluados.

Efectos adversos

En general, todas las intervenciones con linaza molida, aceite y semillas de linaza fueron relativamente bien toleradas, los efectos adversos descritos más importantes fueron: la distensión abdominal (29,37,43,52-53) y el aumento de las deposiciones, lo que hace que los programas de suplementación mas allá de 12 semanas tengan poca adherencia (20). Otros estudios encontraron como efectos adversos: boca seca, dispepsia y cambio de la consistencia de las heces, pero en muy poca cantidad (9, 32,50-53).

DISCUSIÓN

Resumen de los hallazgos

Esta revisión incluyó cerca de 3.180 participantes en los ensayos clínicos aleatorizados en los cuales se midió el efecto del consumo de linaza sobre la reducción del peso corporal, el cambio en la concentración de lípidos sanguíneos, el control del cáncer y la menopausia. A pesar del esfuerzo de los investigadores, esta revisión no puede proveer resultados confiables que estimen la efectividad de la linaza en los diferentes usos terapéuticos evaluado, debido al alto potencial de sesgos en los estudios revisados. Estos sesgos se presentan debido al no cumplimiento de los criterios de calidad evaluados en los estudios; solo se encontró un 26,5% del total de investigaciones revisadas que cumplieron con todos los criterios de calidad del diseño metodológico de un ensayo clínico.

Entre los ensayos clínicos que evaluaron el consumo de linaza y su efecto sobre la modificación de las concentraciones de lípidos sanguíneos, solo tres se consideraron de alta calidad metodológica de acuerdo con los criterios utilizados para la presente revisión, estos estudios reportaron un incremento en el ácido alfa-linolénico debido al alto contenido de ácidos grasos polinsaturados de la semilla de

linaza (37) o sus derivados (32,40), así mismo una disminución de las proteínas de baja densidad y en la resistencia a la insulina; este último efecto posiblemente debido a la acción de los lignanos en la regulación de las enzimas limitantes de la gluconeogénesis hepática (69). Sin embargo estos hallazgos no son confirmados por otros estudios, lo que no permite la generalización y concluir sobre el efecto del uso de linaza sobre el perfil lipídico.

En relación con el uso de linaza durante la menopausia, el cual se ha incrementado entre las mujeres para reducir algunos síntomas asociados con este periodo, se pudo evidenciar que en los ensayos realizados con mujeres menopáusicas se produjo una reducción en los niveles séricos de LDL, colesterol total y HDL, además una disminución leve de la presión arterial; este efecto hipocolesterolemizante se podría explicar por la acción de los fitoestrógenos y la fibra soluble contenida en la linaza que producen un aumento en la excreción de ácidos biliares, aumento en la función tiroidea, modificación del metabolismo hepático (70-71) y disminución de la absorción gastrointestinal de colesterol dietario (72). Algunos estudios no han mostrado cambios porque posiblemente el efecto es mayor en personas que ya presentan una dislipidemia durante el periodo de la menopausia, lo que permitiría evaluar mejor un efecto positivo de una terapia con linaza. Los fogajes pueden ser disminuidos por el aporte de fitoestrógenos que tiene la semilla, que pudieran sustituir los estrógenos humanos (50). El pobre efecto de la linaza sobre la densidad mineral ósea pudiera ser debido a que los cambios en la densidad son lentos en el tiempo y se necesitaría un seguimiento muy prolongado para apreciar dichos cambios (44).

En los estudios que evaluaron el uso de linaza en el control del cáncer se evidenció una tendencia marcada a disminuir la proliferación tumoral y a aumentar la apoptosis del cáncer de mama y próstata, los cuales son neoplasias dependientes de hormonas;

Efecto del consumo de linaza: revisión sistemática

este cambio se puede producir por el efecto regulador de la linaza en los niveles hormonales de la esteroides sexuales por el aporte de lignanos (73) y su capacidad de antagonizar en el metabolismo de los estrógenos (14) por la inhibición de la aromatasasa (74); adicionalmente, también se debe a un efecto sobre las membranas celulares y a una regulación de las vías de transducción de señales del oncogén HER2 (75), lo que permitirá pensar a futuro en el uso de la linaza como terapia coadyuvante de los tratamientos de estos dos tipos de cáncer. Sin embargo aún falta más investigación.

