



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

**Efecto del consumo de una compota de frutas, canela
y aceite de linaza en pacientes con alto riesgo
cardiovascular**

Maria Camila Franco Londoño

Universidad de Antioquia

Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias

Medellín, Colombia

2019



Efecto del consumo de una compota de frutas, canela y aceite de linaza en pacientes con
alto riesgo cardiovascular

Maria Camila Franco Londoño

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al
título de:

Magister en Ciencias Farmacéuticas y alimentarias

Asesores (a):

Maria Elena Maldonado Celis

Dra. en ciencias de la vida

Magister en Inmunología

Especialista en Bioquímica

Licenciada en Biología

Línea de Investigación:

Nutrición Experimental y Bioactividad

Grupo de Investigación:

ICAS Impacto de los componentes de los alimentos en la salud

Universidad de Antioquia

Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias

Medellín, Colombia

2019

"La disciplina, tarde o temprano, vencerá a la inteligencia".

Yokoi Kenji

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	7
2. INTRODUCCIÓN	1
3.1 Inflamación	3
3.2 Citoquinas proinflamatorias	4
3.3 Estrés oxidativo	5
3.4 Hipertensión	5
3.5 Diabetes	6
3.6 Antioxidantes	6
3.7 Aterosclerosis	6
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
5. JUSTIFICACIÓN	10
6. ESTADO DEL ARTE	12
7. HIPÓTESIS	19
8. OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECÍFICOS)	20
8.1 Objetivo general	20
8.2 Objetivos específicos	20
9. METODOLOGÍA	21
9.1 Alimento muestra	21
9.2 Actividad antioxidante	23
9.3 Determinación de fenoles totales	24
9.4 Análisis proximal:	26
9.5 Análisis microbiológico	26
9.6 Análisis sensorial:	26
9.7 Participantes	26
9.8 Diseño del estudio	27
9.9 Obtención de muestras de sangre y análisis	27
9.10 Historia clínica:	28
9.11 Medidas antropométricas	28
9.12 Presión arterial	28

9.13	Análisis dietario	28
9.14	Análisis estadístico.....	29
10.	RESULTADOS.....	28
10.1	Alimento prueba.....	28
10.2	Efecto en las variables antropométricas, presión arterial, bioquímica y citoquinas proinflamatorias.....	30
11.	DISCUSIÓN.....	35
12.	CONCLUSIONES.....	40
13.	BIBLIOGRAFÍA.....	42

ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS

FIGURA 1. CURVA DE CALIBRACIÓN TROLOX PARA DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE LA COMPOTA DE GUAYABA, GRANADILLA, ACEITE DE LINAZA Y CANELA.	24
FIGURA 2. FÓRMULA PARA EL CÁLCULO DE LA CONCENTRACIÓN CURVA DE CALIBRACIÓN CON DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ÁCIDO GÁLICO.	25
FIGURA 3. CURVA DE CALIBRACIÓN PARA DETERMINACIÓN DE FENOLES TOTALES.	25
FIGURA 4. PRUEBA AFECTIVA DE LA COMPOTA DE GUAYABA, GRANADILLA, ACEITE DE LINAZA Y CANELA.	30
FIGURA 5. EFECTOS DEL CONSUMO DE LA COMPOTA DE GUAYABA, GRANADILLA, ACEITE DE LINAZA Y CANELA EN PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR.	41
ILUSTRACIÓN 1. FRUTAS SELECCIONADAS PARA LA ELABORACIÓN DE LA COMPOTA (GUAYABA Y GRANADILLA)	21
ILUSTRACIÓN 2. CANELA EN POLVO Y ACEITE DE LINAZA UTILIZADOS EN LA ELABORACIÓN DE LA COMPOTA.	22
ILUSTRACIÓN 3. COMPOTA DE GUAYABA, GRANADILLA, CANELA Y ACEITE DE LINAZA.	23
TABLA 1. FORMULACIÓN DE LA COMPOTA DE GUAYABA, GRANADILLA, ACEITE DE LINAZA Y CANELA.	22
TABLA 2. ANÁLISIS PROXIMAL DE LA COMPOTA DE GUAYABA, GRANADILLA, ACEITE DE LINAZA Y CANELA.	28
TABLA 3. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE LA COMPOTA DE GUAYABA, GRANADILLA, ACEITE DE LINAZA Y CANELA.	29
TABLA 4. CONTENIDO DE FENOLES TOTALES Y ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE LA COMPOTA DE GUAYABA, GRANADILLA, ACEITE DE LINAZA Y CANELA.	29
TABLA 5. CARACTERIZACIÓN DE LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO (ANÁLISIS DIETARIO, COMORBILIDADES Y ACTIVIDAD FÍSICA).	30
TABLA 6. EFECTO DEL CONSUMO DE LA COMPOTA DE GUAYABA, GRANADILLA, ACEITE DE LINAZA Y CANELA SOBRE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y LA PRESIÓN ARTERIAL DE LOS PARTICIPANTES.	33

1. RESUMEN

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) se les atribuye alrededor del 70% de las muertes producidas en el mundo. La con hipertensión (HTA) y la diabetes mellitus tipo II (DM2) comparten varios mecanismos biológicos que implican activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, estrés oxidativo por producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS), inflamación, alteración de la vasodilatación mediada por la insulina, respuesta inmune innata y adaptativa disfuncionales. Las ROS activan vías inflamatorias por el factor nuclear kappa B que lleva al aumento de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β y IL-6), proteína C-reactiva (PCR). Se estima que alrededor del 50% de los pacientes hipertensos no están controlados de manera óptima, es por esto que se ha propuesto algunas frutas, especias o semillas con efecto hipoglucémico, hipolipémico, antioxidante y mejora de función capilar. **OBJETIVO:** evaluar los efectos de una compota base de guayaba (*Psidium guajava*) y granadilla (*Passiflora ligularis*) en la presión arterial y biomarcadores metabólicos e inflamatorios en pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos. **Métodos:** caracterización del alimento prueba (análisis microbiológico, proximal, sensorial, actividad antioxidante y fenoles totales). Se suministró la compota durante 21 días a 8 adultos (30 a 65 años), se midió glicemia, presión arterial, marcadores inflamatorios, IMC y perímetro de cintura antes y después de la intervención. **RESULTADOS:** la prueba sensorial mostró: 66% de aceptación, y todos los atributos un valor >3, indicando que fue bien evaluado. Los aspectos microbiológicos cumplen con la inocuidad para consumo humano y nutricionalmente se destaca que el aporte de carbohidratos (12.3%) es adecuado para estos pacientes. El valor ORAC hidrofílico fue 98,570 $\mu\text{mol ET/g}$ muestra. En los pacientes al final del estudio se observó disminución estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica (127 mmHg; p 0,041) y los marcadores proinflamatorios TNF α , IL-1 β e IL6 (31,9 pg/mL, p 0,012; 31,9 pg/mL, p 0,012; y 3,5 pg/mL, 0,017 respectivamente) e incremento de la glicemia (157,5mg/dL, p 0,036). **CONCLUSIÓN:** el consumo a mediano plazo de una compota a base de guayaba, granadilla, canela y aceite de linaza mejora la presión arterial sistólica y los marcadores pro-inflamatorios TNF α , IL-1 β e IL6 en pacientes diabéticos e hipertensos.

Palabras clave: riesgo cardiovascular, alimentos funcionales, frutas tropicales, compuestos fenólicos.

ABSTRACT

Chronic noncommunicable diseases (CNCDs) are attributed to around 70% of the deaths produced in the world. Hypertension (HTA) and diabetes mellitus type II (DM2) share several biological mechanisms that involve activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative stress due to excessive production of reactive oxygen species (ROS), inflammation, alteration of vasodilation insulin-mediated, dysfunctional innate and adaptive immune response. ROS activate inflammatory pathways by the nuclear factor kappa B which leads to the increase of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β and IL-6), C-reactive protein (CRP). It is estimated that around 50% of hypertensive patients are not optimally controlled. Some fruits, spices or seeds have shown a hypoglycemic, hypolipidemic, antioxidant with effects on the improvement of capillary function. **OBJECTIVE:** to evaluate the effects of a base compote of guava (*Psidium guajava*) and passion fruit (*Passiflora ligularis*) on blood pressure and metabolic and inflammatory biomarkers in hypertensive type 2 diabetic patients. **Methods:** food characterization test (microbiological, proximal, sensorial, antioxidant activity and total phenols). The compote was given during 21 days to 8 adults (30 to 65 years old), glycemia, blood pressure, inflammatory markers, BMI and waist circumference before and after the intervention were measured. **RESULTS:** the sensory test showed: 66% acceptance, and all attributes a value > 3, indicating that it was well evaluated. The microbiological aspects comply with the safety for human consumption and nutritionally it stands out that the contribution of carbohydrates (12.3%) is adequate for these patients. The hydrophilic ORAC value was 98.570 $\mu\text{mol ET/g}$ sample. In the patients at the end of the study, a statistically significant decrease in systolic blood pressure was observed (127 mmHg, p 0.041) and the proinflammatory markers TNF α , IL-1 β and IL6 (31.9 pg/mL, p 0.012, 31.9 pg / mL, p 0.012, and 3.5 pg/mL, 0.017 respectively) and glycemia increase (157.5mg / dL, p 0.036). **CONCLUSION:** the medium-term consumption of a compote based on guava, passion fruit, cinnamon and flaxseed oil improved the systolic blood pressure and the pro-inflammatory markers TNF α , IL-1 β and IL6 in diabetic and hypertensive patients.

Key words: cardiovascular risk, functional foods, tropical fruits, phenolic compounds.

2. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Actualmente son la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, cada año mueren más personas por ECV (enfermedad cardiovascular) que por cualquier otra causa (OMS, 2015). Más de tres cuartas partes de las defunciones por ECV se producen en los países de ingresos bajos y medios (OMS, 2014). Sin embargo, el 80% de los infartos de miocardio y de los ACV (accidente cerebro vasculares) prematuros son prevenibles (OMS, 2017) .

La prevalencia de enfermedades metabólicas como la obesidad, la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión han aumentado debido a factores de estilo de vida como dietas malsanas (hipercalóricas, altas en carbohidratos, grasas saturadas y bajas en frutas y verduras), el tabaquismo y el sedentarismo. Estas comorbilidades anteriormente mencionadas a menudo se agrupan como síndrome metabólico, el cual se asocia con cambios desfavorables en la homeostasis cardiovascular y la función endotelial que incluye remodelación cardíaca y vascular, formación neointimal, disminución de la contractilidad miocárdica y lesión endotelial (Ren, Sowers, & Zhang, 2018b).

Entre las causas de disfunción endotelial, se encuentran los factores de riesgo cardiovascular anteriormente descritos y los factores hemodinámicos, pues es sabido que el endotelio presenta mayores lesiones en los lugares donde hay más afluencia de la sangre. Particularmente se destaca el papel de los lípidos, puesto que, el incremento en su concentración plasmática puede favorecer su acumulación en el espacio subendotelial donde, son modificados y estimulan la expresión de moléculas de adhesión y se inicia el proceso inflamatorio. Las moléculas de adhesión hacen parte del proceso de reclutamiento celular hacia el interior de la pared vascular. Una vez que los leucocitos se han adherido a la pared vascular, su entrada al interior está controlada por quimiocinas, tales como las interleuquinas IL1, IL 6 y la PCR (proteína C reactiva); Por lo que éstas últimas han sido consideradas

marcadores de riesgo cardiovascular (Madamanchi, Vendrov, & Runge, 2004; Martín-Ventura et al., 2009).

