



FIGURA 1. Bulbo de ajo. Foto: B. Vanaclocha.

Antihiperlipemiantes de origen vegetal

M^º Concepción Navarro Moll

Departamento de Farmacología
Facultad de Farmacia
Universidad de Granada

Abstract

Hyperlipidemias constitute one of the main risk factors for the cardiovascular diseases at the developed societies. The need of active agents against the alterations of the lipid profile, has lead to the search of natural products with activity on elevated lipid levels. Thanks to these studies, the antihyperlipidemic activity of several medicinal plants (*Camellia thea*, *Glycine max*, *Plantago* spp, *Garcinia cambogia*, among others) and plant constituents (i.e.: sulphur containing derivatives of garlic, soybean lecithine, phytoosterols, berberine, several polyphenol derivatives, etc., has been well established. By regarding the interest of this natural products, it is easy to conclude that the plant kingdom is a useful source of therapeutic agents for the treatment and prevention of hypercholesterolemia and its serious sequelae consequences.

Key words

Cholesterol, hyperlipidemia, garlic, berberine, phytoosterols, *Garcinia*, *Plantago*, soybean, green tea.

Resumen

Las hiperlipidemias constituyen uno de los principales factores de riesgo para la salud cardiovascular en las sociedades desarrolladas. La necesidad de disponer de agentes activos frente a las alteraciones del perfil lipídico, ha conducido a que la búsqueda de los mismos, se haya extendido a la investigación de productos naturales con actividad en las hiperlipidemias. Gracias a estos estudios, se ha podido establecer la actividad antihiperlipemiente de varias plantas medicinales (*Camellia thea*, *Glycine max*, *Plantago* spp, *Garcinia cambogia*, entre otras) y constituyentes vegetales (derivados azufrados del ajo, lecitina de soja, fitosteroles, berberina, distintos derivados polifenólicos, etc.). A la vista del interés de estos productos naturales, es fácil concluir que el mundo vegetal es una fuente de remedios en el tratamiento y prevención de las hiperlipidemias y sus graves secuelas.

Palabras clave

Colesterol, hiperlipidemias, ajo, berberina, fitosteroles, *garcinia*, *Plantago*, soja, té verde.



Introducción

Las hiperlipidemias se asocian a muchas de las patologías responsables del deterioro de la calidad de vida, a la vez que inciden de forma significativa en la mortalidad en las sociedades occidentales. Se hace necesario por tanto, además de los cambios pertinentes en el estilo de vida (dieta, ejercicio), el disponer de principios activos que mejoren el perfil lipídico. Y si bien es cierto que la entrada en el ámbito terapéutico de las estatinas ha supuesto un importante avance, sobre todo en lo que se refiere al tratamiento de las hiperlipidemias graves, no lo es menos que es conveniente disponer de otras herramientas terapéuticas, dotadas de un alto margen de seguridad, destinadas a combatir procesos hiperlipidémicos leves o moderados y/o que puedan ser administrados concomitantemente con otros fármacos de mayor potencia farmacológica, pero a los que acompañan, en muchos casos, efectos secundarios que no se pueden dejar de lado.

Al igual que ocurre en el tratamiento de muchas otras afecciones, también en el caso de las hiperlipidemias los productos naturales obtenidos a partir de distintas plantas medicinales, y pertenecientes a distintas categorías químicas (polisacáridos, derivados azufrados, lípidos complejos, polifenoles, esteroides, alcaloides), ofrecen importantes posibilidades terapéuticas a los pacientes afectados por esta alteración, tal y como se desprende de los numerosos estudios farmacológicos y clínicos realizados en este sentido. Las aportaciones realizadas por la naturaleza al tratamiento de las hiperlipidemias, corresponden, en muchos casos, a principios activos presentes en especies vegetales empleadas desde antiguo, con distintos fines, en medicina tradicional, mientras que en otros son la consecuencia de programas de investigación destinados a la búsqueda, mediante tamizaje farmacológico, de compuestos naturales con actividad antihiperlipemiente.

Compuestos glucídicos: fibra dietética

En las últimas décadas se ha prestado una gran atención a la posible actuación de la fibra dietética sobre el perfil lipídico. Dentro del amplio apartado de la fibra, se establece una primera diferenciación en función de su solubilidad, en fibra insoluble y fibra soluble, siendo este último tipo el que mayor interés presenta en el tratamiento de las hipercolesterolemias leves o moderadas. Las fibras solubles, pertenecientes en la mayoría de casos a la categoría química de los mucílagos, dan lugar a una disminu-

nución del colesterol total y del LDLc, sin afectar a los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) y HDLc, según han puesto de manifiesto distintos ensayos clínicos y los correspondientes meta-análisis ⁽¹⁻⁴⁾.

En este efecto antihipercolesterolemia de la fibra soluble pueden concurrir distintos mecanismos:

- Inhibición de la síntesis de colesterol hepático, bien por el efecto inhibitor de los ácidos grasos de cadena corta producidos a partir de la fermentación de la fibra soluble, como consecuencia de la actuación de las bacterias del colon ^(5, 6); bien por disminución de la hiperglucemia post-prandial, ya que la fibra soluble produce un descenso de la velocidad de absorción de la glucosa y de los niveles plasmáticos de insulina, lo cual puede dar lugar a una disminución de la síntesis hepática de colesterol ^(2, 7).
- Incremento de la conversión hepática de colesterol en ácidos biliares: la administración de fibra soluble produce un descenso de la circulación enterohepática de los ácidos biliares, debido a que dicha fibra secuestra los ácidos biliares en el lumen intestinal, disminuyendo su disponibilidad y favoreciendo su eliminación ^(7, 8).
- Se sugiere también como posible mecanismo antihipercolesterolemia, el aumento de viscosidad del bolo alimenticio en el intestino delgado, que daría lugar a la formación de una fina capa en la mucosa intestinal, la cual actuaría como barrera física, disminuyendo así la absorción de nutrientes y de ácidos biliares ^(9, 10).

Entre las especies medicinales susceptibles de ser empleadas en el tratamiento de las hipercolesterolemias por su contenido en fibra soluble, se encuentran distintas especies de *Plantago*, entre las que destaca el *Plantago ovata* Forsk. o ispágula, para la que se ha demostrado, de acuerdo con el análisis crítico (incluido en ESCOP) ⁽¹¹⁾ de múltiples ensayos clínicos, que la administración diaria de 10,2 g/día divididos en tres dosis de los tegumentos de sus semillas (cutícula seminal de ispágula), producen una disminución de LDLc (6,7%) y de apolipoproteína B en relación con el grupo placebo, en pacientes con hipercolesterolemia leve o moderada, sin afectación de los niveles de triglicéridos (TG) y HDLc ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Los mejores resultados se obtuvieron mediante combinación de la citada dosis con una dieta baja en grasas. La administración de dichas dosis de ispágula permite rebajar a la mitad la dosis de fármacos secuestrantes de ácidos biliares (colestipol,



colestiramina), con la consiguiente disminución de los efectos secundarios de dichos fármacos ⁽¹¹⁾. Es necesario incidir en la necesidad de administrar los preparados de ispágula conjuntamente con la ingesta, ya que si son administrados entre comidas, carecen de efecto sobre los niveles plasmáticos de colesterol ⁽¹⁵⁾.

Otro producto de interés es el glucomanano, mucílago obtenido a partir de los tubérculos de *Amorphophallus konjac* K.Koch (= *Amorphophallus rivieri* var. *konjac* (K.Koch) Engl.), compuesto fundamentalmente por glucosa y manosa en proporción 1:1,6. Su administración, en dosis similares a las de cutícula seminal de ispágula, produce un descenso en la glucemia postprandial de hasta el 10%, a la vez que actúa positivamente sobre el perfil lipídico, con disminución de los niveles plasmáticos de LDL-colesterol y de los triglicéridos ^(16, 17). La actuación sobre estos últimos es consecuencia de la capacidad del glucomanano de alterar la emulsificación y lipólisis de los triglicéridos.

En todo caso, es necesario recordar que, tanto en el caso de los preparados de ispágula y los de glucomanano, como con los elaborados con otras drogas vegetales ricas en fibra, es necesario acompañar la toma de abundante agua, para evitar que se forme una masa con excesiva consistencia, capaz de producir una obstrucción intestinal. Igualmente, conviene distanciar su administración de la de otros medicamentos, con el fin de evitar interferencias en la absorción de estos.