Existen múltiples estudios que evalúan otros usos terapéuticos de la linaza pero son pocos los que pasan el tamiz metodológico, por lo que es difícil realizar inferencia frente a otros usos debido a que los estudios existentes, en general, tienen efectos contradictorios o son estudios únicos que requieren más investigación para demostrar su real efecto. Entre los estudios examinados en esta revisión los que evaluaron la acción sobre la inmunidad (66-68) son coherentes en evidenciar que el uso de la linaza no tiene un efecto relevante sobre la inmunidad.

Fortalezas y limitaciones de la revisión

Esta es una de las pocas revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados que evalúa el efecto del consumo de linaza y sus derivados sobre las modificaciones de los lípidos sanguíneos, el control del cáncer y los síntomas de la menopausia. Durante la evaluación de los resultados se observó una gran heterogeneidad en los ensayos en lo que respecta a sus diseños metodológicos y fueron pocos los estudios que se clasificaron por tener una alta calidad metodológica, lo que limita de manera importante la generalización de los resultados. Los estudios al ser comparados muestran grandes diferencias y efectos contradictorios; solo se observa una tendencia clara en lo que respecta a su utilidad en el periodo de la menopausia y su efecto protector en los tipos de

cáncer dependientes de hormonas como son el de mama y el de próstata.

Implicaciones para la práctica

En relación con el uso de la linaza para el control de la dislipidemia la tendencia observada no permite concluir sobre el efecto hipocolesterolemiante de este tipo de productos, y por ello recomendar su uso como terapia alternativa para estos pacientes aún no es posible.

La evidencia sugiere que el consumo de linaza durante la menopausia y posmenopausia se podría considerar como una alternativa terapéutica coadyuvante para el tratamiento sintomático de las mujeres en esta etapa.

En relación con el cáncer aunque fueron pocos los estudios revisados, los resultados derivados sugieren que la linaza podría servir como una terapia coadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama o próstata.

Implicaciones para la investigación

Se requiere avanzar en la investigación y probablemente en la realización de metanálisis, para la medición del efecto del uso de linaza como terapia coadyuvante en el tratamiento del cáncer y de la mujer en etapa menopáusica y, otros usos terapéuticos, en los cuales la tendencia observada es a tener un efecto favorable, pero por tratarse de estudios únicos no se pueden confirmar estos efectos.

Conflicto de interés

No existe conflicto de interés en la presente revisión.

Financiación

El proyecto se realizó con recursos de la Facultad Nacional de Salud Pública de la Universidad de Antioquia.