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Inflamación

La inflamación es una respuesta homeostática fisiológica del sistema innato hacia agentes infecciosos y no infecciosos. La inflamación vascular crónica leve es provocada por el sistema inmunológico e implica una cascada de varios eventos bioquímicos incluyendo citoquinas, quimiocinas, factores de crecimiento, proteasas, productos de estrés oxidativo y mediadores de lípidos. La inducción y desregulación persistentes de la inflamación pueden llevar al desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas y trastornos metabólicos como la obesidad, DM2, trastornos renales, cáncer, aterosclerosis y ECV. En tales condiciones patológicas, las uniones comunes de los mecanismos inflamatorios coexisten, lo que conduce a comorbilidades (Moriya, 2018; Raggi et al., 2018)

El concepto de inflamación es determinante en la fisiopatología de las ECV; entre éstas la hipertensión arterial. El proceso inflamatorio en los vasos sanguíneos es resultado de la quimiotaxis y la participación de un conjunto de células hematológicas y de la pared vascular expresados en formas de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1) que dan lugar a la adhesión de monocitos a la pared vascular y su extravasación hacia el espacio intersticial y la formación de un conjunto celular de macrófagos, neutrófilos, basófilos, células cebadas, y eosinófilos (Madamanchi et al., 2004). Al mismo tiempo, en la superficie endotelial intravascular se da la activación de un estado de adhesividad plaquetaria y la formación de redes de fibrina que conllevan un estado protrombótico. La inflamación es el resultado de reacciones de inmunitarias y la expresión de sistemas vasoconstrictores como el sistema renina-angiotensina. En estudios clínicos de la hipertensión arterial se han diseñado algunas técnicas que miden los marcadores de inflamación sistémica, cuya medición permite profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión arterial y conocer el nivel de riesgo cardiovascular relacionado de la hipertensión arterial y medir la evolución del estado hipertensivo. Se consideran como los principales marcadores de inflamación sistémica en hipertensión a diversas citoquinas especialmente a la

interleucina-6 (IL-6) y ciertos reactivos de fase aguda de inflamación como la proteína C reactiva (Brannick & Dagogo-Jack, 2018; Raggi et al., 2018). La PCR recibe este nombre porque reacciona con el polisacárido C de la pared del pneumococo, desencadena la activación del primer componente del complemento. Una propiedad muy importante de la PCR es que contiene un sitio de unión para el primer componente del complemento que se activa en presencia de estrés oxidativo entre otros factores y da lugar a una poderosa proteasa que daña a las membranas celulares; que conlleva una pérdida de la distribución de fosfolípidos membranales con desprendimiento de ácidos grasos libres, así como la formación de un puente de unión de la membrana celular con macrófagos. Todo confluye hacia la activación de mecanismos inmunológicos de lesión funcional y estructural tisular y una de las estructuras que más daño reciben es el endotelio vascular (Pastelín Hernández & Rosas Peralta, 2007; Raggi et al., 2018). También se han considerado otros marcadores de inflamación en hipertensión arterial como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) (Pastelín Hernández & Rosas Peralta, 2007).

3.2 Citoquinas proinflamatorias

Las citocinas son una amplia gama de proteínas no estructurales involucradas en las vías de señalización celular y la comunicación intercelular. Son secretadas principalmente por las células gliales y las células del sistema inmunológico; funcionan al unirse a sus receptores específicos de la membrana celular (Brannick & Dagogo-Jack, 2018). Su efecto depende de la citocina, su abundancia extracelular, la presencia y abundancia del receptor complementario en la superficie celular y las señales posteriores activadas por la unión al receptor. Varias citoquinas parecen compartir funciones similares (“Cardiovascular Risk: Assumptions, Limitations, and Research,” 2019; “Cholesterol in Atherosclerosis and Cardiovascular Disease: The Role of Specific Dietary and Lifestyle Patterns,” 2019; Torres et al., n.d.). Se han relacionado con una variedad de infecciones y trastornos que afectan el sistema inmunológico tanto por mecanismos proinflamatorios como antiinflamatorios. La inflamación progresa debido a la acción de las citoquinas proinflamatorias, incluidas la IL-1

inflamatoria, la IL-6, el TNF- α , el IFN γ (interferón), la IL-12 y la IL-18, y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. La inflamación retrocede en respuesta a citoquinas antiinflamatorias como la IL-4, IL-10, IL-1ra, IL-13, IFN α y TGF β (factor de crecimiento transformante) (Goyal, Belur, Dey, & Mehta, 2019).

3.3 Estrés oxidativo

Se refiere a la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células y tejidos cuando el sistema antioxidante endógeno no puede neutralizarlos. Las ROS incluyen radicales libres como el O₂ • - (superóxido), ONOO • - peroxinitrito) y OH • (hidroxilo), y no radicales como el H₂O₂ (peróxido de hidrógeno) (Hawa N.Siti, 2015). Son productos del metabolismo aeróbico. Pueden clasificarse como exógenos o endógenos, dependiendo de su origen, ya sea de origen externo o ambiental (como contaminantes del aire, humo de tabaco, radiación, etc.) o si se sintetizan dentro del cuerpo como subproductos metabólicos o reacciones inflamatorias. Aunque la sobreexposición a las ROS puede tener un efecto dañino en las funciones biológicas, los radicales libres desempeñan funciones importantes dentro del cuerpo, ya que también están involucrados en la señalización celular y en la resolución de algunos procesos inflamatorios. La dieta y estilo de vida pueden influir positiva y negativamente en el estado oxidativo como en los mecanismos antioxidantes (Goyal et al., 2019). El vínculo entre el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria conduce a una disminución en la biodisponibilidad de NO, lo que causa disfunción endotelial y efecto vasoconstrictor (Massaro, Scoditti, Carluccio, & De Caterina, 2019).

3.4 Hipertensión

La hipertensión arterial es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlo (*Ministerio de Salud-Dirección General de Promoción y Prevención. Guía de atención de la diabetes tipo II*). También ha sido considerada como la resultante de un proceso inflamatorio con remodelación y engrosamiento de las paredes vasculares, al que se asocia una respuesta inmunológica. De

esta forma, se describe a lo largo de los vasos sanguíneos arteriales y venosos, la concurrencia de células inflamatorias, con formas de inmunidad innata y con formas de inmunidad adaptativa (Luisa Estela Gil-Velázquez, María Juana Sil-Acosta, Elia R. Domínguez-Sánchez, Laura del Pilar Torres-Arreola, & Juan Humberto Medina-Chávez, 2013).

3.5 Diabetes

Se entiende por Diabetes Mellitus a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglicemia crónica, con alteración del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas que resultan como consecuencia del defecto en la secreción o en la acción de la insulina (Lastra, Syed, Kurukulasuriya, Manrique, & Sowers, 2014b; Luisa Estela Gil-Velázquez et al., 2013). En la etiología de la DM 2 deben considerarse dos factores como la resistencia a la insulina y el déficit en su secreción, estos pueden llevar al desarrollo de la enfermedad; el más frecuente es la resistencia a la insulina (Lipscombe et al., 2016).

3.6 Antioxidantes

Los antioxidantes son moléculas que pueden dar electrones y/o átomos de hidrógeno a los oxidantes, lo que detiene las reacciones en cadena. Se caracterizan al estar presentes en concentraciones bajas en comparación con la de un sustrato oxidable, retrasa o inhibe significativamente la oxidación de ese sustrato; la relación de concentración de los radicales libres: el antioxidante debe estar en la región de 100: 1 (Massaro et al., 2019).

3.7 Aterosclerosis

Se define como una enfermedad inflamatoria caracterizada por la acumulación de depósitos de grasa modificada en la pared de arterias de gran y mediano tamaño; a esto le sigue la formación de placas ateroscleróticas caracterizadas por una respuesta inmunológica

grave a acumulación de lípidos con la prevalencia de tipos de células específicas, tales como células inflamadas del músculo liso, células endoteliales, células espumosas, leucocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos y otras células inflamatorias, con la subsecuente producción aumentada de ROS. Esto resulta en disfunción endotelial, oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), seguida de una respuesta inflamatoria en la vasculatura, que contribuyen a la patogénesis de la aterosclerosis (Jackson, Regine, Subrata, & Long, 2018).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ECV y sus comorbilidades son un problema de salud pública, dado su creciente incidencia y prevalencia a nivel mundial. Éstas enfermedades tienen implicaciones en la mortalidad de la población y son causantes de discapacidad, así mismo, afecta los países de medianos y bajos ingresos debido a las muertes prematuras que implican reducción en la fuerza laboral (OMS, 2014).

La DM2 y la HTA pertenecen al grupo de las ECNT y tienen implicaciones metabólicas que comparten rutas metabólicas, tales como un ambiente proinflamatorio, aumentos del estrés oxidativo, disfunción del tejido endotelial, alteración en la homeostasis de la glucosa y el sodio. El ambiente metabólico anteriormente hace parte de la historia natural de las ECV (Lastra et al., 2014b).

Se han propuesto intervenciones para el tratamiento de estas patologías tales como el uso de ciertos fármacos que actúan en rutas metabólicas, como la metformina, para el caso de la DM2, la cual disminuye la producción intrahepática de glucosa. Por su parte, el captopril es ampliamente usado para el tratamiento de la hipertensión debido a su efecto inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (Kotchen, 2014; Powers AC, 2014). Así mismo, se ha propuesto tratamiento no farmacológico, como cambios en el estilo de vida, práctica de actividad física, patrones de alimentación saludable que incluyen disminución del consumo de grasas saturadas, sodio y carbohidratos simples; consumo suficiente de fibra, agua y aumento del consumo de frutas y verduras. Para cumplir estas premisas se han diseñado modelos de dietas tales como la mediterránea y la dieta DASH (Jenkins et al., 2015).

Estudios anteriores han demostrado que el consumo de frutas y verduras se ha relacionado con una disminución del riesgo relativo de padecer cáncer, DM2 e HTA, todo esto debido a su aporte de fibra y compuestos bioactivos en los que se encuentran los polifenoles (Cicero

& Colletti, 2016; Horr & Nissen, 2016; Hgel, Jackson, May, Zhang, & Xue, 2016; Vallverdú-Queralt et al., 2014).

A pesar de los avances significativos en las últimas décadas, el manejo de la HTA todavía no es ideal, y alrededor del 50% de los pacientes hipertensos no estn controlados de manera óptima. Se ha propuesto algunas frutas, especias o semillas con efecto hipoglucémico, hipolipmico, antioxidante y mejora de función capilar (Hgel et al., 2016; Lastra et al., 2014b; O'Shea, Griffin, & Fitzgibbon, 2017; Rayner, Charlton, Lambert, & Derman, 2010; Vedanthan et al., 2017).

Un estudio previo mostró que un jugo preparado con guayaba y granadilla exhibió un efecto protector cardiovascular por la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes hipertensos con DM2. Sin embargo, ni los efectos antioxidantes, ni los parámetros sanguíneos asociados con la DM2 fueron analizados. Sobre la base de estos resultados, el autor sugirió que el consumo diario de este jugo puede tener un efecto a largo plazo sobre la presión arterial en pacientes diabéticos, lo que lleva a la formulación de este proyecto para determinar si hay un efecto a largo plazo sobre las variables clínicas asociadas con la con HTA y DM2 (Isaza Adrian, 2016).

5. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad cardiovascular y las enfermedades relacionadas a esta son condiciones de alta prevalencia en todo el mundo. La HTA aumenta la probabilidad de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal. La HTA se presenta de 50 a 80% de los pacientes con DM2 (OMS 2017; Sowers, 2013). Globalmente la DM2 es responsable de altas tasas de mortalidad y alta carga de discapacidad. En 2014 la prevalencia global de DM2 se estimó en 9% entre adultos mayores de 18 años, mientras en 2012 se estimó 1,5 millones de muertes causadas directamente por la DM2, el 80% en países de medianos y bajos ingresos (Instituto nacional de salud, 2011).

En Colombia, la DM2 tiene una tasa de mortalidad promedio entre 2009 y 2011 de 10,4 por 100.000 habitantes. Situándose entre las primeras 10 causas de muerte, con más del 50% de los casos evitables (Observatorio nacional de salud, 2013).

Los factores asociados con la urbanización, la raza y la edad avanzada son los principales determinantes de la epidemia de la diabetes en América Latina, así como como la alta incidencia de sobrepeso (más del 30%) y el síndrome metabólico (entre el 20 y el 35%) (Observatorio Nacional de Salud, 2015).

De acuerdo con el Plan de Salud 2012-2020, en Colombia la prevalencia de la HTA en la población general fue del 22%, y fue el segundo diagnóstico más común en el Sistema de Seguridad Social en Salud y la séptima causa de muerte en el país en 2011, con una tasa ajustada de 11,34 por cada 100.000 habitantes (hab.) (Observatorio nacional de salud, 2013). La prevalencia de la HTA en Colombia para las mujeres fue de 26% en 2010 y 31% para el 2014, con un incremento medio anual del 1,35%. Se ha mostrado un aumento asociado con la edad (Dirección de Epidemiología y Demografía, 2015).

La población colombiana ha crecido de rural a urbana en grandes proporciones debido a la industrialización, empleo y oportunidades académicas. La migración a zonas urbanas aumenta la exposición a un estilo de vida y hábitos dietarios poco saludables. Se estima que la ingesta de frutas y verduras es insuficiente en todo el mundo, y causa alrededor del 31% de los casos de cardiopatía isquémica y el 11% de los accidentes cerebrovasculares (Ministerio de Salud de Colombia). La mortalidad total en todo el mundo atribuible al bajo consumo de frutas y verduras se sitúa actualmente en 2.635 millones de muertes al año. El aumento del consumo individual de frutas y verduras a 600 g/día puede reducir la carga mundial de morbilidad total en un 1,8%, y la carga de cardiopatía isquémica y el ictus isquémico en un 31% y 19%, respectivamente. La OMS y la FAO han recomendado la ingesta de al menos 400 g de frutas y verduras al día (excepto los vegetales con almidón) para prevenir enfermedades crónicas como las enfermedades cardíacas, el cáncer, la DM2 o la obesidad, así como para prevenir y mitigar varias deficiencias de micronutrientes, especialmente en los países menos desarrollados (World Health Organization, 2017).