Lecitina de soja

La lecitina de soja responde químicamente a un lípido complejo obtenido a partir de las semillas de *Glycine max* Merr. Está constituida principalmente por fosfolípidos. Su actuación beneficiosa en los casos de hipercolesterolemia leve o moderada, parece estar en relación directa tanto con el incremento de la secreción del colesterol biliar ⁽¹⁸⁾ como con el importante efecto inhibitorio de la lecitina sobre la enzima AcilCoA / Colesterol Aciltransferasa (ACAT) ⁽¹⁹⁾, cuya función consiste en la esterificación del colesterol en el enterocito, previa a su incorporación a los quilomicrones y posterior absorción en el sistema linfático. Como consecuencia de estas actuaciones, se producen apreciables descensos en los niveles plasmáticos de colesterol total (18%), LDLc (35%) y TG (35%), así como de un incremento de los niveles plasmáticos de HDLc y de la relación HDLc/colesterol total, observados en animales de

experimentación ⁽²⁰⁻²³⁾. Por otra parte, los resultados obtenidos en experiencias realizadas sobre monos hipercolesterolémicos, son indicativas de que la administración de lecitina, además de mejorar el perfil lipídico, produce la disminución del tamaño de las placas de ateroma preexistentes ⁽²⁴⁾. A esta actuación farmacológica hay que añadir la práctica ausencia de efectos secundarios por administración de lecitina, así como de interacciones y contraindicaciones.

La dosis aconsejable para el tratamiento de hipercolesterolemias y/o hiperlipidemias leves o moderadas, es de 20 g/día de un preparado de soja con un 7% de lecitina, o bien, la cantidad de lecitina equivalente (1,4 g lecitina/día).

Derivados azufrados del ajo

El bulbo de ajo (*Allium sativum* L.) ha sido empleado desde la antigüedad en el tratamiento de distintas afecciones, entre las que se encuentran las cardiovasculares, en particular las derivadas de la formación de placa de ateroma. Este efecto preventivo de la aterosclerosis, conjuntamente con el tratamiento de las hiperlipidemias, se encuentra recogido como indicación terapéutica de los preparados elaborados con ajo, en la amplia monografía que aparece en ESCOP ⁽²⁵⁾, consecuencia de un análisis ponderado de la bibliografía disponible sobre el tema, en la que se observan unas ciertas discrepancias ^(26, 27) sobre el papel de los preparados de ajo, no tanto en lo que se refiere a su efecto positivo en la prevención de la aterosclerosis, como en lo que se refiere a su incidencia sobre el perfil lipídico ⁽²⁸⁻³³⁾. Estas discrepancias en cuanto a la actuación sobre el perfil lipídico, pueden ser debidas, al menos en parte, a las distintas características de los sujetos incluidos en los estudios, según sean normo o hipercolesterolémicos: mientras que se observan buenos resultados cuando los ensayos se realizan sobre pacientes hipercolesterolémicos ^(34, 35), la actuación de los preparados de ajo no es significativa en el caso de individuos normocolesterolémicos ⁽³⁶⁾. Otro factor a tener en cuenta es la duración de los ensayos, puesto que los mejores resultados en cuanto a mejora del perfil lipídico se observan a partir de los seis meses de iniciado el tratamiento ⁽³⁷⁾.

Si bien es cierto que los preparados de ajo ejercen una discreta actividad sobre los niveles plasmáticos de colesterol, LDLc y TG (FIGURA 2), no se puede perder de vista que la modificación del perfil lipídico no es el único factor a considerar en la génesis de

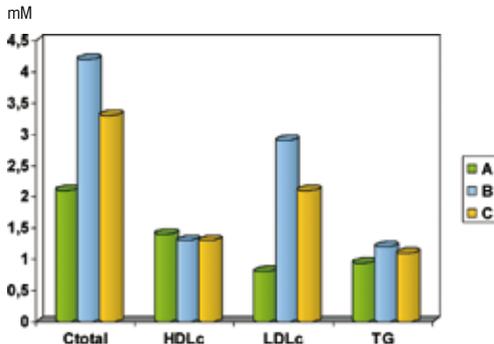


FIGURA 2. Acción de un suplemento de ajo (25 mg de liofilizado de un extracto acuoso obtenido a partir de 500 mg de ajo, por kg de peso corporal) sobre distintos parámetros plasmáticos. A: ratas normocolesterolémicas; B: ratas hipercolesterolémicas; C: ratas hipercolesterolémicas tratadas con el preparado de ajo. Adaptado de Gorinstein (44).

la aterosclerosis. En él, se encuentra directamente implicado también el proceso de liperoxidación de las lipoproteínas, que los compuestos organosulfurados del ajo son capaces de inhibir, debido a su marcado efecto sobre el status oxidativo (39-44), con la consiguiente repercusión en la formación de la placa de ateroma (45, 46). Estos supuestos tendrían su confirmación experimental en los resultados publicados por Ashraf et al. en 2004 (47), según los cuales los preparados de ajo ejercen su efecto beneficioso debido tanto a la reducción de las propiedades aterogénicas del colesterol, como al mantenimiento de la función endotelial mediada por el óxido nítrico, probablemente por inhibición de la oxidación del LDLc e incremento de los valores séricos de HDLc.

El descenso de los niveles anormalmente elevados de colesterol, es debido, al menos en parte, a la inhibición de su síntesis, al interactuar los derivados azufrados del ajo (alliina, alicina, ajoenos, etc.) con la hidroximetil glutaril CoA-reductasa (HMG CoA-reductasa) (48-52), mediante la inactivación de los grupos -SH de la enzima (53). Además de estas actuaciones, los preparados de ajo inhiben en forma dosis-dependiente la agregación (36, 54) y adhesión plaquetaria, incluso en individuos normocolesterolémicos, a la vez que disminuyen la formación del eicosanoide proagregante tromboxano A₂. Por otra parte, no se puede olvidar que en esta protección cardiovascular de los preparados de ajo se encuentra también implicada la activación de la síntesis

endógena de óxido nítrico a que dan lugar (55-57), así como la disminución de la liberación de citoquinas inflamatorias.

Finalmente, cabe señalar que este conjunto de acciones ha servido de base teórica también para el estudio del ajo envejecido, que consiste en un extracto hidroalcohólico de ajo fresco (20% p/v), mantenido durante 20 meses a T^a ambiente y que posteriormente es filtrado y concentrado a presión reducida y baja T^a. La S-alil cisteína es el principal derivado azufrado hidrosoluble de este extracto, en el que se encuentra en una proporción de 1,47 g/L. Con él se han realizado dos ensayos clínicos alentadores en cuanto a las posibilidades terapéuticas del ajo; en el primero de ellos, de corta duración (dos semanas) los autores (58) sugieren que el tratamiento a corto plazo con 2,4 g/día, en tres dosis, del citado extracto de ajo envejecido, mejora la función endotelial en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, mientras que en el segundo de ellos, de un año de duración, la administración de 4 ml/día de preparados de ajo envejecido, elaborados según el protocolo antes descrito inhibió la progresión de la calcificación de las arterias coronarias (57).

Polifenoles

Los estudios realizados con derivados polifenólicos procedentes de diversas plantas medicinales, han puesto de manifiesto el interés de este amplio grupo fitoquímico en el tratamiento de distintos procesos patológicos, entre los que se encuentran las hiperlipidemias leves y moderadas (59-67). En este efecto protector de los polifenoles sobre la salud cardiovascular, se encuentran implicados, en mayor o menor medida, una amplia gama de actuaciones farmacológicas (FIGURA 3).