Referencias

1. WHO. Global burden of disease. Geneva; 2009.[citado febrero 2011]. Disponible en: http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/.
2. Pan A, Yu D, Demark-Wahnefried W, Franco OH, Lin X. Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:288-97.
3. Castro IA, Barroso LP, Sinnecker P. Functional foods for coronary heart disease risk reduction: a meta-analysis using a multivariate approach. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:32-40.
4. Rudkowska I, Jones PJH. Functional foods for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: cholesterol and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5:477-90.
5. Cunnane SC, Ganguli S, Menard C, Liede AC, Hamadeh MJ, Chen Z, et al. High-Linolenic acid flaxseed (*Linum Usitatissimum*): some nutritional properties in humans. *Br J Nutr.* 1993;69:443-53.
6. Bloedon LT, Szapary PO. Flaxseed and cardiovascular risk. *Nutr Rev.* 2004;62:18-27.
7. Bassett CM, Rodriguez-Leyva D, Pierce GN. Experimental and clinical research findings on the cardiovascular benefits of consuming flaxseed. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009;34:965-74.
8. Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, Agarwal S, Rao AV, Rosenberg RS, et al. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:395-402.
9. Harper CR, Edwards MC, Jacobson TA. Flaxseed oil supplementation does not affect plasma lipoprotein concentration or particle size in human subjects. *J Nutr.* 2006 ;136:2844-8.
10. Foster R LJ. How can we optimize the potential benefits of foods with a healthier trait? *Nutr Bull.* 2006;31:247-54.
11. Oomah BD. Flaxseed as a functional food source. *J Sci Food Agric.* 2001;81:889-94.
12. Lemay A, Dodin S, Kadri N, Jacques H, Forest J. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemia menopausal women. *Obstet Gynecol.* 2002;100:495-504.
13. Spence JD, Thornton T, Muir AD, Westcott ND. The effect of flax seed cultivars with differing content of {alpha}-linolenic acid and lignans on responses to mental stress. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:494-501.
14. Brooks JD, Ward WE, Lewis JE, Hilditch J, Nickell L, Wong E, et al. Supplementation with flaxseed alters estrogen metabolism in postmenopausal women to a greater extent than does supplementation with an equal amount of soy. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:318-25.
15. Slavin JL. Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk. *J Am Coll Nutr.* 2000;19:300S-7.
16. Donaldson MS. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J.* 2004;3:1-21.
17. Chen J, Hui E, Ip T, Thompson LU. Dietary flaxseed enhances the inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) in nude mice. *Clin Cancer Res.* 2004;10:7703-11.
18. Chen J, Stavro PM, Thompson LU. Dietary flaxseed inhibits human breast cancer growth and metastasis and down regulates expression of insulin-like growth factor and epidermal growth factor receptor. *Nutr Cancer.* 2002;43:187-92.
19. Dabrosin C, Chen J, Wang L, Thompson LU. Flaxseed inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts. *Cancer Lett.* 2002;185:31-7.
20. Amariles P, González LI, Giraldo NA. Prevalence of self-treatment with complementary products and therapies for weight loss: A randomized, cross-sectional study in overweight and obese patients in Colombia. *Curr Therap Res.* 2006 ;67:66-78.