La adherencia a los hábitos alimenticios saludables es una de las mejores alternativas disponibles para la sociedad con el fin de reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, una estrategia para aumentar el consumo de frutas, son los jugos, zumos o concentrados de frutas que aportan compuestos bioactivos como polifenoles y carotenoides.

La medicina antigua utiliza plantas con propiedades curativas y este conocimiento tradicional de las plantas medicinales siempre ha guiado la búsqueda de nuevos tratamientos debido a su bajo costo de producción, pocos o ningún efecto secundario, fácil adquisición y el acceso a la población. Los problemas antes mencionados justifican la búsqueda de alternativas eficaces y baratas para el mejor manejo y prevención de estas enfermedades. Por lo tanto, es imperativo promover la búsqueda de gentes terapéuticos que puedan servir de coayudantes para el tratamiento de las ECNT, tales como alimentos nutraceuticos elaborados con productos naturales que se derivan de nuestra dieta y la biodiversidad.

6. ESTADO DEL ARTE

El análisis del *Framingham Heart Study* (Oppenheimer, 2010) reveló que la población con HTA en el momento del diagnóstico de DM2, tenían tasas más altas de mortalidad por todas las causas (32 frente a 20 por 1000 personas-año; $p < 0,001$), y eventos cardiovasculares (52 frente a 31 por 1000 personas-año; $P < .001$) en comparación con los sujetos normo tensos con DM2. Se ha sugerido que gran parte de este exceso de riesgo es atribuible a la coexistencia de la DM2 y la HTA (Deepa & Anuradha, 2011; Oppenheimer, 2010).

Mecanismos biológicos que favorecen a la coexistencia de DM2 e HTA dado que comparten varios mecanismos biológicos que implican la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), el estrés oxidativo, inflamación, alteración de la vasodilatación mediada por la insulina, aumento de la activación del sistema nervioso simpático, respuesta inmune innata y adaptativa disfuncionales, y procesamiento renal anormal de sodio (Sowers, 2013). La inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo en el tejido adiposo conduce a una mayor producción de angiotensinógeno (AGT) y la angiotensina II (Ang II) con la posterior activación del RAAS, consecuentemente la sobreexpresión de AGT en tejido adiposo resulta en el aumento de la presión arterial (Sowers, 2013).

El aumento del estrés oxidativo es un factor patógeno importante en el desarrollo de DM2 y HTA. Las ROS se produce en diferentes tipos de células vasculares, incluyendo las células endoteliales (EC) y las células de músculo liso vascular (CMLV) a través de la activación de la xantina oxidasa (XO), óxido nítrico sintasa (NO), y la cadena respiratoria mitocondrial. ROS puede conducir a la alteración de la función endotelial por la lesión tisular directa, la reducción de NO biodisponible, deterioro de la vasodilatación mediada por NO y el daño de las células, así como el tejido mediante la activación de las vías inflamatorias activadas por el factor nuclear kappa B (NF- κ B) (Madamanchi et al., 2004). La inflamación se caracteriza

por el aumento de la actividad de moléculas de adhesión; citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1 β y IL-6), así como reactantes de fase aguda como la proteína C-reactiva (PCR) y las moléculas que promueven la fibrosis y remodelación, tales como factor de crecimiento transformante beta (TGF β) y el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) (Madamanchi et al., 2004).

La resistencia a la insulina también juega un papel importante en el desarrollo de la DM2 y la HTA, como se ha mostrado en el 50% de los pacientes hipertensos con resistencia sistémica a la insulina (Sowers, 2013). La insulina desencadena 2 vías principales a través del receptor de insulina (IR), una vía de señalización mediada por la fosfatidilinositol 3-quinasa que resulta en la translocación de transportador de glucosa 4 (GLUT-4) a la membrana plasmática, y la otra a través de la PI3K/Akt vía que conduce la fosforilación/activación de la enzima óxido nítrico sintasa (eNOS) y la consiguiente producción de NO que promueve la vasodilatación mediada por el endotelio. En condiciones de sensibilidad normal de la insulina, el equilibrio entre estas fluctuaciones de la resistencia vascular periférica favorece la vasodilatación (Taniguchi, Emanuelli, & Kahn, 2006).

Los estudios *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (“Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64),” 2003), *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) (Hansson et al., 1998) y *Systolic Hypertension in the Elderly* (SHEP), y *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) (Tuomilehto et al., 1999) llegaron a la conclusión de que el estricto control de la presión arterial fue beneficiosa en pacientes hipertensos con diabetes. La mayoría de las directrices para el manejo de la HTA se basan en el estudio UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study 2003).

Aunque el tratamiento de la HTA a menudo se inicia con un solo agente, la mayoría de los pacientes diabéticos típicamente requieren terapia de combinación. Las combinaciones de dosis fija en un solo comprimido pueden aumentar el cumplimiento en comparación con los correspondientes componentes administrados por separado, porque simplifican el

tratamiento y por lo tanto puede mejorar la adherencia de los pacientes (Angell, De Cock, & Frieden, 2015).

Dentro de los objetivos principales de la terapia para la DM2 se encuentran: eliminar los síntomas relacionados con la hiperglucemia; reducir o eliminar las complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y permitir que el paciente alcance un estilo de vida lo más normal posible (Lastra, Syed, Kurukulasuriya, Manrique, & Sowers, 2014a). En el caso de la hipertensión, en primera instancia se sugieren cambios en el estilo de vida como tratamiento antihipertensivo, sin embargo, los pacientes con hipertensión sin complicaciones de estadio 1 que no precisen mejoría deben iniciar terapia farmacológica (Ren, Sowers, & Zhang, 2018a).

Intervenciones no farmacológicas de estilo de vida, que incluyen cambios en la dieta, dieta baja en sal, pérdida de peso, aumento de la actividad física en forma regular, y la restricción de alcohol y han demostrado reducir la presión arterial en varios estudios controlados. Cambios de estilo de vida, incluyendo el asesoramiento individualizado diseñado para reducir la ingesta total de grasas y de grasas saturadas, aumentar la ingesta de fibra y la actividad física, resultan en mejoras significativas en la presión arterial y la reducción de la incidencia de DM2 (“OMS, 2017).

La dieta DASH es una estrategia nutricional que promueve *The United States National Heart, Lungs and Blood Institute* (NHLBI) una intervención no farmacológica para prevenir y controlar la HTA, desde los factores de riesgo modificables consiste en fomentar la alimentación saludable. La dieta DASH incluye alimentos ricos en frutas, verduras, granos enteros, productos lácteos bajos en grasa, bajos en grasa total (grasa saturada, colesterol, granos refinados), y dulces. Estos cambios han demostrado efectos positivos metabólicos y cardiovasculares en DM2. La adhesión a la dieta DASH resulta en una menor presión diastólica y sistólica, disminución en el peso corporal, circunferencia de la cintura, niveles de glucosa en sangre y hemoglobina A1C. También tiene acciones beneficiosas sobre el perfil

lipídico, aumenta los niveles de colesterol-HDL y reduce los de colesterol-LDL (Jenkins et al., 2015).

Las propiedades en la salud debido al consumo de frutas y verduras se ha atribuido a su contenido de antioxidantes tales como polifenoles (Beidokhti & Jäger, 2017). Una variedad de extractos vegetales con efectos antiinflamatorios que han demostrado un efecto significativo sobre el tejido adiposo, como agentes antidiabéticos, y para el tratamiento de enfermedades crónicas inflamatorias. Algunos de estos fitoquímicos se encuentran de manera abundante en frutas, verduras y en especias, té, cacao o vino tinto (Hügel et al., 2016). Estudio Prospectivo Europeo sobre Cancer-InterAct (EPIC-InterAct) estudio prospectivo de cohorte de casos que incluyó un cuestionario dietético estimado para determinar la ingesta de frutas y verduras y encontró una asociación inversamente con la DM2 comparando el cuartil más alto con el más bajo de la ingesta de frutas y verduras (Cooper et al., 2012).

Algunos de los alimentos y sus respectivos compuestos bioactivos estudiados para el tratamiento de enfermedades no transmisibles cuya etiología involucra estados inflamatorios han sido la cúrcuma (curcumina), chiles (Capsaicina), jengibre (gingerol), té, uvas y vino tinto (catequinas), uvas, cacahuetes, arándanos, arándanos (resveratrol), soya (genisteína) y la cebolla (quercetina) (Leiberer, M?ndlein, & Drexel, 2013). Sus mecanismos de acción se han identificado en la activación/inhibición de rutas metabólicas predominantemente a nivel intracelular. La interacción de fitoquímicos con el receptor PPAR γ ha sido reportada para curcumina, capsaicina, catequinas, resveratrol, genisteína y quercetina. una activación directa de PPAR γ . Los compuestos mencionados activan la AMPK y/o afectar las cascadas inflamatorias por activación proteasomal e inactivación de la transcripción de factores (Leiberer et al., 2013).

Colombia posee gran biodiversidad en su fauna y flora, su clima variado ha permitido obtener variedad de frutas y vegetales durante todos los meses del año. Así mismo, recientemente se ha incrementado el interés por conocer las propiedades en salud de diferentes frutas tropicales tales como el mango, la piña, la uchuva, las frutas de la pasión

(maracuyá, curuba, granadilla) y la guayaba. Las dos últimas son de interés en nuestro proyecto de investigación debido a los beneficios potenciales para la salud atribuidos a su contenido en fibra y capacidad antioxidante.

Psidium guajava Linn (guayaba) se ha utilizado en la medicina popular por sus efectos hipoglicemiantes, hipolipémicos y antioxidantes, efectos atribuidos al contenido de flavonas, derivados del ácido gálico y elálgico, cianidin-3-glucósido, triterpenoides pentacíclicos, guajaverin, quercetina (Díaz-de-Cerio, Verardo, Gómez-Caravaca, Fernández-Gutiérrez, & Segura-Carretero, 2016; Eidenberger, Selg, & Krennhuber, 2013; Zahin, Ahmad, & Aqil, 2017). El extracto de la hoja de guayaba se ha utilizado tradicionalmente para el tratamiento de la diabetes en el Este de Asia y África. En Japón existe un té de hoja de guayaba aprobado como uno de los alimentos para uso específico de la salud humana, disponible comercialmente. Se ha demostrado su capacidad para reducir la glucosa en sangre postprandial, mejorar hiperinsulinemia, hipoadiponectinemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia en un modelo murino de DM2 inducido con estreptozotocina (STZ) (50 - 800 mg/Kg) (Deguchi & Miyazaki, 2010). Por otra parte, el extracto acuoso de hojas de guayaba induce hipotensión en ratas hipertensas Dahl sensibles a la sal utilizadas para investigar el efecto antihipertensivo del extracto de esta planta (50-800 mg/Kg), las cuales recibieron vía intravenosa el extracto y produjo reducción significativa y dependiente de la dosis ($p < 0.05-0.001$) en BP (Ojewole, 2005). A pesar de estos hallazgos con la planta de guayaba, poco se sabe acerca de la actividad terapéutica en ensayos clínicos humanos, así como su mecanismo de acción y seguridad.

Por otra parte, esta fruta es fuente de vitamina C (870 mg/100 mL de jugo fresco) así como de vitaminas A y B, potasio, β -caroteno y compuestos fenólicos, tales como flavonoides, por lo que aporta antioxidantes capaces de inhibir la peroxidación de lípidos a través de la inactivación de radicales libres, en particular el oxígeno singlete (Kasper et al., 2015). Un estudio describió el contenido de polifenoles (fenoles totales, flavonoides totales, taninos condensados y ácidos fenólicos) y la actividad antioxidante (DPPH, ABTS, FRAP) de la variedad Colombiana de guayaba agria (*Psidium araca*) (K. Zapata, Cortes, & Rojano,

2013). Estos autores llegaron a la conclusión que el contenido de polifenoles y la capacidad antioxidante de la guayaba agria es mayor que los reportados para muchos frutos de mayor consumo en Latinoamerica y el Caribe. Por otra parte, la ingesta de 100 gramos de guayaba agria cumple con los requerimientos diarios recomendados de valor ORAC por el USDA y afirman que los resultados son comparables con los de la guayaba rosada común (K. Zapata et al., 2013).