Té verde

Entre las especies medicinales susceptibles de ser empleadas en el tratamiento de hiperlipidemias leves o moderadas debido a su contenido en derivados flavónicos, cabe citar al té verde (*Camellia thea* Link), para el que los resultados de distintos estudios son indicativos de que su consumo regular produce la disminución de colesterol total, triglicéridos y de la relación LDL/HDL. Esta mejoría del perfil comportaría una disminución del riesgo de aterosclerosis y de las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la misma (68, 69). La actuación del té verde en el proceso aterosclerótico es debida en gran parte a su riqueza en catequinas, dotadas de una significativa actividad frente al estrés oxidativo

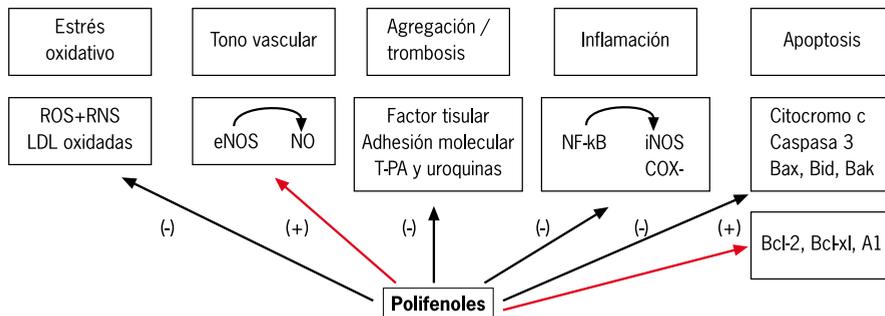


FIGURA 3. Posibilidades de actuación de los polifenoles frente a diversos factores implicados en distintas alteraciones cardiovasculares. (ROS: especies Reactivas de oxígeno; RNS: Especies reactivas de nitrógeno; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; NO: óxido nítrico; T-PA: activador tisular del plasminógeno; NF-κB: factor de necrosis κB; iNOS: óxido nítrico sintasa inducible; COX: ciclooxigenasa). Flechas rojas: efecto estimulante; flechas negras: efecto inhibitorio. Adaptado de Curin et al. (67).

(70, 71), protegiendo al LDLc en las células endoteliales frente a la lipoperoxidación inducida por radicales libres (72-75), con disminución de la progresión de la placa aterosclerótica y de la proliferación de las células de músculo liso vascular (76). A ello se añade la inhibición de la expresión, dosis-dependiente, del galato de epigallocatecol (GEGC) sobre una enzima clave en la lipogénesis, la ácido graso-sintasa (FAS) (77, 78), el incremento de la expresión del LDLR hepático (79), y la actividad fibrinolítica de las catequinas (78). La actuación del té en las dislipemias se encuentra asimismo favorecida tanto por la inhibición de la lipasa pancreática, como por la reducción de la solubilidad del colesterol en las micelas, con la consiguiente disminución en la absorción de los lípidos presentes en la ingesta (80, 81). Ello está de acuerdo con los resultados obtenidos en el ensayo clínico llevado a cabo por Unno et al. en 2005 (82), según los cuales la administración de extractos de té ricos en catequinas originan un descenso significativo de los niveles plasmáticos post-prandiales de triacilgliceroles, disminuyendo de esta forma uno de los factores de riesgo coronario. Estos y otros posibles beneficios sobre la salud cardiovascular del consumo habitual de té, han sido evaluados en distintos ensayos clínicos (83-87). Los resultados obtenidos son indicativos de que un consumo elevado de té (6-10 tazas/día) o de preparados de té ricos en catequinas (375 mg/día), produce una disminución significativa de los niveles plasmáticos de colesterol total (11,3%) y LDLc (16,4%) (88), acompañada de un discreto descenso en los niveles plasmáticos de TG

(89). Por otra parte, según las conclusiones expuestas por Peters et al. (90) en su meta-análisis, el consumo habitual de té (tres o más tazas al día) llevaría aparejado una disminución del riesgo de infarto.

Própolis

El própolis o propoleo, producto recolectado por las abejas a partir de las resinas y secreciones que cubren las yemas de distintas especies vegetales, se caracteriza por una abundante presencia de compuestos flavónicos (quercetina, pinocembrina, etc.) y ácidos fenólicos (fenetil éster del ácido cafeico). Con independencia del interés del própolis como antimicrobiano, antifúngico, inmunomodulador, etc. (91-95), los resultados procedentes de numerosos estudios realizados con el própolis, son indicativos del posible interés de este producto en el tratamiento de dislipemias, ya que a su actividad antioxidante, demostrada *in vitro* e *in vivo* (96-99), se une su capacidad de disminuir los niveles plasmáticos anormalmente elevados de LDLc, VLDLc y TG, en unión de un incremento de HDLc (91, 99, 100).

Fruto de garcinia

El fruto de garcinia (*Garcinia cambogia* Desr.) o tamarindo malabar es empleado en el tratamiento del sobrepeso debido a la capacidad del ácido hidroxycítrico (AHC) de disminuir el proceso de lipogénesis, mediante inhibición de la enzima ATPcitratiolasa. Estudios *in vitro* sobre células adiposas, muestran que el extracto de *G. cambogia* inhibe la acumulación de grasa en el adipocito (101), a la vez que incrementa el número de receptores hepáticos de LDL. Por otra



parte, tanto *in vitro* como *in vivo*, los componentes flavónicos de *G. cambogia* producen una disminución en la síntesis de colesterol ⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾; estos hechos motivan que se pueda considerar a la garcinia como una especie prometedoras en la prevención de procesos ateroscleróticos y la consiguiente reducción del riesgo cardiovascular, tal y como muestran los resultados obtenidos en un ensayo doble ciego frente a placebo, según el cual, la administración de AHC dio lugar a la disminución del 20% del IMC (índice de masa corporal) y de los niveles de leptina, LDL y TG.

Isoflavonas

La introducción en el ámbito terapéutico de especies vegetales ricas en isoflavonas, entre las que destaca la soja (*Glycine max* Merr.), ha sido motivada, en una primera instancia, por el carácter de fitoestrógenos de estos derivados polifenólicos (genisteína, daidzeína, biochanina A, etc.), gracias al cual ejercen un efecto positivo sobre la sintomatología climaterica. Y si bien los preparados fitoterápicos elaborados con extractos de soja con un contenido normalizado en isoflavonas son de indudable interés para conseguir una mejora de distintos síntomas frecuentes en la menopausia ^(105, 106), como es el caso de la reacción vasomotora, no lo son menos en lo que se refiere a la protección cardiovascular que pueden prestar en caso de pacientes con hipercolesterolemia leve o moderada. Los mecanismos implicados en la protección cardiovascular de las isoflavonas son múltiples:

- Actuación sobre el status oxidativo

En lo que se refiere a la actividad antioxidante, la isoflavona con mayor actividad es la genisteína, conjuntamente con el equol, producto metabólico de la daidzeína, ejerciendo su actividad antioxidante mediante la inhibición de la expresión de la NADPH oxidasa p22phox, que se traduce en un descenso en la producción de radical peroxinitrito a expensas del NO (óxido nítrico), e incrementando la biodisponibilidad de este agente relajante de la musculatura lisa vascular ⁽¹⁰⁷⁾. Este descenso en el radical peroxinitrito determina una disminución en la oxidación de las LDL. Dicha actividad antioxidante, evidenciada tanto *in vitro* como *in vivo* ⁽¹⁰⁸⁾, da lugar a una menor presencia de las llamadas especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, como consecuencia de lo cual cabe esperar, entre otros beneficios sobre patologías producidas o agravadas por estrés oxi-

dativo [enfermedad de Alzheimer, v.g. ⁽¹⁰⁹⁾], efectos protectores de la pared vascular, vía disminución de los procesos de oxidación del LDL-colesterol, etc. Por otra parte, los resultados descritos por Yousef *et al.* en 2004 ⁽¹¹⁰⁾ sugieren que la genisteína aumenta la actividad de distintas enzimas antioxidantes (catalasa, superóxido dismutasa y glutathion reductasa), no afectando la actividad de la glutathion transferasa (GST).

- Interacción con receptores β -estrogénicos

Como consecuencia de la interacción con los receptores β -estrogénicos, las isoflavonas incrementan la expresión de los receptores hepáticos del LDLc y la actividad de los mismos y, por tanto, la metabolización del LDLc. Estas acciones, que interesan al perfil lipídico, se encuentran acompañadas por una disminución en la proliferación y migración de las células del músculo liso vascular ⁽¹¹¹⁾, pudiendo conferir efectos cardioprotectores en el sistema cardiovascular mediante inhibición del remodelado vascular y la formación de la neointima.