Efecto del consumo de linaza: revisión sistemática

21. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall/CRC; 1991.
22. Bobenrieth MA. El artículo científico original. Estructura, estilo y lectura crítica. Andalucía: Escuela Andaluza de Salud Pública; 1994.
23. Schwab US, Callaway JC, Erkkilä AT, Gynther J, Uusitupa MJ, Järvinen T. Effects of hempseed and flaxseed oils on the profile of serum lipids, serum total and lipoprotein lipid concentrations and haemostatic factors. *Eur J Nutr.* 2006;45:470-7.
24. Nelson TL, Stevens JR, Hickey MS. Adiponectin levels are reduced, independent of polymorphisms in the adiponectin gene, after supplementation with alpha-linolenic acid among healthy adults. *Metab Clin Exp.* 2007;56:1209-15.
25. Zhang W, Wang X, Liu Y, Tian H, Flickinger B, Empie MW, et al. Dietary flaxseed lignan extract lowers plasma cholesterol and glucose concentrations in hypercholesterolaemic subjects. *Br J Nutr.* 2008;99:1301-9.
26. Paschos GK, Magkos F, Panagiotakos DB, Votteas V, Zampelas A. Dietary supplementation with flaxseed oil lowers blood pressure in dyslipidaemic patients. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:1201-6.
27. Patenaude A, Rodríguez Leyva D, Edel AL, Dibrov E, Dupasquier CMC, Austria JA, et al. Bioavailability of alpha-linolenic acid from flaxseed diets as a function of the age of the subject. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:1123-9.
28. Kaul N, Kreml R, Austria JA, Richard MN, Edel AL, Dibrov E, et al. A comparison of fish oil, flaxseed oil and hempseed oil supplementation on selected parameters of cardiovascular health in healthy volunteers. *J Am Coll Nutr.* 2008;27:51-8.
29. Austria JA, Richard MN, Chahine MN, Edel AL, Malcolmson LJ, Dupasquier CMC, et al. Bioavailability of alpha-linolenic acid in subjects after ingestion of three different forms of flaxseed. *J Am Coll Nutr.* 2008;27:214-21.
30. Legrand P, Schmitt B, Mourot J, Catheline D, Chesneau G, Mireaux M, et al. The consumption of food products from linseed-fed animals maintains erythrocyte omega-3 fatty acids in obese humans. *Lipids.* 2010;45:11-9.
31. Wilkinson P, Leach C, Ah-Sing EE, Hussain N, Miller GJ, Millward DJ, et al. Influence of alpha-linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Atherosclerosis.* 2005;181:115-24.
32. Harper CR, Edwards MJ, DeFilippis AP, Jacobson TA. Flaxseed oil increases the plasma concentrations of cardioprotective (n-3) fatty acids in humans. *J Nutr.* 2006;136:83-7.
33. Barceló-Coblijn G, Murphy EJ, Othman R, Moghadasian MH, Kashour T, Friel JK. Flaxseed oil and fish-oil capsule consumption alters human red blood cell n-3 fatty acid composition: a multiple-dosing trial comparing 2 sources of n-3 fatty acid. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:801-9.
34. Westman EC, Yancy WS, Olsen MK, Dudley T, Guyton JR. Effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet program compared to a low-fat diet on fasting lipoprotein subclasses. *Int J Cardiol.* 2006;110:212-6.
35. St-Onge M, Lamarche B, Mauger J, Jones PJH. Consumption of a functional oil rich in phytosterols and medium-chain triglyceride oil improves plasma lipid profiles in men. *J Nutr.* 2003;133:1815-20.
36. Dodin S, Cunnane SC, Mâsse B, Lemay A, Jacques H, Asselin G, et al. Flaxseed on cardiovascular disease markers in healthy menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2008;24:23-30.
37. Bloedon LT, Balikai S, Chittams J, Cunnane SC, Berlin JA, Rader DJ, et al. Flaxseed and cardiovascular risk factors: results from a double blind, randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr.* 2008;27:65-74.
38. Barceló-Coblijn G, Murphy EJ, Othman R, Moghadasian MH, Kashour T, Friel JK. Flaxseed oil and fish-oil capsule consumption alters human red blood cell n-3 fatty acid composition: a multiple-dosing trial comparing 2 sources of n-3 fatty acid. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:801-9.
39. Tarpila S, Aro A, Salminen I, Tarpila A, Kleemola P, Akkila J, et al. The effect of flaxseed supplementation in processed foods on serum fatty acids and enterolactone. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:157-65.
40. Pan A, Sun J, Chen Y, Ye X, Li H, Yu Z, et al. Effects of a flaxseed-derived lignan supplement in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, cross-over trial. *PLoS ONE.* 2007;2:e1148.