En relación a la granadilla (*Passiflora ligularis*), hay escasa evidencia acerca de su beneficio para la salud. Se ha informado que un extracto de acetona obtenido de esta fruta contiene 640,7 mg GAE/g de fenoles totales, 214,3 mg GAE/g de taninos y 387,33 mg RE/g de flavonoides totales (Saravanan & Parimelazhagan, 2014). Esta fruta se destaca por su contenido de niacina 2,1 mg; magnesio 29 mg; vitamina A 1272 UI (64 Equivalentes de Retinol o 743 µg de β Carotenos) y 4,2 g de fibra dietaria en 100 gramos (Granadilla, Huila, & Frutícola, 2006; USDA, 2014). Se ha demostrado que el consumo regular de fibra dietética es un factor protector frente a las enfermedades cardiovasculares con efecto terapéutico atribuido a su capacidad para reducir los niveles de lípidos séricos asociados con las enfermedades cardiovasculares (Sevilla-Asencio, Dublán-García, Gómez-Oliván, & López-Martínez, 2013).

Recientemente, Isaza (2016) demostró con jugo que contiene guayaba (300 gr), granadilla (100 gr), aceite de linaza y canela (8 gr), una reducción de 13 mmHg en la presión arterial sistólica (IC del 95%, -22, - 8) y 10 mmHg en la presión diastólica (95% CI, -10, -5) en un grupo de pacientes hipertensos y diabéticos tipo 2, luego de 2 horas de la ingesta del jugo (500 mL) en estado de ayuno, en comparación con un grupo placebo. Sin embargo, se desconoce si los resultados observados tienen un efecto a largo plazo (Isaza Adrian, 2016). La adición de canela a esta preparación se basa en su capacidad para reducir la glucosa en sangre y colesterol (Allen, Schwartzman, Baker, Coleman, & Phung, 2013; de Luis, Aller, & Romero, 2008). Un meta-análisis de 10 ensayos controlados aleatorios con 543 pacientes encontró que las dosis de canela de 120 mg/d a 6 g/d durante 4 a 18 semanas redujo los niveles de glucosa en plasma en ayunas (-24,59 mg/ dL), colesterol total (-15,60 mg / dL)

LDL-Colesterol (-9,42 mg/dL) y triglicéridos (- 29,59 mg/dL) de canela también aumento de los niveles de HDL-Colesterol (1,66 mg/dL) (Allen et al., 2013). Los efectos secundarios de la canela han sido poco documentados en los seres humanos, porque la mayoría de las investigaciones se basan en la seguridad y eficacia que se ha llevado a cabo en estudios in vitro o en animales (Allen et al., 2013).

Por último, el aceite de linaza es una excelente fuente de ácidos grasos omega 3 ácido alfa linolénico (ALA), capaz de reducir los triglicéridos en pacientes con DM2. En 2007, se llevó a cabo un estudio prospectivo de dos brazos paralelos para examinar los efectos en la presión arterial en hombres (N=59) con dislipidemia suplementados por 12 semanas con aceite de linaza rico en ALA (8 g/d). El estudio encontró que la suplementación con ALA resultó en una reducción significativa en la presión sistólica y la presión arterial diastólica en comparación con el ácido linoleico (Paschos, Magkos, Panagiotakos, Votteas, & Zampelas, 2007). En 2009, Hartweg, et al, realizaron un meta análisis de 24 ensayos entre 1966 y 2008, con la participación de 1533 que recibieron 2.4 g/d de ácidos grasos omega-3 por 24 semanas. En comparación con el placebo, la suplementación con ácidos grasos omega-3 disminuyó los niveles triglicéridos en sangre 7% (media -0,17 mmol/L). También se ha informado que el aceite de linaza (3 g de ALA) suministrado por 12 semanas aumenta 60% los niveles de ácido eicosapentaenoico (EPA), sin cambios en el ácido docosahexaenoico (DHA) en el plasma, donde ambos son considerados protectores contra las enfermedades cardiovasculares (Hartweg, Farmer, Holman, & Neil, 2009).

La anterior evidencia apoya el potencial y efectos positivos de guayaba y granadilla para población hipertensa y diabética tipo 2. Por lo tanto, la importancia en la determinación de la presión arterial, glicemia, perfil lipídico, el estado antioxidante sérico y los niveles de biomarcadores proinflamatorios en comparación con el valor basal de estos pacientes tras el consumo una compota con estos ingredientes permitirá identificar las propiedades nutraceuticas de esta preparación que podría ser indicada como coadyuvante de los tratamientos de la hipertensión y DM2.

7. HIPÓTESIS

El consumo regular de una compota a base de las frutas guayaba y granadilla tendrá efectos antihipertensivos, reguladores en la glicemia, mejora los biomarcadores metabólicos, inflamatorios y el estado antioxidante de pacientes diabéticos e hipertensos.

8. OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECÍFICOS)

8.1 Objetivo general

Evaluar los efectos de una compota a base de guayaba (*Psidium guajava*) y granadilla (*Passiflora ligularis*) en la presión arterial y biomarcadores metabólicos, inflamatorios y antioxidantes de pacientes diabéticos tipo 2- hipertensos.

8.2 Objetivos específicos

1. Determinar las características nutricionales, antioxidantes, microbiológicas, sensoriales y metabolitos secundarios de una compota de guayaba-granadilla
2. Valorar los efectos de compota de guayaba-granadilla en la presión arterial, glicemia y perfil lipídico de pacientes diabéticos – hipertensos.
3. Determinar los efectos de una compota de guayaba-granadilla en biomarcadores proinflamatorios (proteína C-reactiva y citoquinas TNF- α , IL-1 β , IL-6) en pacientes diabéticos – hipertensos.

9. METODOLOGÍA

9.1 Alimento muestra

Una porción contenía 100 g de compota, elaborada con guayaba rosada (*Psidium guajava L*) madura, pulpa de granadilla (*Passiflora ligularis Juss*), aceite de linaza (the vitamin shoppe ® Specialty, USA), canela en polvo y agua. Los insumos vegetales fueron adquiridos en mercados locales acorde a las normas técnicas colombianas para las frutas descritas (ICONTEC, 1970, 1997). La compota se almacenó en refrigeración a 4°C preservando su cadena de frío. La preparación de la compota se realizó en el laboratorio de vegetales de la facultad de ciencias farmacéuticas y alimentarias de la Universidad de Antioquia siguiendo la resolución para la preparación de alimentos. La compota se empacó en una bolsa flex up de laminación con polipropileno.

Ilustración 1. Frutas seleccionadas para la elaboración de la compota (guayaba y granadilla)



Ilustración 2. Canela en polvo y aceite de linaza utilizados en la elaboración de la compota.



Tabla 1. Formulación de la compota de guayaba, granadilla, aceite de linaza y canela.

Ingrediente	Porcentaje
Guayaba	60
Granadilla	20
Agua	15
Aceite de linaza	3
Canela	2



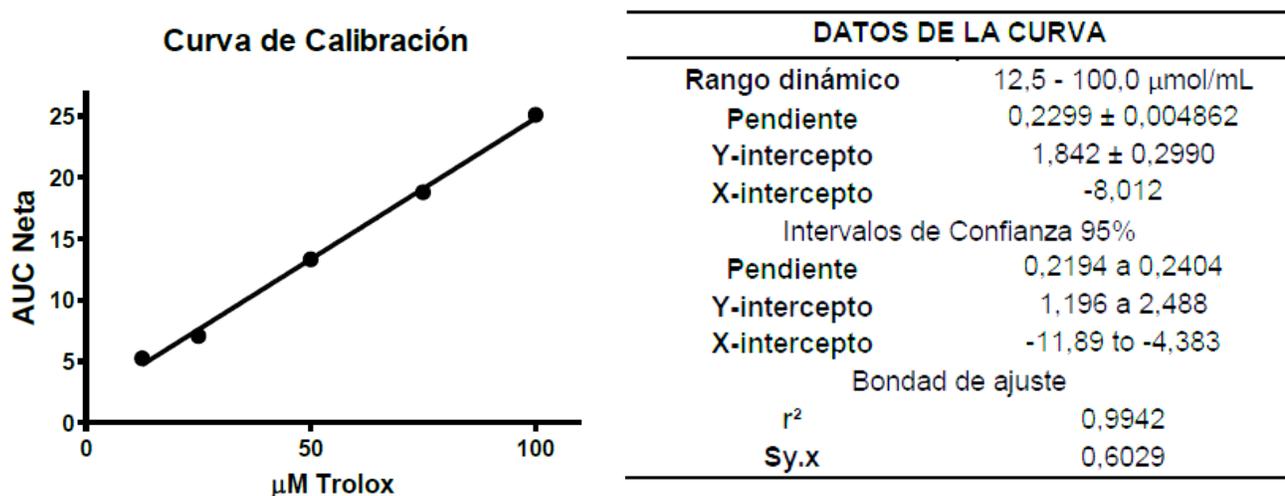
Ilustración 3. Compota de guayaba, granadilla, canela y aceite de linaza.

9.2 Actividad antioxidante

Estos análisis fueron realizados por triplicado en el Grupo de Investigación en Sustancias Bioactivas (GISB) de la Universidad de Antioquia bajo un método estandarizado. La actividad antioxidantes se analizó por el método ORAC (Capacidad de absorción de radicales de oxígeno) (K. Zapata et al., 2013). Este método mide el efecto estabilizador de los radicales libres que tienen los compuestos antioxidantes mediante un mecanismo de donación de un átomo de hidrógeno. En este método, el radical artificial AAPH (2,2'-Azobis-(2-aminopropano dihidrocloruro) genera radicales peroxilo ($\text{ROO}\bullet$) que oxidan a la fluoresceína de forma que esta pierde su fluorescencia. La pérdida de fluorescencia de la fluoresceína es el indicador de la extensión de la oxidación con el radical peroxil; la presencia de antioxidantes en el medio disminuye la pérdida de la fluorescencia. Por lo tanto, el monitoreo de la cinética de degradación oxidativa de la fluoresceína (Área bajo la curva) a una longitud de onda de excitación y emisión de 485 y 520 nm respectivamente, en presencia de un antioxidante estándar como el Trolox (análogo hidrofílico del alfa tocoferol) permite establecer el efecto protector de la oxidación de la fluoresceína a través del tiempo para concentraciones crecientes del estándar y frente a una muestra en particular. Para el ORAC hidrofílico se pesaron aproximadamente 100 mg por triplicado de la muestra, se realizó una extracción de 45

minutos por sonicación con una solución extractora de etanol-agua basificada, el extracto obtenido se normalizo en un volumen de 2 mL con solución extractora; posteriormente se realizó dilución 1 en 200 en búfer Fosfato. Para el ORAC lipofílico se pesaron aproximadamente 300 mg de la muestra por triplicado, luego se realizó una extracción de 50 minutos por sonicación usando acetona como solvente extractor, el extracto obtenido se llevó a balón volumétrico 2 mL y se aforo con acetona; posteriormente se le realizó dilución 1 en 50 en ciclodextrina 7% (acetona – agua 50-50). El análisis cuantitativo se realizó por el método de estándar externo y para ello se estableció una curva de calibración con diferentes concentraciones de Trolox, expresando los resultados en términos de μmol de equivalentes de Trolox por gramos de muestra ($\mu\text{mol ET/g}$ de muestra).

Figura 1. Curva de calibración Trolox para determinación de la actividad antioxidante de la compota de guayaba, granadilla, aceite de linaza y canela.



9.3 Determinación de fenoles totales

Los polifenoles son determinados colorimétricamente usando el reactivo Folin Ciocalteu (Marina Carvajal de Pabón et al., 2011). El reactivo contiene ácido fosfotungstico como oxidante, que en un medio alcalino es fácilmente reducido por grupos fenólicos produciendo una coloración azul con una absorbancia máxima a 765

nm, cuantificada espectrofotométricamente con base en una curva de calibración empleando ácido gálico como estándar de referencia. Se pesaron aproximadamente 100 mg por triplicado de la muestra, se realizó una extracción de 45 minutos por sonicación con una solución extractora de etanol-agua basificada, el extracto obtenido se normalizo en un volumen de 2 mL con solución extractora; posteriormente se realizó la siguiente dilución 1 en 20 en agua tipo II. El análisis cuantitativo se realizó por el método de estándar externo y para ello se estableció una curva de calibración con diferentes concentraciones de ácido gálico, expresando los resultados en términos de mg equivalentes de ácido gálico por gramo de muestra (mg EAG/g muestra).