- Disminución de la biosíntesis del colesterol

En cuanto a la inhibición de la síntesis del colesterol, recientes estudios han puesto de manifiesto la capacidad de la genisteína para inhibir a la enzima HMG-CoA reductasa ⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾, directamente implicada en la síntesis del colesterol.

- Otros mecanismos

Además de estos efectos, las isoflavonas son capaces de inhibir la unión del tromboxano A₂ a su receptor plaquetario, afectando también a la densidad de dicho receptor ⁽¹¹⁵⁾, con la consiguiente reducción de los procesos de agregación plaquetaria, así como de disminuir la expresión del péptido vasoactivo.

Estas posibilidades teóricas de actuación de las isoflavonas en la protección cardiovascular, han sido puestas en evidencia, en mayor o menor medida según los casos, en distintos ensayos clínicos llevados a cabo con preparados de soja ricos en isoflavonas, administrados a pacientes bien en forma de especialidades farmacéuticas, bien como complemento alimentario. En este sentido, el meta-análisis realizado por Zhan y Ho en 2005 ⁽¹¹⁶⁾ que acoge 23 ensayos clínicos, concluye que la administración de proteína de soja rica en isoflavonas da lugar, a corto plazo, a un descenso en los niveles plasmáticos de colesterol, LDLc y TG, produciendo, a más largo plazo (12 semanas) un incremento en el HDLc.



La consideración de los conocimientos actuales de la actuación de las isoflavonas sobre algunos de los principales factores implicados en la patogénesis de la aterosclerosis (FIGURA 4), permite concluir que estos compuestos, a la vez que pueden modificar el perfil lipídico, mejoran la reactividad cardiovascular, son vasodilatadores, previenen la lipoperoxidación del LDLc, inhiben la agregación plaquetaria y la trombogénesis, influyendo positivamente sobre la placa ateromatosa, todo ello en ausencia de efectos negativos procoagulantes o sobre la tensión arterial ⁽¹¹⁷⁾.

Resveratrol

No se puede dejar de hacer mención a los estudios relativos a la protección cardiovascular de los polifenoles del vino tinto, representados principalmente por el resveratrol, ya que los resultados obtenidos en ensayos *in vitro* e *in vivo*, son coincidentes con los procedentes de los realizados sobre humanos; dichos trabajos muestran que el resveratrol, debido a su potente actividad antioxidante, produce una disminución de la lipoperoxidación del LDLc y, por tanto, de la formación de la placa de ateroma, al tiempo que mejora la función endotelial ^(62, 118-122), junto con la inhibición de la proliferación de las cé-

lulas del músculo liso vascular y de la agregación plaquetaria ^(119, 120, 123).

Derivados esteroidicos: Fitosteroles

Los fitosteroles han sido objeto, desde hace más de 50 años, de abundantes estudios farmacológicos y clínicos, de los cuales se desprende el indudable interés que poseen estos compuestos en el tratamiento de las hiperlipidemias leves y moderadas ⁽¹²⁴⁻¹³⁵⁾. Los fitosteroles, al igual que ocurre con el colesterol en las especies animales, son biosintetizados en las plantas a partir de unidades de acetato ⁽¹³⁶⁾, diferenciándose estructuralmente de aquel por la presencia de un resto etilo o metilo en la cadena lateral ^(137, 138) (FIGURA 5). Si bien se puede afirmar que prácticamente todos los vegetales contienen fitosteroles en mayor o menor cantidad, el mayor interés como fuentes de los mismos recae en el insaponificable de distintos aceites vegetales empleados habitualmente en alimentación, correspondiendo la mayor riqueza a los de maíz y de girasol ⁽¹³⁹⁾. Los fitosteroles más comunes son el sitosterol, campesterol y estigmasterol ⁽¹⁴⁰⁾; sus esteroides saturados, denominados genéricamente estanoles (sitostanol y campestanol), son mucho menos abundantes en la naturaleza.

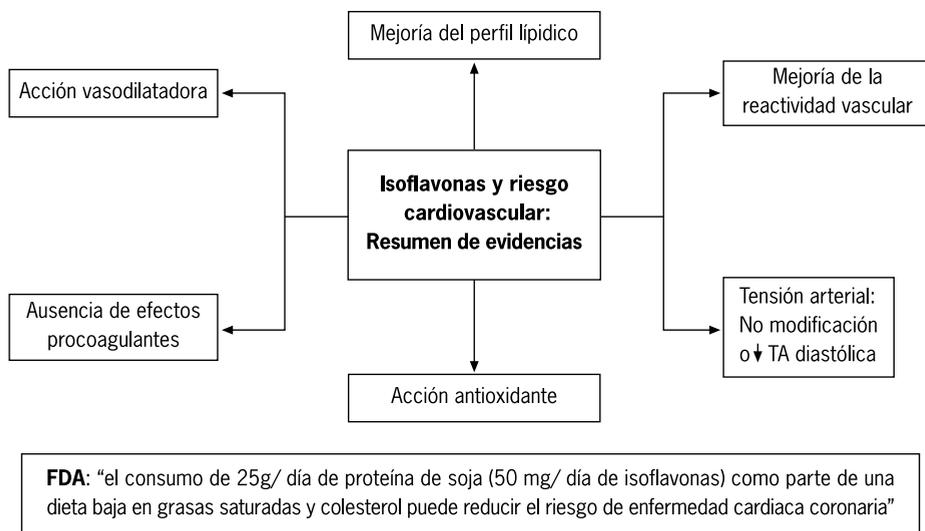


FIGURA 4. Resumen de evidencias en relación con el posible efecto beneficioso de las isoflavonas sobre el riesgo cardiovascular.

La base de su actuación en el tratamiento de las hipercolesterolemias leves y moderadas, se encuentra en relación directa tanto con su gran analogía estructural con el colesterol, como con el grado de lipofilia relativa frente a éste. Como es bien sabido, el proceso de absorción intestinal del colesterol presente en la ingesta precisa de su incorporación a las micelas, paso imprescindible para su solubilización y posterior absorción intestinal. Es en este proceso donde actúan, de forma dosis-dependiente, las moléculas de aquellos fitosteroles que están dotadas de un mayor grado de lipofilia que el colesterol (sitostanol, campesterol y β -sitosterol), desplazando a éste de su unión con las micelas⁽¹⁴¹⁾; esto da lugar a una disminución, entre el 30 y el 50%^(126, 142-144), tanto de la absorción del colesterol de la dieta, como del colesterol biliar, acompañado de un incremento de las tasas de excreción fecal de colesterol⁽¹⁴⁵⁾; por otra parte, los estudios realizados por distintos autores⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁹⁾, apuntan hacia la posibilidad de un mecanismo complementario, consistente en que los esteroides y estanoles inducirían una regulación al alza de la expresión de los transportadores ABC (ABCA₁, ABCG₅ y ABCG₈)⁽¹⁵⁰⁾ en las células intestinales, lo cual daría lugar a un

incremento de la secreción del colesterol desde las células intestinales hacia el lumen.

La deficiencia relativa en colesterol consecutiva a la disminución de su absorción, es seguida por una regulación al alza tanto de la síntesis endógena de colesterol como de la expresión de los receptores del LDLc^(151, 152). Este conjunto de hechos determina la disminución dosis-dependiente de los niveles plasmáticos de colesterol (10%)⁽¹⁴¹⁾, descenso que, de acuerdo con los ensayos clínicos realizados, se encuentra entre el 10% y el 14% para el LDLc cuando los esteroides/estanoles se administran a dosis de 2-2,5 g/día^(130, 153-156). Un dato importante es el relativo a los efectos aditivos de fitosteroles y estatinas sobre los niveles plasmáticos de colesterol en pacientes hipercolesterolémicos⁽¹⁵⁷⁾, lo cual presenta la ventaja de poder disminuir las dosis a administrar de las estatinas y la consiguiente reducción de sus efectos secundarios.