41. Paschos GK, Zampelas A, Panagiotakos DB, Katsiogiannis S, Griffin BA, Votteas V, et al. Effects of flaxseed oil supplementation on plasma adiponectin levels in dyslipidemic men. *Eur J Nutr.* 2007;46:315-20.
42. Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ, Khalil DA, Juma S, Daggy BP, et al. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1527-32.
43. Patade A, Devareddy L, Lucas EA, Korlagunta K, Daggy BP, Arjmandi BH. Flaxseed reduces total and LDL cholesterol concentrations in Native American postmenopausal women. *J Womens Health.* 2008;17:355-66.
44. Dodin S, Lemay A, Jacques H, Légaré F, Forest J, Mâsse B. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1390-7.
45. Hallund J, Ravn-Haren G, Bügel S, Tholstrup T, Tetens I. A lignan complex isolated from flaxseed does not affect plasma lipid concentrations or antioxidant capacity in healthy postmenopausal women. *J Nutr.* 2006;136:112-6.
46. Hallund J, Tetens I, Bügel S, Tholstrup T, Ferrari M, Teerlink T, et al. Daily consumption for six weeks of a lignan complex isolated from flaxseed does not affect endothelial function in healthy postmenopausal women. *J Nutr.* 2006;136:2314-8.
47. Hutchins AM, Martini MC, Olson BA, Thomas W, Slavin JL. Flaxseed consumption influences endogenous hormone concentrations in postmenopausal women. *Nutr Cancer.* 2001;39:58-65.
48. Hutchins AM, Martini MC, Olson BA, Thomas W, Slavin JL. Flaxseed influences urinary lignan excretion in a dose-dependent manner in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:1113-8.
49. Hallund J, Tetens I, Bügel S, Tholstrup T, Bruun JM. The effect of a lignan complex isolated from flaxseed on inflammation markers in healthy postmenopausal women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18:497-502.
50. Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause.* 2006;13:631-42.
51. Sturgeon SR, Heersink JL, Volpe SL, Bertone-Johnson ER, Puleo E, Stanczyk FZ, et al. Effect of dietary flaxseed on serum levels of estrogens and androgens in postmenopausal women. *Nutr Cancer.* 2008;60:612-8.
52. Thompson LU, Chen JM, Li T, Strasser-Weippl K, Goss PE. Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:3828-35.
53. Demark-Wahnefried W, Price DT, Polascik TJ, Robertson CN, Anderson EE, Paulson DF, et al. Pilot study of dietary fat restriction and flaxseed supplementation in men with prostate cancer before surgery: exploring the effects on hormonal levels, prostate-specific antigen, and histopathologic features. *Urology.* 2001;58:47-52.
54. Demark-Wahnefried W, Polascik TJ, George SL, Switzer BR, Madden JF, Ruffin MT, et al. Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:3577-87.
55. Faintuch J, Horie LM, Barbeiro HV, Barbeiro DF, Soriano FG, Ishida RK, et al. Systemic inflammation in morbidly obese subjects: response to oral supplementation with alpha-linolenic acid. *Obes Surg.* 2007;17:341-7.
56. Pan A, Demark-Wahnefried W, Ye X, Yu Z, Li H, Qi Q, et al. Effects of a flaxseed-derived lignan supplement on C-reactive protein, IL-6 and retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr.* 2009;101:1145-9.
57. Pinheiro Jr MN, Santos PMD, Santos RCRD, Barros JDN, Passos LF, Cardoso Neto J. Uso oral do óleo de linhaça (*Linum usitatissimum*) no tratamento do olho seco de pacientes portadores da síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70: 649-55.
58. Frische EJ, Hutchins AM, Martini MC, Thomas W, Slavin JL. Effect of flaxseed and wheat bran on serum hormones and lignan excretion in premenopausal women. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:550-4.
59. Haggans CJ, Travelli EJ, Thomas W, Martini MC, Slavin JL. The effect of flaxseed and wheat bran consumption on urinary estrogen metabolites in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:719-25.