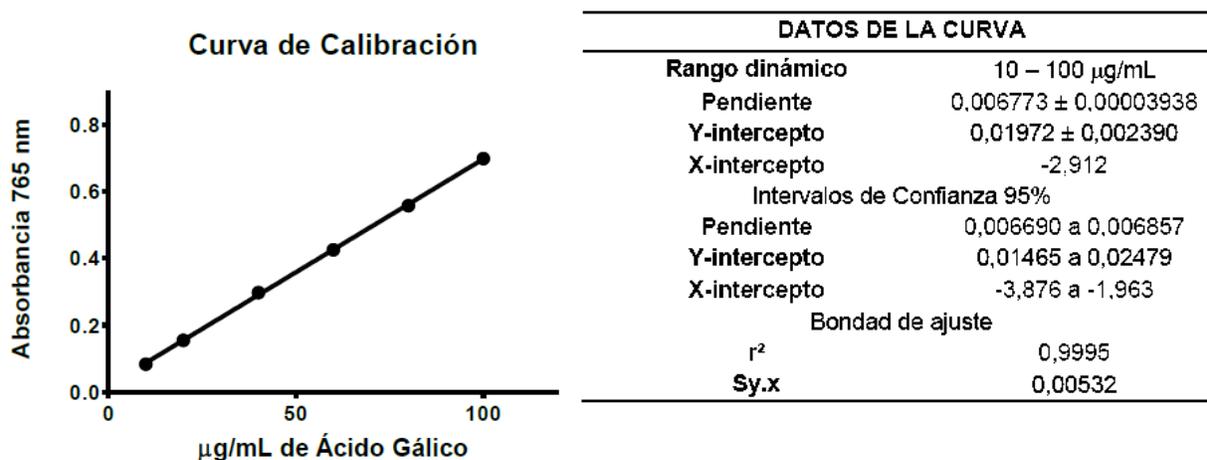
Figura 2. Fórmula para el cálculo de la concentración curva de calibración con diferentes concentraciones de ácido gálico.

$$\frac{\text{mg EAG}}{\text{g Muestra}} = \frac{\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} (\text{de la curva}) \times \text{FD} \times V(\text{mL}) \times 1 \text{ mg}}{\text{g muestra} \times 1000 (\mu\text{g})}$$

FD= Factor de dilución
V= Volumen de normalización

Los datos de la curva de calibración se muestran a continuación y representan la absorbancia a 765 nm vs concentraciones ($\mu\text{g/mL}$) de ácido gálico:

Figura 3. Curva de calibración para determinación de fenoles totales.



9.4 Análisis proximal:

Se llevó a cabo los protocolos estándares estipulados por (ICONTEC) y la Asociación oficial de químicos analíticos (AOAC)(AOAC, 2016) métodos por cada 100 mL de alimento. Se determinaron parámetros como humedad (pérdida por secado) según la Guía Técnica Colombiana (GTC) 1.14; grasa total de acuerdo con la GTC 6.1; cenizas totales siguiendo la AOAC 923,03, proteína total, de acuerdo con la AOAC 954,01. Nitrógeno total según AOAC 954.01 método micro Kjeldhal, carbohidratos y calorías totales, a partir de los componentes.

9.5 Análisis microbiológico

Fueron realizaron en el laboratorio de Salud Pública/Área de Análisis Microbiológico conforme a la NTC 285(Icontec, 2007) que incluye recuento de mesófilos según INVIMA, recuento de coliformes, *Escherichia Coli*, moho y levaduras acorde con la NTC 4458 método horizontal, también se realizó recuento de esporas *Clostridium* sulfito reductor por recuento en tubo de acuerdo con el procedimiento descrito por el INVIMA y se efectuó investigación se *Salmonella sp* mediante método horizontal acorde con la ISO 6579.

9.6 Análisis sensorial:

Se realizó prueba de aceptación y afectiva evaluando el nivel de agrado con escala hedónica de 5 puntos: me gusta mucho, me gusta ligeramente, ni me gusta ni me disgusta, me disgusta ligeramente y me disgusta, para los atributos color, olor, sabor, dulzor y consistencia. El producto fue evaluado por 100 consumidores de ambos géneros, en la escuela de nutrición y dietética de la Universidad de Antioquia.

9.7 Participantes

Un total de 8 adultos (30 a 65 años) 3 hombres y 5 mujeres diagnosticados con hipertensión y diabetes mellitus (Presión arterial (PA) $\geq 130/80$, glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL) con diagnóstico de al menos de 1 año, fueron reclutados en la ciudad de Medellín a través de *e-mail* y avisos enviados. Los participantes controlaban su diabetes con hipoglicemiantes orales. Los pacientes fueron excluidos del estudio si fumaban,

presentaban enfermedades endocrinas, hepática, renal o cardiovascular diagnosticadas, enfermedad gastrointestinal, enfermedad psicológica, trastornos de la alimentación, embarazo, lactancia, asma y alergias, consumo de suplementos y uso de insulina. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki y todos los procedimientos que involucran seres humanos fueron aprobados por el Comité de ética del Centro de la Investigación Farmacéutica (CECIF). Todos los participantes firmaron el consentimiento informado por escrito. Los sujetos fueron advertidos de no cambiar sus hábitos dietéticos, actividades físicas o medicación. Las ingestas dietéticas de los sujetos se evaluaron utilizando una frecuencia de consumo simple.

9.8 Diseño del estudio

Este fue un estudio exploratorio. Al inicio y al final del período de intervención (21 días), se solicitó a los sujetos venir después de 12 h de ayuno nocturno para proporcionar una muestra de sangre, medir la PA y calcular el índice de masa corporal. El cumplimiento de los participantes menor al 80% sirvió como una razón para ser retirado del estudio. Los participantes consumieron 100 gramos de la compota/día durante 21 días en ayunas y antes de consumir los medicamentos para el control de la diabetes y la hipertensión. La compota se almacenó en refrigeración (4°C) durante el periodo de intervención.

9.9 Obtención de muestras de sangre y análisis

Los análisis de glucosa en ayuna, hemoglobina glicada, PCR y perfil lipídico fueron realizados en un laboratorio clínico certificado (Laboratorio Clínico VID, Medellín, Colombia); las muestras de sangre fueron colectadas después de un ayuno nocturno al inicio y al final del estudio en tubos heparinizados y fueron almacenadas a - 20°C hasta su análisis. La concentración en suero de IL-1 β , TNF- α , IL-6, fueron medidos usando estuches comerciales de la marca Cayman Chemical® (Elisa Kit) y siguiendo las indicaciones del fabricante.

9.10 Historia clínica:

La historia clínica se diligenció acorde a una anamnesis realizada por un médico que incluyó antecedentes patológicos personales, farmacológicos, familiares, tóxicos y de actividad física. Se realizó además un examen físico completo, dónde el médico analizó la aptitud para ingresar al programa según los criterios de inclusión.

9.11 Medidas antropométricas

Se realizaron según métodos estandarizados por a ISAK (Valoración Antropométrica Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría, 2005). Los participantes fueron pesados y medidos antes y después de la intervención. Todas las medidas se realizaron con los participantes en ayunas y con ropa liviana. El peso fue determinado con una balanza mecánica marca detecto®, en posición de pie, el valor obtenido se aproximó al 0.1 kg más cercano. La talla se midió utilizando una cinta métrica enrollable de pared referencia seca 206; con el paciente recto de espaldas contra la pared, el perímetro abdominal fue medido en dos ocasiones cada uno en posición de pie con los brazos a los lados, mediante una cinta métrica estandarizada, aplicado de manera horizontal en un punto medio entre la cresta iliaca y el borde costal. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) usando la fórmula peso/estatura² (Valoración Antropométrica Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría, 2005).

9.12 Presión arterial

Se realizó mediante el uso de un esfigmomanómetro de mercurio en dos ocasiones en el brazo derecho, espaciada cada medición por cinco minutos, con el paciente sentado en posición cómoda después de cinco minutos de reposo, la presión arterial sistólica y diastólica fueron tomadas con el primer y quinto ruido de Korotkoff respectivamente (*Guía de práctica clínica Hipertensión arterial primaria (hta) 2013-Guía No. 18, n.d.*).

9.13 Análisis dietario

Se realizó mediante un cuestionario de frecuencia de consumo simple (FCS) que consiste en un método encaminado a evaluar la dieta habitual preguntando con qué frecuencia y qué cantidad se consume de una relación seleccionada de grupos de alimentos específicos incluidos en una lista en un periodo de tiempo de referencia (Pérez Rodrigo, Aranceta, Salvador, Varela-Moreiras, & Pérez Rodrigo Fundación FIDEC, 2015).

9.14 Análisis estadístico

Se realizaron análisis de estadística no paramétrica dado el tamaño de la muestra. Se aplicó la prueba de Wilcoxon para establecer la significación de las diferencias entre las muestras antes y después de la suplementación. Los datos fueron analizados en el Software SPSSP. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Antes de iniciar la ejecución del proyecto contará con el aval de un comité de Bioética reconocido del CECIF N°007 2016-07-25; después de su aval, se dará inicio al proyecto. Los resultados e información obtenidos en esta investigación son de total confidencialidad, y sólo serán empleados para los objetivos inicialmente planteados y dados a conocer en la reunión inicial con los participantes del estudio.

10. RESULTADOS

10.1 Alimento prueba

Análisis proximal: de acuerdo a los resultados presentados en la tabla 2, el alimento de prueba presentó propiedades nutricionales que lo hacen apto para ser incluido en el plan de alimentación de personas con diabetes debido a su aporte moderado de carbohidratos y calorías, con un alto aporte de humedad, acorde a la composición de los ingredientes principales y es de bajo índice glicémico (Durán Agüero, Carrasco Piña, & Araya Pérez, 2012).

Tabla 2. Análisis proximal de la compota de guayaba, granadilla, aceite de linaza y canela.

PARÁMETRO	VALOR OBTENIDO
Humedad	85,56
Proteína total ¹	1,26
Carbohidratos totales ¹	12,18
Grasa total ¹	0,48
Cenizas o minerales totales ¹	0,41
Calorías totales ²	58,51
°Brix	8,8 ± 0,13
pH	4,03 ± 0,02

¹ % m/m. ² kcal/100g

Análisis microbiológico: los resultados obtenidos de la muestra de la compota a base de frutas (guayaba-granadilla), se encontraron conformes con los esperados de acuerdo con los límites establecidos en la Norma Técnica Colombiana NTC 285 para frutas procesadas; mermeladas y jaleas de frutas. dentro de los parámetros establecidos para las compotas (tabla 3).

Tabla 3. Análisis microbiológico de la compota de guayaba, granadilla, aceite de linaza y canela.

ANÁLISIS	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
Recuento de mesófilos ¹	<100 UFC	<100 UFC
Recuento coliformes ¹	< 10 UFC	< 10 UFC
Recuento <i>Escherichia Coli</i> ¹	< 10 UFC	< 10 UFC
Recuento mohos y levaduras ¹	< 100 UFC	300 UFC
Recuento esporas <i>Clostridium sulfito reductor</i> ¹	< 10 UFC	< 10 UFC
Investigación <i>Salmonella sp</i>	Ausencia	Ausencia

¹ UCF/g o ml 2/² g o ml

Análisis de antioxidantes y fenoles totales: el contenido de fenoles totales, así como el de actividad antioxidante, fase hidrofílica y lipofílica ORAC se presentan en la Tabla 4, siendo ambos métodos los más usados para matrices alimentarias.

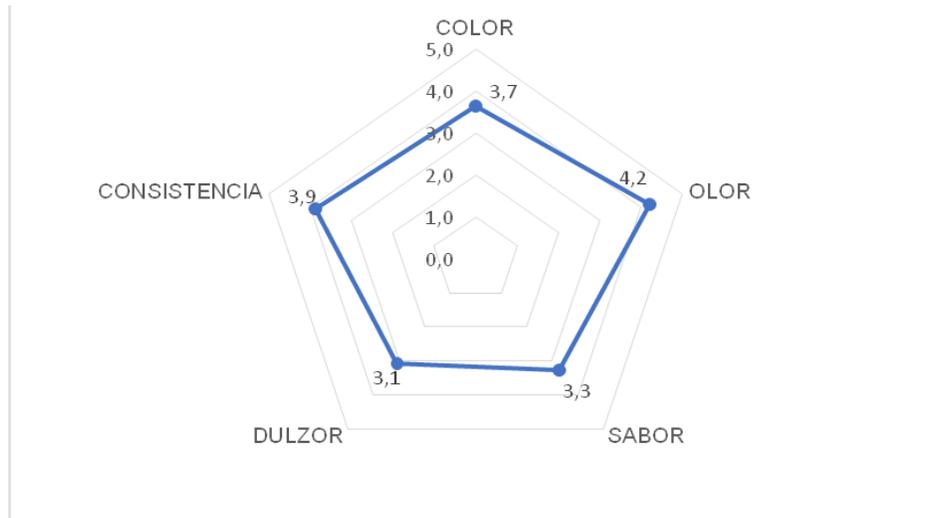
Tabla 4. Contenido de fenoles Totales y actividad antioxidante de la compota de guayaba, granadilla, aceite de linaza y canela.

PARÁMETRO	PROMEDIO ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR (DE)	RSD (%)
Fenoles totales ¹	2.31 ± 0.124	5.35
ORAC hidrofílico ²	98,57 ± 1,500	1,52
ORAC lipofílico ²	31,77 ± 2,01	6,34

Las muestras se analizaron por triplicado. RSD= Coeficiente de variación, de preferencia debe ser menor al 10%. ¹mg EAG/g muestra = miligramos equivalentes de Ácido Gálico. ²μmol ET= Micromoles equivalentes de Trolox/g muestra.