Los fitosteroles más empleados con fines antihipercolesterolemiantes son el β -sitosterol y su derivado hidrogenado, el sitostanol, así como las formas esterificadas de ambos, que se caracterizan por poseer una mayor solubilidad en las grasas^(142, 158) y un mayor tiempo de permanencia en el intestino

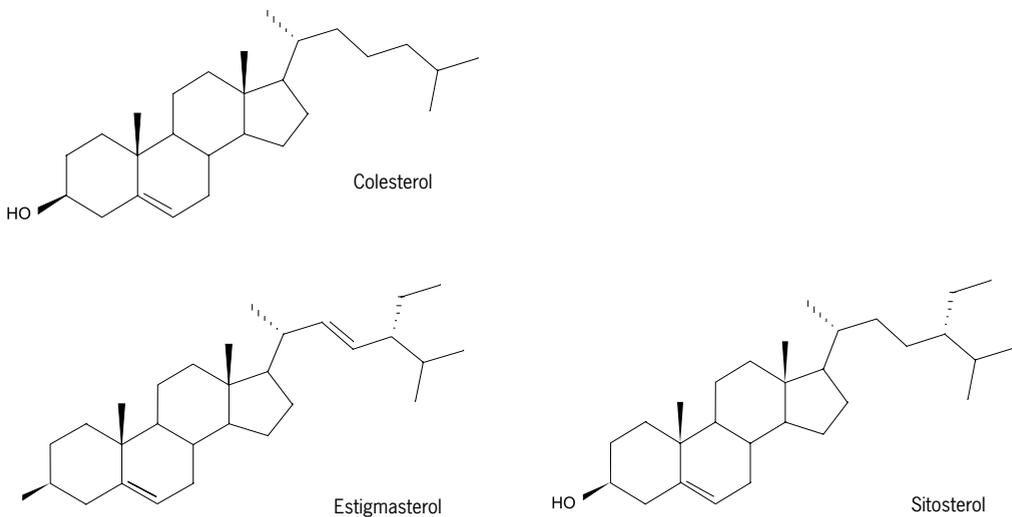


Figura 5. Estructura del colesterol y dos fitosteroles: sitosterol y estigmasterol.



delgado, hechos que repercuten en la prolongación de su actuación⁽¹⁵⁹⁾. La alta lipofilia de los esteroides y estanoles favorece su incorporación a alimentos grasos (como por ejemplo las margarinas)⁽¹⁴⁵⁾, permitiendo su administración con fines terapéuticos como parte de la dieta, hecho que puede ser positivo en el cumplimiento del tratamiento por pacientes pediátricos. Su administración mediante vehículos o alimentos no grasos, se realiza previa disolución en lecitina, con lo cual se facilita su emulsificación y disponibilidad^(95, 135, 160, 161). En contra de lo que cabía esperar, no se ha observado por el momento efecto aditivo entre lecitina y fitosteroides⁽¹⁶¹⁾.

A todo lo anterior se añade el interés que despiertan algunos de ellos, (taraxasterol, β -sitosterol)⁽¹²⁹⁾, en otros ámbitos terapéuticos, especialmente en lo que se refiere a su posible aplicación como preventivos en el cáncer de colon, como ya apuntaban los estudios epidemiológicos realizados sobre poblaciones cuya ingesta contaba con un alto contenido en fitosteroides. Este efecto preventivo en el citado proceso canceroso parece estar en relación con la modificación de los niveles de distintos factores carcinógenos como son el colesterol fecal, sus metabolitos y los ácidos biliares, si bien sus posibles aplicaciones en el campo oncológico no quedaría restringido a la prevención y/o tratamiento del cáncer de colon, ya que se ha demostrado experimentalmente que los fitosteroides son capaces de inhibir distintas líneas cancerosas, actuando en diversos estadios del desarrollo tumoral: inhibición de la tumorigénesis, inhibición de la promoción tumoral, inducción de la diferenciación celular e inhibición de las metástasis.

En lo relativo a una posible diferencia de eficacia antihipercolesterolemia entre esteroides y estanoles, si bien Ling y Jones, en 1995,⁽¹²⁷⁾ se pronunciaban a favor de estos últimos, trabajos realizados recientemente por distintos autores muestran que esteroides y estanoles poseen efectos similares en la reducción del LDLc^(162, 163).

En cuanto a su seguridad, puede afirmarse que los efectos secundarios son raros y de escasa relevancia^(156, 164), debido a su baja absorción por la mucosa intestinal, si bien hay que tener en cuenta que debido a su lipofilia, pueden ocasionar una disminución en la absorción de vitaminas liposolubles⁽¹⁶⁵⁾.

El gugal o gugalón es una gomo-óleo-resina que se obtiene mediante incisión de la corteza de las ramas y tronco de *Commiphora mukul* Engl. En la fracción resinosa de esta secreción se encuentran distintos

derivados esteroídicos, denominados gugulesteronas (E y Z) y gugulesteroles. Estos compuestos, especialmente las gugulesteronas, además de activar enzimas lipolíticas, inhiben la síntesis hepática del colesterol, probablemente actuando como antagonista del receptor farnesoide X (FXR)^(166, 167) y del receptor de los ácidos biliares (BAR) implicados en el metabolismo del colesterol y en la regulación de los ácidos biliares, respectivamente^(168, 169), y activan al receptor LDL hepático⁽¹⁷⁰⁾. La administración de la fracción resinosa de *C. mukul*, produce un incremento de la excreción fecal de ácidos biliares y colesterol, dato indicativo de una menor absorción intestinal. En ensayos realizados sobre animales de experimentación, se ha encontrado que el gugal aumenta la actividad de hormonas tiroideas⁽¹⁷¹⁾, si bien este hecho no ha obtenido confirmación en ensayos realizados en humanos⁽¹⁷²⁾. Su actuación sobre la HMG CoA reductasa⁽¹⁷³⁾ y, sobre todo, su demostrada actividad antioxidante, son hechos a tener en cuenta en lo relativo a la protección cardiovascular^(174, 175), así como su efecto negativo sobre la agregación plaquetaria y su carácter fibrinolítico^(176, 177).

Los ensayos clínicos realizados bien con gugal, bien con alguna de sus fracciones o con las gugulesteronas aisladas, han sido múltiples, tal y como se recoge en una revisión aparecida recientemente⁽¹⁷⁷⁾. De la consideración conjunta de todos ellos se desprende que, si bien en algunos casos no se pueden establecer diferencias significativas con los grupos placebo, la administración tanto de gugulesteronas (25 mg, tres veces al día), como de gugalípido (resina) reduce significativamente los niveles de LDLc, VLDLc y TG, aumentando la relación HDLc/colesterol total. Quizás sería conveniente, con el fin de eliminar controversias sobre la eficacia del gugal en el tratamiento de las hiperlipidemias, la realización de un ensayo clínico independiente, amplio, bien diseñado y a largo plazo. A pesar de la seguridad de los preparados de gugal, y como simple medida precautoria, la administración de preparados de *C. mukul* no está recomendada en casos de hipertirodismo, disfunción hepática y procesos diarreicos, infancia, embarazo y lactancia, así como en el caso de pacientes tratados con bloqueantes de canales de Ca²⁺, anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Alcaloides

Dentro del grupo de los alcaloides con actividad antihipercolesterolemia, se encuentra la berbe-

rina (FIGURA 6), alcaloide benciltetrahydroquinolínico, presente en *Hydrastis canadensis* L., *Coptis chinensis* Franch., *Berberis* spp. y otras especies vegetales.

El hallazgo de la actividad antihipercolesterolemian-te de la berberina, es la consecuencia del desarrollo de un programa de búsqueda de compuestos capaces de incrementar la expresión del receptor LDLR hepático, el cual se encuentra directamente implicado en la homeostasis del colesterol ⁽¹⁷⁸⁾, ya que favorece el aclaramiento plasmático del LDLc a través de un proceso de endocitosis mediado por el LDLR. Este alcaloide causa, de manera dosis-dependiente, un incremento en la expresión del LDLR mRNA que repercute directamente en un incremento en la función del LDLR, de forma independiente de los niveles intracelulares de colesterol. Esto sugiere que el SREBPs (Sterol Regulatory Elements Binding Proteins), llave de los factores de transcripción para la regulación de la síntesis de colesterol, no se encuentra implicado en la actuación de la berberina, la cual incrementaría la expresión de LDLR mRNA por un camino distinto al de las estatinas. En este sentido, los resultados obtenidos por distintos autores ^(179, 180) son indicativos de que este incremento de la expresión transcurre a través la estabilización de LDLR mRNA por la berberina. Por otra parte, según Cho *et al.* ⁽¹⁸¹⁾, este alcaloide podría actuar como antiaterosclerótico a través de la inhibición de la proliferación y migración de las células del músculo liso vascular.