Efecto del consumo de linaza: revisión sistemática

60. Tarpila C, Tarpila A, Gröhn P, Silvennoinen T, Lindberg L. Efficacy of ground flaxseed on constipation in patients with irritable bowel syndrome. *Nutr Genom Funct Foods*. 2003;1:1-8.
61. Clark WF, Kortas C, Heidenheim AP, Garland J, Spanner E, Parbtani A. Flaxseed in lupus nephritis: a two-year nonplacebo-controlled crossover study. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:143-8.
62. Cornish SM, Chilibeck PD, Paus-Jennsen L, Biem HJ, Khozani T, Senanayake V, et al. A randomized controlled trial of the effects of flaxseed lignan complex on metabolic syndrome composite score and bone mineral in older adults. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009;34:89-98.
63. Metcalf RG, James MJ, Gibson RA, Edwards JR, Stubberfield J, Stuklis R, et al. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1222-8.
64. De Spirt S, Stahl W, Tronnier H, Sies H, Bejot M, Maurette J, et al. Intervention with flaxseed and borage oil supplements modulates skin condition in women. *Br J Nutr*. 2009;101:440-5.
65. Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF, Zhao G, West SG, Corwin RL. An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. *Nutr J*. 2007;6:2.
66. Thies F, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid, but not with other long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged >55 y. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:539-48.
67. Kew S, Banerjee T, Minihane AM, Finnegan YE, Muggli R, Albers R, et al. Lack of effect of foods enriched with plant- or marine-derived n-3 fatty acids on human immune function. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1287-95.
68. Wallace FA, Miles EA, Calder PC. Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects. *Br J Nutr*. 2003;89:679-89.
69. Prasad K. Suppression of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression by secoisolariciresinol diglucoside (SDG), a new antidiabetic agent. *Intern J Angiol*. 2002;11:107-9.
70. Wroblewski Lissin L, Cooke JP. Phytoestrogens and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1403-10.
71. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:30-42.
72. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, Von-Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med*. 2000;342:1392-8.
73. Ziegler RG. Phytoestrogens and breast cancer. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:183-4.
74. Wang C, Mäkelä T, Hase T, Adlercreutz H, Kurzer MS. Lignans and flavonoids inhibit aromatase enzyme in human preadipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994;50:205-12.
75. Osman I, Mikhail M, Shuch B, Clute M, Cheli CD, Ghani F, et al. Serum levels of shed her2/neu protein in men with prostate cancer correlate with disease progression. *J Urol*. 2005;174:2174-7.

Anexo. Lista de criterios de evaluación de los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática

#	Lista de evaluación	Sí	Dudoso	No
Diseño del estudio				
1	¿Se describe suficientemente el objetivo del ensayo?			
2	¿Se describe suficientemente el diseño del estudio?			
3	¿Hay afirmaciones satisfactorias de los criterios diagnósticos para inclusión en el ensayo?			
4	¿Se describe claramente la fuente de los sujetos?			
5	¿Se definen bien los tratamientos?			
6	¿Se estudian convenientemente los grupos de tratamiento?			
7	¿Se utiliza asignación aleatoria al tratamiento?			
8	¿Se describe el método de aleatorización (ejemplo tablas de números aleatorios)?			
9	¿Se describe el mecanismo de asignación al tratamiento (ejemplo sobre sellado)?			
10	¿Se diseña el mecanismo de asignación al tratamiento para eliminar sesgos?			
11	¿Hay un retraso aceptablemente corto desde el momento de la asignación hasta el inicio del tratamiento?			
12	¿Se utiliza el grado potencial de "ceguera" durante el ensayo?			
13	¿Hay una afirmación satisfactoria de criterios para medidas de impacto?			
14	¿Son adecuadas las medidas de impacto?			
15	¿Hay una descripción de un cálculo del tamaño de muestra basado en consideraciones de poder estadístico?			
16	¿Se especifica el seguimiento de la duración del tratamiento?			
17	¿Es aceptable el diseño del estudio?			
Conducción del estudio				
18	¿Se hace seguimiento a una alta proporción de sujetos?			
19	¿La proporción de sujetos que completan el estudio es alta?			
20	¿Los abandonos se describen separadamente para cada grupo de tratamiento?			
21	¿Los efectos laterales del tratamiento se describen separadamente para cada grupo?			
22	¿Hay una afirmación que describe adecuadamente o se citan las referencias de todos los procedimientos estadísticos utilizados?			
23	¿Se presenta adecuadamente la línea de base de las características de cada grupo?			
24	¿Los métodos estadísticos utilizados son apropiados para los datos?			
25	¿Estos métodos se utilizan correctamente?			
26	¿Se consideran adecuadamente los factores pronósticos?			
27	¿Es satisfactoria la presentación del material estadístico (tablas, graficas, datos numéricos)?			
28	¿Se presenta un análisis suficiente?			
29	¿Se dan los intervalos de confianza para los resultados principales?			
Evaluación global				
30	¿Se justifican las conclusiones sacadas del análisis estadístico?			
31	¿El artículo es estadísticamente aceptable?			