Prueba de análisis sensorial: La compota de guayaba, granadilla, aceite de linaza y canela tuvo una aceptación del 66% en el público general. Se observó aceptación en cuanto a sus características sensoriales debido a que las puntuaciones para los atributos sensoriales olor (4,2), sabor (3,3), dulzor (3,1) y consistencia (3,9), estuvieron superiores a 3, en una escala de 1 a 5 (Figura 4).

Figura 4. Prueba afectiva de la compota de guayaba, granadilla, aceite de linaza y canela.



10.2 Efecto en las variables antropométricas, presión arterial, bioquímica y citoquinas proinflamatorias

Caracterización de los sujetos: los sujetos analizados tenían edades entre promedio de 53 y 71 años, se realizó el análisis dietario mediante encuesta semicuantitativa simple, en la cual reportaban el consumo mensual, semanal y diario de diferentes grupos de alimentos, se encontró que diariamente en promedio consumían entre 2,8 porciones de frutas y verduras, 1,1 de lácteos y derivados y carnes, 4,6 de carbohidratos complejos, 2,1 de carbohidratos simples, 1,6 de grasas saturadas y el consumo de alimentos altos en sodio era semanal. El 75% presentaba comorbilidades, siendo la más común la dislipidemia. Con respecto a la actividad física, 25% realizaba menos de 30 minutos a la semana, 37,5% entre 30 y 150 minutos, todas eran actividades de baja intensidad (Tabla 5).

Tabla 5. Caracterización de los participantes del estudio (análisis dietario, comorbilidades y actividad física).

ANÁLISIS DIETARIO			
VARIABLE	MEDIA ±	MEDIANA (RI)	MÍN - MÁX
Frutas y Verduras ¹	2,8 ± 2	3 (1 - 4.5)	0 - 5

Lácteos y derivados	1,1 ± 1	1 (1 - 1)	0 - 3
Carnes	1,1 ± 1	1 (1 - 1.5)	0 - 2
Carbohidratos complejos	4,6 ± 1	4.5 (4 - 5)	4 - 6
Carbohidratos simples	2,1 ± 2	2 (0 - 4)	0 - 5
Grasa saturada	1,6 ± 1	1.5 (1 - 2)	1 - 3
Grasas insaturadas	2,1 ± 2	2.5 (0 - 3.5)	0 - 5
Productos altos sodio	0	0	0 - 1
OTRAS VARIABLES			
			%
Comorbilidad	Si		75,0
	No		25,0
Actividad física	Si	< 30 minutos/semana	25,0
		Entre 30 y 150 minutos/semana	37,5
	No		37,5

DE = desviación estándar. ¹Número de porciones consumidas al día, establecidas según lista de intercambio de alimentos (Manjarrés Luz Mariela, 1998).

En la Tabla 6 se presentan los resultados obtenidos en los participantes al cabo de 21 días (pos) de consumir la compota comparados con su estado basal, es decir, al inicio de la intervención (pre). Se observa una tendencia a disminución en el peso e IMC, sin embargo, dicho descenso no fue estadísticamente significativo. En relación con la presión arterial se presentó disminución tanto en la presión arterial sistólica (PAS) tanto en la presión arterial diastólica PAD, no obstante, sólo la PAS fue significativa (p 0,041). Para el perfil lipídico, si bien no se encontraron cambios significativos, se observan tendencia a la disminución para los parámetros evaluados (colesterol total, triglicéridos, LDL, VLDL y HDL). En cuanto a los niveles de glucosa en ayunas en sangre, se observó un aumento significativo (p 0,036), mas no para la hemoglobina glicosilada que refleja el promedio de la glucemia durante los 2-3 meses anteriores. Referente a los marcadores proinflamatorios se observó disminución

estadísticamente significativa en las citoquinas evaluadas: TNF α (p 0,012), IL1 β (p 0,012) e IL6 (p 0,017). Se observó tendencia a disminución de la PCR, pero no presentó significancia estadística.

Tabla 6. Efecto del consumo de la compota de guayaba, granadilla, aceite de linaza y canela sobre los parámetros bioquímicos, antropométricos y la presión arterial de los participantes.

VARIABLES EVALUADAS	DÍA 1 DE INTERVENCIÓN		DÍA 21 DE INTERVENCIÓN		
	MEDIANA (RI)	MÍN - MÁX	MEDIANA (RI)	Mín - Máx	Valor de P
Peso (Kg)	70,1 (63,8 - 92)	61 - 109.5	69,3 (63,7 - 90,4)	60 - 110	0,141
IMC (Kg/m ²)	31,9 (25,4 - 37,9)	21.6 - 45.3	31,5 (25,4 - 37,8)	21,3 - 44,5	0,123
Perímetro de cintura (cm)	96,5 (93,2 - 113,4)	88.3 - 126	96 (89,6 - 112)	88,5 - 122	0,069
PAS (mmHg)	129 (110 - 137)	108 - 148	127 (109 - 129)	106 - 138	0,041
PAD (mmHg)	79 (70 - 89)	70 - 92	76 (71 - 85)	70 - 90	0,102
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,4 (0,2 - 0,8)	0.1 - 3	0,3 (0,1 - 0,5)	0,1 - 0,9	0,176
Colesterol total (mg/dL)	196 (178 - 244,5)	142 - 319	195,5 (167,5 - 261)	154 - 342	0,327
Triglicéridos (mg/dL)	145,5(85,5 - 207)	49 - 635	137 (101 - 276)	64 - 886	0,069
HDL (mg/dL)	52,7 (35,8 - 69,4)	30.8 - 74.6	50 (32,6 - 69,6)	26 - 78,2	0,483
LDL (mg/dL)	106,3 (80,2 - 127,2)	61.2 - 241.4	97,6 (85,3 - 119)	69,4 - 253	1,000
VLDL (mg/dL)	29,1 (17,1 - 41,4)	9.8 - 127	27,4 (20,2 - 55,2)	12,8 - 177,2	0,069

Glicemia (mg/dL)	145,5 (103 – 200,5)	78 - 349	157,5 (110,5 - 258)	83 – 404	0,036
Hemoglobina Glicada (%)	8 (6 – 10,6)	5.5 - 13.3	8,1 (6 – 10,5)	5,4 - 14	0,733
TNF α (pg/mL)	35,2 (34,8 – 35,7)	34,8 - 36,1	31,9 (30,7 – 33,2)	28,8 - 34,8	0,012
IL1 β (pg/mL)	34,0 (33,8 – 36,3)	33,3 - 37,3	31,9 (30,7 – 32,8)	28,2 - 34,0	0,012
IL6 (pg/mL)	4,4 (4,3 - 4,7)	3,9 - 5,1	3,5 (3,0 – 3,8)	2,8 - 4,4	0,017

IMC: índice de masa corporal, PAD: presión arterial diastólica PAS: presión arterial sistólica LDL: lipoproteína de baja densidad VLDL: lipoproteína de muy baja densidad TNF α : factor de necrosis tumoral α .

11. DISCUSIÓN

Actualmente en el mercado una compota de guayaba aporta en promedio 21,5 g de carbohidratos, 87 Kcal, 0,2 g de proteína y 0 g de grasa además de otros ingredientes para su conservación. Por el contrario, nuestro producto no tiene adición de conservantes, colorantes ni edulcorantes, siendo un alimento mínimamente procesado, ideal para ser incluido como refrigerio saludable en población general y que se ajusta al modelo de alimentación DASH (Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión), propuesta como estrategia nutricional para ayudar a el control de la HTA y dislipidemia. Este modelo puede ayudar a reducir el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular (Jenkins et al., 2015). Esta compota es un alimento reformulado que combina dos frutas tropicales (guayaba y granadilla) e implementa la especia canela como sustituto del azúcar, con el fin de realzar el sabor natural de los componentes. Con este prototipo de alimento se buscó ofrecer una opción diferente para el consumo de frutas a los jugos, así mismo, fomentar el consumo de dos frutas de fácil acceso en la región como lo son la guayaba y la granadilla, además de incluir una opción vegetal para el consumo de omega 3 representado en el aceite de linaza. Se consideró que fue aceptado por los consumidores considerando que la mayoría de los productos a base de frutas en el mercado actual, tales como refrescos, contienen altas cantidades de azúcares (entre 15 y 30 g por porción), sabores artificiales y mínimas cantidades de frutas (3%). El análisis sensorial de este producto fue importante para asegurar una adherencia al consumo durante la fase de intervención, así mismo, para evaluar la percepción del público en general a un alimento sin adición de azúcar ni edulcorantes.

La actividad antioxidante ORAC hidrofílica puede atribuirse al contenido de fenoles totales (I. S. Zapata, Piedrahita, & Rojano, 2014), el ORAC lipofílico podría estar atribuido al contenido de aceite y al licopeno presente en la guayaba (Vasconcelos et al., 2017), así mismo, su actividad antioxidante podría relacionarse también al contenido de omegas-3

aportados por el aceite de linaza y a la presencia del licopeno (Yan, Chouw, & Jayaraman, 2014).

Estudios donde se ha evaluado el efecto en colesterol y triglicéridos generalmente se evalúa al cabo de 3 meses, en este estudio se realizó por un período de tiempo menor porque era la primera vez que se estudia un producto no existente en el mercado y del cual desconocíamos su aceptación y posible adherencia al consumo, pero con el resultado sensorial nos indica que puede hacerse una intervención con mayor población y por más tiempo (12 semanas).

Relacionado con el control glicémico, se debe tener en cuenta que la población estudiada presentaba niveles iniciales de glicemia superiores a las metas de control para pacientes diabéticos (HbA1C <6,5) y quizás el tiempo de intervención no fue suficiente para controlar la alteración o descompensación crónica, así mismo, la mayoría de los pacientes presentaba un consumo de frutas y verduras inferior a lo recomendado por la OMS, equivalente a 5 raciones al día (aproximadamente 400 g) (Berciano & Ordová S, 2014). Por tanto, éste alimento podría tener un efecto mejor si es acompañado con un control dietario, y podría incluirse como un coadyuvante de una dietoterapia. El objetivo de este estudio no era crear un producto que reemplace los hipoglucemiantes; pero sí que contribuyera con el control de la glicemia como estrategia complementaria a su tratamiento, pero sin un adecuado plan dietario no tendrá un efecto importante. Tal y como se observó en el análisis dietario de los participantes, éstos continuaban incluyendo diariamente al menos dos porciones de carbohidratos simples, es decir, conocidos comúnmente como azúcares; lo cual no es lo recomendado en planes de alimentación para el manejo de personas con diabetes, esto, posiblemente haya influido en el poco control glicémico observado.

Estudios epidemiológicos han mostrado que adecuados hábitos alimenticios, como una dieta basada en frutas y verduras, se han asociado con una disminución significativa en la incidencia y la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles con bases inflamatorias, como las cardiovasculares (CVD). Actualmente, se han evaluado algunos

alimentos y bebidas naturales que contienen cantidades de fitoquímicos que se asocian con estos efectos benéficos sobre la salud humana. Algunos de estos fitoquímicos encontrados en los alimentos son la curcumina, capsaicina, gingerol, catequina, resveratrol, genistéina y quercetina y se ha reportado su contenido de a polifenoles con un efecto antioxidante y antiinflamatorio (Leiharer et al., 2013). La disminución observada en la PAS y citoquina proinflamatorias (TNF α , IL1 β e IL6) en los participantes de este estudio es importante debido a que los conocimientos sobre la patogenia de la hipertensión han mostrado un rol importante de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en todas las fases de la progresión de la enfermedad, lo que sugiere la potencial utilidad de las terapias antioxidantes para contrarrestar los síntomas y, al mismo tiempo, tratar un mecanismo fundamental de la enfermedad (Madamanchi et al., 2004). Investigaciones en modelos animales (ratas) espontáneamente hipertensas han evaluado el potencial antihipertensivo de los polifenoles de un extracto de semilla de uva y se encontró que redujo la presión sistólica en sangre (Shaughnessy, Boswall, Scanlan, Gottschall-Pass, & Sweeney, 2009).

Los efectos cardioprotectores de los polifenoles han sido vinculados especialmente a sus propiedades antioxidantes; debido a que los desequilibrios entre la producción de radicales libres (estrés oxidativo) y los niveles de antioxidantes en el cuerpo constituyen uno de los precursores importantes que se han vinculado estrechamente a la patogenia de la ECV (Torres et al., 2016.). Es así como los compuestos polifenólicos desempeñan un papel clave en la protección de macromoléculas de especies reactivas de oxígeno (ROS)/especies reactivas de nitrógeno (RNS): daño inducido, mejora del estado antioxidante, perfil lipídico y función vascular/endotelial. No obstante, también se atribuye potencial antiaterosclerótico para modular la señalización simultánea y las vías mecanísticas (M. Vitale et al., 2016). Se sugiere que los polifenoles pueden regular el metabolismo celular de lípidos; la función vascular y endotelial; hemostasia; así como la función plaquetaria; que representan condiciones primarias para la formación y desarrollo de la placa aterosclerótica. Los efectos benéficos sobre la presión arterial sistólica de la compota podrían deberse a su acción sobre la función

endotelial y la vasodilatación mediada por las células endoteliales (Angell et al., 2015; Lastra et al., 2014b).