En lo que se refiere a ensayos realizados sobre pacientes hipercolesterolémicos, los resultados obtenidos muestran que, tras tres meses de tratamiento con dosis bajas de berberina, se producen apreciables descensos en las tasas de colesterol sérico (29%), TG (35%) y LDLc (25%) (FIGURA 7). Esta modificación del perfil lipídico se acompaña de mejora

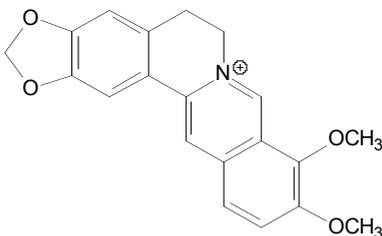


FIGURA 6. Berberina.

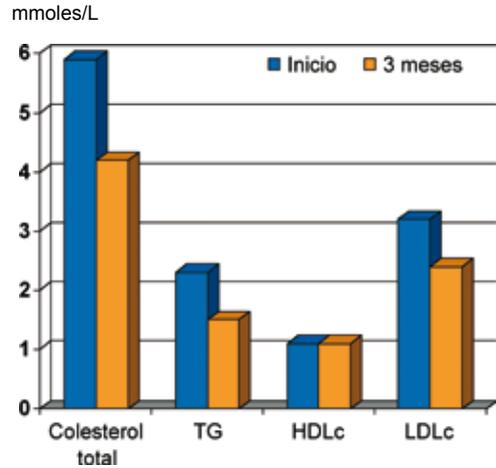


FIGURA 7. Valores de colesterol total, triglicéridos, HDLc y LDLc en pacientes tratados con 0,5 g de berberina, dos veces al día durante 3 meses.

en la función hepática de los pacientes. Y con ser interesante esta actuación de la berberina sobre los niveles plasmáticos anormalmente elevados del colesterol, su posible interés como agente terapéutico no termina en este ámbito, puesto que, en recientes experiencias *in vivo*, se ha demostrado la actuación positiva de este alcaloide en la liberación de insulina y disminución de la hiperglucemia ⁽¹⁸²⁾. Los efectos secundarios descritos por los integrantes del estudio fueron mínimos. Por otra parte, otros efectos de la berberina (antihipertensor, inotrópico, antiarrítmico de la clase III) hablan a favor de su posible interés en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Conclusiones

A la vista de la presente revisión se puede concluir que son muchos, variados y de distinta procedencia, los productos naturales que, mediante distintas vías de actuación, coincidentes en muchos casos, están dotados de interés en el tratamiento y prevención de las hiperlipidemias y sus graves secuelas.

Dirección de contacto

M^a Concepción Navarro Moll
 Departamento de Farmacología
 Facultad de Farmacia
 Universidad de Granada
 Campus de Cartuja, s/n
 Granada-18071
 Email: cnavarro@ugr.es



Referencias bibliográficas

1. De Groot AP, Luyken R, Pikaar NA. Cholesterol lowering effect of rolled oats. *Lancet* 1963; 2: 303-304.
2. Anderson JW, Deakins DA, Floore TL, Smith BM, Whitis SE. Dietary fiber and coronary hearth disease. *Crit Rev Food Sci* 1990; 29: 95-147.
3. Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR, Elmer PJ, Welch RR, Van Horn L, et al. Oat products and lipid lowering: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1992; 267: 3317-3325.
4. Braaten JT, Wood, PJ, Scott FW, Wolynetz MS, Lowe MK, Bradley-White P, Collins MW. Oat β -glucan reduces blood cholesterol concentration in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 565-474.
5. Bridges SR, Anderson JW, Deakins DA, Dillon DW, Wood CL. Oat bran increases serum acetate of hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 455-459.
6. Wright RS, Anderson JW, Bridges SR. Propionate inhibits hepatocyte lipid synthesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990; 195: 26-29.
7. Bell S, Goldman VM, Bistrrian BR, Arnold AH, Ostroff G, Forse RA. Effect of β -glucan from oats and yeast on serum lipids. *Crit Rec Food Sci Nutr* 1999; 38: 189-202.
8. Glore SR, Van Treeck D, Knehans AW, Guil M. Soluble fibre and serum lipids: a literature review. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 425-436.
9. Lund EK, Gee JM, Brown JC, Wood PJ, Johnson IT. Effect of oat gum on the physical properties of the gastrointestinal contents and on the uptake of D-galactose and cholesterol by rat small intestine in vitro. *Brit J Nutr* 1989; 62: 91-101.
10. Beer MU, Arrigoni E, Amadó R. Effects of oat gum on blood cholesterol levels in healthy young men. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 517-522.
11. ESCOP Monographs. 2^a ed. , pp 383-387. Exeter: ESCOP - Thieme, 2003.
12. Olson BH, Anderson SM, Becker MP, Anderson JW, Hunninghake DB, Jenkins DJ et al. Psyllium – enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults: results of a meta-analysis. *J Nutr* 1997; 127: 1973-1980.
13. Davidson MH, Maki KC, Kong JC, Dugan LD, Torri SA, Hall HA et al. Long-term effects of consuming foods containing psyllium seed husk on serum lipids in subjects with hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 367-376.
14. McMahon M. Treatment guidelines for hypercholesterolemia: time to consider soluble fibre. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 369-372.
15. Wolever TMS, Jenkins DJA, Mueller S, Boctor DL, Ransom TPP, Patten et al. Method of administration influences the serum-cholesterol-lowering effect of psyllium. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1055-1059.
16. Pasquier B, Armand M, Castelain C, Guillon F, Borel P, Lafont H, Lairon D. Emulsification and lipolysis of triglycerides are altered by viscous soluble dietary fibers in acidic gastric medium in vitro. *Biochem J* 1996a; 7: 269-275.
17. Pasquier B, Armand M, Guillon F, Castelain C, Borel P, Barry JL et al. Viscous soluble dietary fibers alter emulsification and lipolysis of triglycerides in duodenal medium in vitro. *J Nutr Biochem* 1996b; 7: 293-302.
18. Polichetti E, Janisson A, de la Porte PL, Portugal H, Leonardi J, Luna A, La Droitte P, Chanussot F. Dietary polyenylphosphatidylcholine decreases cholesterolemia in hypercholesterolemic rabbits: role of the hepato-biliary axis. *Life Sci* 2000 ; 67: 2563-2576.
19. LeBlanc MJ, Brunet S, Bouchard G, Lamireau T, Yousef IM, Gavino V, et al. Effects of dietary soybean lecithin on plasma lipid transport and hepatic cholesterol metabolism in rats. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 40-48.
20. O'Brien BC, Corrigan SM (1988) Influence of dietary soybean and egg lecithins on lipid responses in cholesterol-fed guinea pigs . *Lipids*; 23: 647-650.
21. Iwata T, Kimura Y, Tsutsumi K, Furukawa Y, Kimura S. The effect of various phospholipids on plasma lipoproteins and liver lipids in hypercholesterolemic rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1993; 39: 63-71.
22. Iwata T, Hoshi S, Tsutsumi K, Furukawa Y, Kimura S. Effect of dietary safflower phospholipid on plasma and liver lipids in rats fed a hypercholesterolemic diet. *J Nutr Sci Vitaminol* 1991 ; 37: 591-600.
23. Hsia SL, He JL, Nie Y, Fong K, Milikowski C. The hypocholesterolemic and antiatherogenic effects of topically applied phosphatidylcholine in rabbits with heritable hypercholesterolemia. *Artery* 1996; 22: 1-23.
24. Wilson TA, Meservey CM, Nicolosi RJ. Soy lecithin reduces plasma lipoprotein cholesterol and early atherogenesis in hypercholesterolemic monkeys and hamsters: beyond linoleate. *Atherosclerosis* 1998; 140: 147-153.
25. ESCOP Monographs. 2^a ed. , pp 14-25. Exeter: ESCOP & Thieme, 2003.
26. Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL. Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 599-605.
27. Turner B, Molgaard C, Marckmann P. Effect of garlic (*Allium sativum*) powder tablets on serum lipids, blood pressure and arterial stiffness in normo-lipidaemic volunteers: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2004; 92: 701-706.
28. Harenberg J, Giese C, Zimmermann R. Effect of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation and serum cholesterol levels in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1988; 74: 247-249.
29. Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Ann Intern Med* 2000; 133: 420-429.



30. Orekhov AN, Pivovarova EM, Tertov VV. Garlic powder tablets reduce atherogenicity of low density lipoprotein. A placebo-controlled double-blind study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1996; 6: 21-31.
31. Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. *Nutr J* 2002; 1:4. <http://www.nutritionjournal.com/content/1/1/4>. Accedido el 30-01-06.
32. Jerayaj S, Shivaji G, Jerayaj SD, Vengatensan A. Effect of combined supplementation of fish oil with garlic pearls on the serum lipid profile in hypercholesterolemic subjects. *Indian Heart J* 2005; 57: 327-331.
33. Durak I, Kavutcu M, Aytac B, Avci A, Devrim E, Özbek H, Öztürk HS. Effects of garlic extract consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in humans with high blood cholesterol. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 373-377.
34. Steiner M, Kahn AH, Holbert D, San-Lin RL. A double-blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men that compared the effect of aged garlic extract and placebo administration on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 866-870.
35. Kannar D, Wattanapenpaiboon N, Savige GS, Wahlqvist ML. Hypocholesterolemic effect of an enteric-coated garlic supplement. *J Cool Nutr* 2001; 20: 225-231.
36. Rahman K, Billington D. Dietary supplementation with aged garlic extracts inhibits ADP-induced platelet aggregation in humans *J Nutr* 2000; 130: 2662-2665.
37. Efendy JL, Simmons DL, Campbell GR, Campbell JH. The effect of the aged garlic extract, "Kyolic", on the development of experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1997; 132: 37-42.
38. Rekka EA, Kourounakis PN. Investigation of the molecular mechanism of the antioxidant activity of some *Allium sativum* ingredients. *Pharmazie* 1994; 49: 539-540.
39. Imai J, Ide N, Nagae S, Moriguchi T, Matsuura H, Itakura Y. antioxidant and radical scavenging effects of aged garlic extract and its constituents. *Planta Med* 1994; 60: 417-420.
40. Siegers CP, Röbbke A, Pentz R. Effects of garlic preparations on superoxide production by phorbol ester activated granulocytes. *Phytomed* 1999; 6: 13-16.
41. Dillon SA, Burmi RS, Lowe GM, Billington D, Rahman K. Antioxidant properties of aged garlic extract: an in vitro study incorporating human low density lipoprotein. *Life Sci* 2003; 72: 1583-1594.
42. Rahman K. Garlic and aging: new insights into an old remedy? *Ageing Res Rev* 2003; 2: 39-56.
43. Sener G, Sehrii O, Ipci Y, Ercan F, Sirvanci S, Gedik N, Yegen BC. Aqueous garlic extract alleviates ischaemia-reperfusion-induced oxidative hepatic injury in rats. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 145-150.
44. Gorinstein S, Leontowicz H., Leontowicz M, Drzewiecki J, Najman K, Katrich E et al. Raw and boiled garlic enhances plasma antioxidant activity and improves plasma lipid metabolism in cholesterol-fed rats. *Life Sci* 2006; 78:655-663.
45. Raj kumar S, Pillai KK, Balani DK, Hussain SZ. Antiatherosclerotic effect of lipotab forte in cholesterol-fed rabbits. *J Ethnopharmacol* 1998; 59: 125-130.
46. Brace LD. Cardiovascular benefits of garlic (*Allium sativum* L). *J Cardiovasc Nurs* 2002; 16: 33-49.
47. Asraf MZ, Hussain ME, Fahim M. Antiatherosclerotic effects of dietary supplementations of garlic and turmeric: restoration of endothelial function in rats. *Life Sci* 2005; 77: 837-857.
48. Quereshi AA, Abiurmeileh N, Din ZZ, Elson CE, Burger WC. Inhibition of cholesterol and fatty acid biosynthesis in liver enzymes and chicken hepatocytes by polar fractions of garlic. *Lipids* 1983; 18: 343-348.
49. Gebhardt R. Inhibition of cholesterol biosynthesis by a water-soluble garlic extract in primary cultures of rat hepatocytes. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1991; 41: 800-804.
50. Gebhardt R. Multiple inhibitory effects of garlic extracts on cholesterol biosynthesis in hepatocytes, *Lipids* 1993; 28: 613-619.
51. Gebhardt R, Beck H, Wagner KG. Inhibition of cholesterol biosynthesis by alicin and ajoene in rat hepatocytes and HepG2 cells. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213: 57-62.
52. Liu L, Yeh YY. Water-soluble organosulphur compounds of garlic inhibit fatty acid and triglyceride synthesis in cultured rat hepatocytes. *Lipids* 2001; 36: 395-400.
53. Mathew BC, Prasad NV, Prabodh R. Cholesterol-lowering effect of organosulphur compounds from garlic: a possible mechanism of action. *Kathmandu Univ Med J* 2004; 2: 100-102 (abstract).
54. Steiner M, Li W. Aged garlic extract, a modulator of cardiovascular risk factors: a dose finding study on the effects of AGE on platelet function. *J Nutr* 2001; 131: 980S-984S.
55. Das I, Khan NS, Sooranna SR. Potent activation of nitric oxide synthase by garlic: a basis for its therapeutic applications. *Curr Med Res Opin* 1995; 13: 257-263.
56. Sooranna S, Hirani J, Khan N, Das I. Garlic and nitric oxide metabolism: the implications during pregnancy. *Eur J Clin Res* 1996; 8: 22-23.
57. Budoff MJ, Takasu J, Flores FR, Niihara Y, Lu B, Lau BH et al. Inhibiting progression of coronary calcification using aged garlic extract in patients receiving statin therapy: a preliminary study. *Prev Med* 2004; 39: 985-991.
58. Williams MJA, Sutherland WHF, McCormick MP, Yeoman DJ, de Jong S. Aged garlic extract improves endothelial function in men with coronary artery disease. *Phytother Res* 2005; 19: 314-319.
59. Ulbricht TL, Southgate DA. Coronary heart disease: seven dietary factors. *Lancet* 1991; 338: 985-992.
60. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Current Opin Lipidol* 2001; 12: 4148.