Así mismo, el aporte de omega-3, aportado por el aceite de linaza, se ha relacionado con la influencia que éste representa sobre la coagulación sanguínea y la trombosis, el perfil de los lípidos plasmáticos, la presión sanguínea, la arritmia y la inflamación (Hartweg et al., 2009; Poudyal, Panchal, Diwan, & Brown, 2011). Mediante la incorporación a los fosfolípidos de las membranas de las células, sustituyendo el ácido araquidónico como sustrato inicial para la producción de eicosanoide y mejorando la plasticidad endotelial (Hartweg et al., 2009).

Tanto la inflamación como la disfunción endotelial se han implicado en la patogénesis de la ECV. Los diferentes tipos de citoquinas, quimiocinas actúan como mediadores importantes en la aterosclerosis y por lo tanto se consideran los mejores marcadores para predecir la ECV (Goyal et al., 2019).

La DM2 como la HTA representa factores de riesgo potentes para el desarrollo de la ECV. Las concentraciones plasmáticas de interleucina-6, pueden elevarse sustancialmente en la hipertensión arterial, hasta en proporciones de 10 a 50 veces y constituyen un factor predictivo de alto riesgo cardiovascular en estrecha relación con las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva (Pastelín Hernández & Rosas Peralta, 2007). Las evidencias recientes sugieren que la activación de la inflamación de bajo grado podría ser un desencadenante de este proceso (Lukic et al., 2014). La IL-6 y el TNF- α son citoquinas con efectos metabólicos; los niveles circulantes aumentados de IL-6 alteran la sensibilidad a la insulina, aumentan la producción de leptina y la lipólisis y disminuye la actividad de la lipoproteína lipasa en los adipocitos (Lukic et al., 2014). Nuestros resultados son consistentes a reportes realizados por Vasconcelos et al., 2017, quien evaluó marcadores inflamatorios en un modelo murino, encontró que un extracto rico en licopeno de guayaba roja mostró efectos benéficos en la inflamación, ofreciendo protección contra las consecuencias del estrés

oxidativo mediante la regulación de los mediadores inflamatorios (disminuyéndolos), e inhibiendo la expresión de genes envueltos en la inflamación (Vasconcelos et al., 2017).

La ingesta diaria de alimentos ricos en polifenoles, hierbas y mezclas vegetales mejoran la salud vascular, reduciendo notablemente la hipertensión y la ECV (Hügel et al., 2016) Los compuestos fenólicos son responsables de la capacidad antioxidante de extractos de plantas (Martins, Barros, & Ferreira, 2016). Los estudios in vitro y ex vivo han permitido determinar el efecto vasoprotector directo de productos naturales en el endotelio y la función vascular, y proponer un mecanismo de acción, no obstante, se necesitan son necesarias investigaciones in vivo para evaluar de dichos productos para proteger el sistema cardiovascular; dado que se tiene en cuenta la biodisponibilidad de productos naturales después de la absorción oral y la actividad biológica en un sistema integrado teniendo en cuenta la influencia de las fuerzas ejercidas por el flujo sanguíneo, la interacción de la sangre y las células sanguíneas con la pared arterial y también de mecanismos reguladores vasculares (Massaro et al., 2019).

12. CONCLUSIONES

La compota a base de frutas (guayaba-granadilla), canela y aceite de linaza cumplió con las características nutricionales y sensoriales que la hacen apta para el consumo humano y tuvo un aporte de compuestos fenólicos con actividad antioxidante, que la hace ideal para ser implementada en modelos de alimentación terapéuticos. Siendo una opción de refrigerio saludable, mínimamente procesado que puede ser consumido por población general y/o con restricciones dietéticas.

En esta investigación evaluó un prototipo de alimento puede ser una opción para incrementar el consumo de frutas en la población, destacar las propiedades de las frutas tropicales de la región, además es una opción de incluir ácidos grasos omega 3 de origen vegetal.

El consumo a mediano plazo (21 días) de compota a base de guayaba, granadilla, canela y aceite de linaza mejoró la presión arterial sistólica y las citoquinas pro inflamatorias TNF α , IL1B e IL6 en pacientes diabéticos e hipertensos.

Se requiere realizar estudios donde se evalúe a largo plazo (12 semanas) el potencial de los compuestos fenólicos y licopeno de la guayaba rosada, y los cinamaldehído de la canela en la prevención primaria y secundaria del riesgo cardiovascular.

Existe amplia evidencia in vitro, ex vivo y en modelos animales acerca del potencial de los polifenoles en la prevención de la enfermedad cardiovascular, mediante un mejor funcionamiento endotelial, sin embargo, existen limitados estudios en humanos que presenten riesgo cardiovascular por enfermedades asociadas (diabetes, hipertensión, obesidad). Este estudio contribuye a próximos modelos de intervención en esta población.

Nuestros hallazgos se resumen en la figura 5.

Figura 5. Efectos del consumo de la compota de guayaba, granadilla, aceite de linaza y canela en pacientes con riesgo cardiovascular.



13. BIBLIOGRAFÍA

- Allen, R. W., Schwartzman, E., Baker, W. L., Coleman, C. I., & Phung, O. J. (2013). Cinnamon Use in Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine*, *11*(5), 452–459. <https://doi.org/10.1370/afm.1517>
- Angell, S. Y., De Cock, K. M., & Frieden, T. R. (2015). A public health approach to global management of hypertension. *Lancet (London, England)*, *385*(9970), 825–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62256-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62256-X)
- AOAC. (2016). Official Methods of Analysis of AOAC INTERNATIONAL,. Retrieved April 30, 2018, from http://www.aoac.org/AOAC_Prod_Imis/AOAC/PUBS/AOAC_Member/PUBSCF/PUBSA.aspx?hkey=0feb64dc-a23a-4c67-81c9-bf11bceb01d8
- Beidokhti, M. N., & Jäger, A. K. (2017). Review of Antidiabetic Fruits, Vegetables, Beverages, Oils and Spices commonly consumed in the Diet. *Journal of Ethnopharmacology*, *201*(February), 26–41. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.031>
- Berciano, S., & Ordová S, J. M. (2014). Promoción de la salud cardiovascular (III): Nutrición y salud cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*, *67*(9), 738–747. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2014.05.003>
- Brannick, B., & Dagogo-Jack, S. (2018). Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *47*(1), 33–50. <https://doi.org/10.1016/J.ECL.2017.10.001>
- Cardiovascular Risk: Assumptions, Limitations, and Research. (2019). *The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases*, 201–266. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813792-5.00007-0>

- Cholesterol in Atherosclerosis and Cardiovascular Disease: The Role of Specific Dietary and Lifestyle Patterns. (2019). *The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases*, 145–169. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813792-5.00005-7>
- Cicero, A. F. G., & Colletti, A. (2016). Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. *Phytomedicine*, 23(11), 1134–1144. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.11.009>
- Cooper, A. J., Forouhi, N. G., Ye, Z., Buijsse, B., Arriola, L., Balkau, B., ... Wareham, N. J. (2012). Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(10), 1082–92. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.85>
- de Luis, D. A., Aller, R., & Romero, E. (2008). La canela como posible tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Clínica*, 131(7), 279. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(08\)72256-5](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(08)72256-5)
- Deepa, B., & Anuradha, C. V. (2011). Antioxidant potential of *Coriandrum sativum* L. seed extract. *Indian Journal of Experimental Biology*, 49(1), 30–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21365993>
- Deguchi, Y., & Miyazaki, K. (2010). Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of guava leaf extract. *Nutrition & Metabolism*, 7(1), 9. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-9>
- Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). (2003). *Kidney International*, 63(1), 225–232. <https://doi.org/10.1046/J.1523-1755.2003.00712.X>
- Díaz-de-Cerio, E., Verardo, V., Gómez-Caravaca, A., Fernández-Gutiérrez, A., & Segura-Carretero, A. (2016). Exploratory Characterization of Phenolic Compounds with Demonstrated Anti-Diabetic Activity in Guava Leaves at Different Oxidation States.

International Journal of Molecular Sciences, 17(5), 699.
<https://doi.org/10.3390/ijms17050699>

Dirección de Epidemiología y Demografía. (2015). *ANÁLISIS DE SITUACIÓN DE SALUD (ASIS) COLOMBIA*. Bogotá. Retrieved from <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-2015.pdf>

Durán Agüero, S., Carrasco Piña, E., & Araya Pérez, M. (2012). Alimentación y diabetes. *Nutrición Hospitalaria*, 27(4), 1031–1036. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.4.5859>

Eidenberger, T., Selg, M., & Krennhuber, K. (2013). Inhibition of dipeptidyl peptidase activity by flavonol glycosides of guava (*Psidium guajava* L.): A key to the beneficial effects of guava in type II diabetes mellitus. *Fitoterapia*, 89, 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2013.05.015>

Goyal, A., Belur, A. D., Dey, A. K., & Mehta, N. N. (2019). Blood Inflammatory Biomarkers of Cardiovascular Disease. *Biomarkers in Cardiovascular Disease*, 71–79. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54835-9.00007-7>

Granadilla, D. E. L. C. D. E., Huila, D. E. L., & Frutícola, C. P. (2006). Manual técnico del cultivo de granadilla (*passiflora ligularis juss*) en el departamento del Huila, 1–34.

Guía de práctica clínica Hipertensión arterial primaria (hta) 2013-Guía No. 18. (n.d.). Retrieved from https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Completa_HTA.pdf

Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S. G., Dahlöf, B., Elmfeldt, D., Julius, S., ... Westerling, S. (1998). Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet (London, England)*,

351(9118), 1755–62. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635947>

Hartweg, J., Farmer, A. J., Holman, R. R., & Neil, A. (2009). Potential impact of omega-3 treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Current Opinion in Lipidology*, 20(1), 30–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19133409>

Horr, S., & Nissen, S. (2016). Managing hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30(3), 445–454. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.06.001>

Hügel, H. M., Jackson, N., May, B., Zhang, A. L., & Xue, C. C. (2016). Polyphenol protection and treatment of hypertension. *Phytomedicine*, 23(2), 220–231. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.12.012>

Icontec. (2007). Frutas procesadas. Mermeladas y jaleas de frutas, (571).

ICONTEC. (1970). Norma Técnica Colombiana NTC 1263 GUAYABA. Bogotá. Retrieved from http://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2167/icontec_enormas_mobile/visor/HTML5.asp

ICONTEC. Norma Técnica Colombiana NTC 4202 Granadilla (1997). Retrieved from http://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2167/icontec_enormas_mobile/aspx/modCliente/initviewer.aspx?GUID=F56A2863-017B-4236-A2C8-12E79206746E

Inflammation. (2019), 23–51. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813792-5.00002-1>

Inflammation and Cardiovascular Diseases. (2019), 53–117. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813792-5.00003-3>

Instituto nacional de salud. (2011). *Primer informe. Aspectos relacionados con la frecuencia de uso de los servicios de salud, mortalidad y discapacidad en Colombia*. Bogotá. Retrieved from

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/informefinal.pdf>

Isaza Adrian. (2016). Double G Medicinal Smoothie As An Adjuvante To Anti-Hypertensive Medications For Diabetic Patients With Hypertension: Can A Smoothie High In Potassium, Fiber, Vitamin C, Omega 3, Lycopene, Cinnamon And Magnesium Reduce Blood Pressure In Diabetic Patients? An Observational Study. *Nutritional Perspectives: Journal of the Council on Nutrition of the American Chiropractic Association*, Vol. 39, No. 2, 36–42. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Adrian_Isaza/publication/299595820_MEDICINAL_SMOOTHIE_AS_AN_ADJUVANT_TO_ANTI-HYPERTENSIVE_MEDICATIONS_FOR_DIABETIC_PATIENTS_WITH_HYPERTENSION_CAN_A_SMOOTHIE_HIGH_IN_POTASSIUM_FIBER_VITAMIN_C_OMEGA_3_LYCOPENE_CINNAMON_A

Jackson, A.-O., Regine, M. A., Subrata, C., & Long, S. (2018). Molecular mechanisms and genetic regulation in atherosclerosis. *IJC Heart & Vasculature*, 21, 36–44. <https://doi.org/10.1016/J.IJCHA.2018.09.006>

Jenkins, D. J. A., Jones, P. J., Frohlich, J., Lamarche, B., Ireland, C., Nishi, S. K., ... Kendall, C. W. C. (2015). The effect of a dietary portfolio compared to a DASH-type diet on blood pressure. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(12), 1132–1139. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.08.006>

Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2015). Harrison's Principles of Internal Medicine , 19e , 2015 > Diabetes Mellitus : Diagnosis , Classification , and Pathophysiology, 37(Suppl 1), 2015.

Kotchen, T. A. (2014). Hypertensive Vascular Disease |. In McGraw-Hill Medical (Ed.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, | AccessMedicine | (19e ed.). Retrieved from

<http://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2351/content.aspx?sectionid=79743947&bookid=1130&Resultclick=2&q=hypertensive+vascular+disease>

Lastra, G., Syed, S., Kurukulasuriya, L. R., Manrique, C., & Sowers, J. R. (2014a). Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 103–122. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.005>

Lastra, G., Syed, S., Kurukulasuriya, L. R., Manrique, C., & Sowers, J. R. (2014b). Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: An Update. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 103–122. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.005>

Leihener, A., M??ndlein, A., & Drexel, H. (2013). Phytochemicals and their impact on adipose tissue inflammation and diabetes. *Vascular Pharmacology*, 58(1–2), 3–20. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.09.002>

Lipscombe, L., Butalia, S., Dasgupta, K., Eurich, D., Goldenberg, R., Khan, N., ... Bscphm, S. S. (2016). Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Canadian Journal of Diabetes*, 40(3), 193–195. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.02.006>

Luisa Estela Gil-Velázquez, María Juana Sil-Acosta, Elia R. Domínguez-Sánchez, Laura del Pilar Torres-Arreola, & Juan Humberto Medina-Chávez. (2013). Guía de práctica clínica Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 51(1), 104–19.

Lukic, L., Lalic, N. M., Rajkovic, N., Jotic, A., Lalic, K., Milicic, T., ... Gajovic, J. S. (2014). Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: Potential targets for an efficient preventive intervention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(4), 3586–3598. <https://doi.org/10.3390/ijerph110403586>

M. Vitale et al. (2016). Polyphenol intake and cardiovascular risk factors in a population with

type 2 diabetes: The TOSCA.IT study. *Clinical Nutrition*, 1–7. Retrieved from http://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2143/S0261561416313164/1-s2.0-S0261561416313164-main.pdf?_tid=ef82cf8c-1ca4-11e7-8e1e-00000aab0f6c&acdnat=1491688217_a8b454d4ec60115eb478dcec5e878339

Madamanchi, N. R., Vendrov, A., & Runge, M. S. (2004). Oxidative Stress and Vascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(1), 29–38. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000150649.39934.13>

Manjarrés Luz Mariela. (1998). *Tabla de lista de intercambio de alimentos - Mariela Garcia Caruso, Marta Lucia Calderon Alvarez, Luz Mariela Manjarres Correa - Google Libros*. Medellín : Reimpresos U de A. Retrieved from https://books.google.com.co/books/about/Tabla_de_lista_de_intercambio_de_aliment.html?hl=es&id=9GbwMgEACAAJ&redir_esc=y

Marina Carvajal de Pabón, L., Sandra Turbay, I., Benjamin Rojano, I., Lizeth Marely Álvarez, I., Sara Luz Restrepo, I., Julie Maritza Álvarez, I., ... Clara Ochoa, I. O. (2011). Algunas especies de Passiflora y su capacidad antioxidante Some Passiflora species and their antioxidant capacity. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 16(164). Retrieved from <http://scielo.sld.cu>

Martín-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L. M., Tuñón, J., Muñoz-García, B., Madrigal-Matute, J., Moreno, J. A., ... Egido, J. (2009). Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*, 62(6), 677–688. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)71335-1](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(09)71335-1)

Martins, N., Barros, L., & Ferreira, I. C. F. R. (2016). In vivo antioxidant activity of phenolic compounds: Facts and gaps. *Trends in Food Science and Technology*, 48, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.11.008>

Massaro, M., Scoditti, E., Carluccio, M. A., & De Caterina, R. (2019). Mini-review Oxidative

stress and vascular stiffness in hypertension: A renewed interest for antioxidant therapies? ☆. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2019.03.004>

Ministerio de Salud-Dirección General de Promoción y Prevención. *GUIA DE ATENCION DE LA DIABETES TIPO II*. (n.d.). Retrieved from <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/32Atencion de la Diabetes tipo 2.PDF>

Moriya, J. (2018). Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/J.JJCC.2018.05.010>

O'Shea, P. M., Griffin, T. P., & Fitzgibbon, M. (2017). Hypertension: The role of biochemistry in the diagnosis and management. *Clinica Chimica Acta*, 465, 131–143. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.12.014>

Observatorio nacional de salud. (2013). *Segundo informe, Mortalidad 1998-2011 y situación de salud en los municipios de frontera terrestre en Colombia*. Bogotá. Retrieved from <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/Segundo informe ONS.pdf>

Observatorio Nacional de Salud. (2015). *Sexto informe ONS, Informe Nacional sobre Desigualdades Sociales en Salud en Colombia*. Bogotá. Retrieved from <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/6to-informe-ons.pdf>

Ojewole, J. A. O. (2005). Hypoglycaemic and hypotensive effects of *Psidium gajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(10), 689. <https://doi.org/10.1358/mf.2005.27.10.948917>

OMS. (2014). *INFORME SOBRE LA SITUACIÓN MUNDIAL de las enfermedades no transmisibles*. Retrieved from

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149296/1/WHO_NMH_NVI_15.1_spa.pdf?ua=1&ua=1

OMS. (2015). Enfermedades cardiovasculares. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>

OMS | Enfermedades no transmisibles. (2017). Retrieved April 12, 2017, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/>

Oppenheimer, G. M. (2010). Framingham Heart Study: The First 20 Years. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 53, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.03.003>

Paschos, G. K., Magkos, F., Panagiotakos, D. B., Votteas, V., & Zampelas, A. (2007). Dietary supplementation with flaxseed oil lowers blood pressure in dyslipidaemic patients. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(10), 1201–1206. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602631>

Pastelín Hernández, G., & Rosas Peralta, M. (2007). *Inflamación en hipertensión arterial* (Vol. 77). México. Retrieved from www.medigraphic.com

Pérez Rodrigo, C., Aranceta, J., Salvador, G., Varela-Moreiras, G., & Pérez Rodrigo Fundación FIDEC, C. C. (2015). Métodos de Frecuencia de consumo alimentario. *Rev Esp Nutr Comunitaria*, 21, 45–52. <https://doi.org/10.14642/RENC.2015.21.sup1.5050>

Poudyal, H., Panchal, S. K., Diwan, V., & Brown, L. (2011). Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: Effects and emerging mechanisms of action. *Progress in Lipid Research*, 50(4), 372–387. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.06.003>

Powers AC. (2014). Diabetes Mellitus: Management and Therapies | Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical. In *Harrison's principles of internal medicine* (19th ed.). New York: McGraw-Hill. Retrieved from <http://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2351/content.aspx?sectionid=79752952&boo>

kid=1130&Resultclick=2

- Raggi, P., Genest, J., Giles, J. T., Rayner, K. J., Dwivedi, G., Beanlands, R. S., & Gupta, M. (2018). Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*, *276*, 98–108. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2018.07.014>
- Rayner, B., Charlton, K. E., Lambert, E. V., & Derman, W. (2010). Nonpharmacologic Prevention and Treatment of Hypertension. *Comprehensive Clinical Nephrology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-05876-6.00034-4>
- Ren, J., Sowers, J. R., & Zhang, Y. (2018a). Metabolic Stress, Autophagy, and Cardiovascular Aging: from Pathophysiology to Therapeutics. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, *29*(10), 699–711. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.08.001>
- Ren, J., Sowers, J. R., & Zhang, Y. (2018b). Metabolic Stress, Autophagy, and Cardiovascular Aging: from Pathophysiology to Therapeutics. *Trends in Endocrinology & Metabolism, Month Year*, *xx*. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.08.001>
- Saravanan, S., & Parimelazhagan, T. (2014). In vitro antioxidant, antimicrobial and anti-diabetic properties of polyphenols of *Passiflora ligularis* Juss. fruit pulp. *Food Science and Human Wellness*, *3*(2), 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2014.05.001>
- Sevilla-Asencio, O. A., Dublán-García, O., Gómez-Oliván, L. M., & López-Martínez, L. X. (2013). *CienciaUAT*. *CienciaUAT* (Vol. 8). Univ. Retrieved from <http://www.revistaciencia.uat.edu.mx/index.php/CienciaUAT/article/view/6/9>
- Shaughnessy, K. S., Boswall, I. A., Scanlan, A. P., Gottschall-Pass, K. T., & Sweeney, M. I. (2009). Diets containing blueberry extract lower blood pressure in spontaneously hypertensive stroke-prone rats. *Nutrition Research*, *29*, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.01.001>

- Sowers, J. R. (2013). Diabetes Mellitus and Vascular Disease. *Hypertension*, *61*, 943–947.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612>
- Taniguchi, C. M., Emanuelli, B., & Kahn, C. R. (2006). Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *7*(2), 85–96.
<https://doi.org/10.1038/nrm1837>
- The Origin of Chronic Diseases With Respect to Cardiovascular Disease. (2019), 1–21.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813792-5.00001-X>
- Hawa N.Siti. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). (2015). *Vascular Pharmacology*, *71*, 40–56.
<https://doi.org/10.1016/J.VPH.2015.03.005>
- Torres, N. O., Com, N., Fernanda, L., Ceron, Z., Yasno, P. A., Patricia, Á., ... Amézquita, N. (n.d.). La abrumadora evidencia en la patología cardiovascular. *25 Morfolia* –, *8*(2). Retrieved from <http://revistas.unal.edu.co/index.php/morfolia/article/viewFile/58929/57362>
- Tuomilehto, J., Rastenyte, D., Birkenhäger, W. H., Thijs, L., Antikainen, R., Bulpitt, C. J., ... Fagard, R. (1999). Effects of Calcium-Channel Blockade in Older Patients with Diabetes and Systolic Hypertension. *New England Journal of Medicine*, *340*(9), 677–684. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903043400902>
- USDA. (2014). Passion-fruit, (granadilla), purple, raw - United States Department of Agriculture. Retrieved April 16, 2017, from <https://usdasearch.usda.gov/search?utf8=√&affiliate=usda&query=Passion-fruit%2C+%28granadilla%29%2C+purple%2C+raw&commit=Search>
- Vallverdú-Queralt, A., Regueiro, J., Martínez-Huélamo, M., Fernando, J., Alvarenga, R., Leal, L. N., & Lamuela-Raventos, R. M. (2014). A comprehensive study on the phenolic

profile of widely used culinary herbs and spices: Rosemary, thyme, oregano, cinnamon, cumin and bay. *FOOD CHEMISTRY*, 154, 299–307.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.12.106>

Vasconcelos, A. G., Amorim, A. das G. N., dos Santos, R. C., Souza, J. M. T., de Souza, L. K. M., Araújo, T. de S. L., ... Leite, J. R. de S. A. (2017). Lycopene rich extract from red guava (*Psidium guajava* L.) displays anti-inflammatory and antioxidant profile by reducing suggestive hallmarks of acute inflammatory response in mice. *Food Research International*. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.01.017>

Vedanthan, R., Bernabe-Ortiz, A., Herasme, O. I., Joshi, R., Lopez-Jaramillo, P., Thrift, A. G., ... Fuster, V. (2017). Innovative Approaches to Hypertension Control in Low- and Middle-Income Countries. *Cardiology Clinics*, 35(1), 99–115.
<https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.08.010>

World Health Organization. (2017). *WHO | Global Health Estimates*. WHO. Retrieved from http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/

Yan, L., Chouw, N., & Jayaraman, K. (2014). Flax fibre and its composites – A review. *Composites Part B: Engineering*, 56, 296–317.
<https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2013.08.014>

Zahin, M., Ahmad, I., & Aqil, F. (2017). Antioxidant and antimutagenic potential of *Psidium guajava* leaf extracts. *Drug and Chemical Toxicology*, 40(2), 146–153.
<https://doi.org/10.1080/01480545.2016.1188397>

Zapata, I. S., Piedrahita, A. M., & Rojano, B. (2014). Capacidad atrapadora de radicales oxígeno (ORAC) y fenoles totales de frutas y hortalizas de Colombia. *PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA*, 16, 25–36. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/penh/v16n1/v16n1a3.pdf>

Zapata, K., Cortes, F. B., & Rojano, B. A. (2013). Polifenoles y Actividad Antioxidante del

Fruto de Guayaba Agria (*Psidium araca*). *Información Tecnológica*, 24(5), 103–112.
<https://doi.org/10.4067/S0718-07642013000500012>