61. Lim BO, Choue RW, Lee HY, Seong NS, Kim JD. Effect of the flavonoid components obtained from *Scutellaria radix* on the histamine, immunoglobulin E and lipid peroxidation of spleen lymphocytes of Sprague-dawley rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67: 1126-1129.
62. Fuhrman B, Volkova N, Coleman R, Aviram M. Grape powder polyphenols attenuate atherosclerosis development in apolipoprotein E deficient (E⁰) mice and reduce macrophage atherogenicity. *J Nutr* 2005; 135: 722-728.
63. Enkhmaa B, Shiwaku K, Katsube T, Kitajima K, Anuurad E, Yamasaki M, Yamane Y. Mulberry (*Morus alba* L.) leaves and their major flavonol quercetin 3- (6-malonylglucoside) attenuate atherosclerotic lesion development in LDL receptor-deficient mice. *J Nutr* 2005; 135: 729-734.
64. Eddouks M, Lemhadri A, Michel JB. Hypolipidemic activity of aqueous extract of *Capparis spinosa* L. in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 98 : 345-350.
65. Prasad K. Hypocholesterolemic activity and antiatherosclerotic effect of flax lignan complex isolated from flaxseed. *Atherosclerosis* 2005; 179: 269-275.
66. Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn DE, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 418-425.
67. Curin Y, Andriantsitohaina R. Polyphenols as potential therapeutic agents against cardiovascular diseases. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 97-107.
68. Suzuki J, Ogawa M, Izawa A, Sagesaka YM, Isohe M. Dietary consumption of green tea catechins attenuate hyperlipidaemia-induced atherosclerosis and systemic organ damage in mice. *Acta Cardiol* 2005; 60: 271-276.
69. Chan PT, Fong WP, Cheung YL, Huang Y, Ho WK, Chen ZY. Jasmine green tea epicatechins are hypolipidemic in hamster (*Mesocricetus auratus*) fed a high fat diet. *J Nutr* 1999; 129: 1094-1101.
70. Dreosti IE. Bioactive ingredients: antioxidants and polyphenols in tea. *Nutr Rev* 1996; 54: S51-S58.
71. Dobrzynska I, Snicinska A, Skrzydlewska E, figaszewski Z. Green tea modulation of the biochemical and electric properties of rat liver cells that were affected by ethanol and aging. *Cell Mol Biol Lett* 2004; 9: 709-721.
72. Hodgson JM, Puddey IB, Croft KD, Burke V, Mori Ta, Cacchetta RA, Beilin LJ. Acute effects of ingestion of black and green tea on lipoprotein oxidation. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1103-1107.
73. Miura Y, Chiba T, Miura S, Tomita I, Umegaki K, Ikeda M, Tomita T. Green tea polyphenols (flavan-3-ols) prevent oxidative modification of low density lipoproteins: an ex vivo study in humans 2000; 11: 216-222.
74. Yang TTC, Koo MWL. Inhibitory effect of Chinese green tea on endothelial cell-induced LDL oxidation. *Atherosclerosis* 2000; 148: 67-73.
75. Hirano-Ohmori R, Takahashi R, Momiyama Y, Taniguchi H, Yonemura A, Tamai A et al. Green tea consumption and serum malondialdehyde-modified LDL concentrations in healthy subjects. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 342-346.
76. Chyu KY, Babbidge SM, Zhao X, Dandillaya R, Rietveld AG, Yano J. Differential effects of green tea-derived catechin on developing versus established atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Circulation* 2004; 109: 2448-2453.
77. Yeh CW, Chen WJ, Chiang CT, Lin-Shiau SY, Lin JK. Suppression of fatty acid synthase in MCF-7 breast cancer cells by tea and tea polyphenols: a possible mechanism for their hypolipidemic effects. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 267-276.
78. Lin JK, Lin-Shiau SY. Mechanisms of hypolipidemic and anti-obesity effects of tea and tea polyphenols. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50. www.mnfj.com. Accedido 30-01-06.
79. Kaul D, Shukla AR, Sikand K, Dhawan V. Effect of herbal polyphenols on atherogenic transcriptome. *Mol Cell Biochem* 2005; 278: 177-184.
80. Raederstorff DG, Schlachter MF, Elste V, Weber P. Effect of EGCG on lipid absorption and plasma lipid levels in rats. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 326-332.
81. Cooper R, Morrè DJ, Morrè DM. Medicinal benefits of green tea: part I. Review of noncancer health benefits. *J Alt Comp Med* 2005; 11: 521-528.
82. Unno T, Tago M, Suzuki N, Nozawa A, Sagesaka YM, Kakuda T, Egawa K, Kondo K. Effect of tea catechins on postprandial plasma lipid responses in human subjects. *Br J Nutr* 2005; 93: 543-547.
83. Sasazuki S, Kodama H, Yoshimasu K, Liu Y, Washio M, Tanaka K et al. Relation between green tea consumption and the severity of coronary atherosclerosis among Japanese men and women. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 401-408.
84. Sueoka N, Suganuma M, Sueoka E, Okabe S, Matsuyama S, Imai K et al. A new function of green tea: prevention of lifestyle-related diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 928: 274-280.
86. Geleijnse JM, Witterman JC, Launer LJ, Lamberts SW, Pols HA. Tea and coronary heart disease: protection through estrogen-like activity? *Arch Intern Med* 2001; 161:1919-1920.
87. Hakim IA, Alsaif MA, Alduwaihy M, Al-Rubeaan K, Al-Nuaim AR, Al-Attas OS. Tea consumption and prevalence of coronary heart disease in Saudi adults: results from a Saudi national study. *Prev Med* 2003; 36: 64-70.
88. Maron DJ, Lu GP, Cai NS, Wu ZG, Li YH, Chen H et al. Cholesterol-lowering effect on a theaflavin-enriched green tea extract: a randomised controlled trial. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1448-1453.
89. Kuo KL, Weng MS, Chiang CT, Tsai YJ, Lin-Shiau SY, Lin JK. Comparative studies on the hypolipidemic and growth suppressive effects of oolong, black, pu-erh, and green tea leaves in rats. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 480-489.
90. Peters U, Poole C, Arab L. Does tea affect cardiovascular



- disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 495-503.
91. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of propolis. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 341-363.
92. Chen IJ, Shiao MS, Hsu ML, Tsai TH, Wang SY. Effect of caféico acid phenetyl ester, an antioxidant from propolis, on inducing apoptosis in human leukemic HL-60 cells. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 5615-5619.
93. Ito J, Chang FR, Wang HK, Park YK, Ikegaki M, Kilgore N, Lee KH. Anti-AIDS agents. 48. Anti-HIV activity of moronic acid derivatives and the new melliferone-related triterpenoid isolated from brazilian propolis. *J Nat Prod* 2001; 64:1278-1281.
94. Melliou E, Chinou I. Chemical analysis and antimicrobial activity of greek propolis. *Planta Med* (2004); 70: 515-519.
95. Orsolic N, Knezevic AH, Sver L, Terzic S, Basic I. Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. *J Ethnopharmacol* 2004; 94:307-315.
96. Nakanishi I, Uto Y, Ohkubo K, Miyazaki K, Yakumaru H, Urano S et al. Efficient radical scavenging ability of artemillin C, a major component of brazilian propolis, and the mechanism. *Org Biomol Chem* 2003; 1: 1452-1454.
97. Isla MI, Paredes-Guzmán JF, Nieva-Moreno MI, Koo H, Park YK. Some chemical composition and biological activity of northern argentine propolis. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 1166-1172.
98. Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenetyl ester and galangin. *Fitoter* 2002; 73: S21-S29.
99. Fuliang HU, Hepburn HR, Xuan H, Chen M, Daya S, Radloff SE. Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. *Pharmacol Res* 2005; 51: 147-152.
100. Moreno MI, Isla MI, Sampietro AR, Vattuone MA. Comparison of free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. *J Ethnopharmacol* 2000; 71: 109-114.
101. Hasegawa N. Garcinia extracts inhibits lipid droplet accumulation without affecting adipose conversion in 3T3-L1 cells. *Phytother Res* 2001; 15: 172-173.
102. Rao RN, Sakariah KK. Lipid-lowering and antiobesity effect of (-)-hydroxycitric acid. *Nutr Res* 1988; 8: 209-212.
103. Koshy AS, Anila, Vijayalaxmi NH. Flavonoids from *Garcinia cambogia* lower lipid levels in hypercholesterolemic rats. *Food Chem* 2001; 72: 289-294.
104. Koshy AS, Vijayalaxmi NH. Impact of certain flavonoides on lipid profiles. Potential action of *Garcinia cambogia* flavonoids. *Phytother Res* 2001; 15: 395-400.
105. Navarro MC, Beltrán E. Fitoestrógenos: Posibilidades terapéuticas. *Rev Fitoter* 2001; 1: 165-182.
106. Beltrán E. Interés terapéutico de los fitoestrógenos en Ginecología: una revisión de las evidencias. *Rev Fitoter* 2004; 4: 23-40.
107. Hwang J, Wang J, Morazzoni P, Hodis HN, Sevastian A. The phytoestrogen equol increases nitric oxide availability by inhibiting superoxide production: an antioxidant mechanism for cell-mediated LDL modification. *Free Radic Biol Med* 2003 34:1271-82.
108. Yen GC, Lai HH. Inhibition of reactive nitrogen species effects in vitro and in vivo by isoflavones and soy-based food extracts. *J Agric Food Chem* 2003 ; 51: 7892-7900.
109. Zeng H, Chen Q, Zhao B. Genistein ameliorates beta-amyloid peptide (25-35-induced hippocampal neuronal apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 180-188.
110. Yousef MI, Kamel KI, Esmail AM, Baghdadi HH. Antioxidant activities and lipid lowering effects of isoflavone in male rabbits. *Food Chem Toxicol* 2004; 42: 1497-1503.
111. Dubey RK, Gillespie DG, Imthurn B, Rosselli M, Jackson EK, Keller PJ. Phytoestrogens inhibit growth and MAP kinase activity in human aortic smooth muscle cells. *Hypertension* 1999; 33: 177-182.
112. Borradaile NM, de Dreu LE, Wilcox LJ, Edwards JY, Huff MW. Soya phytoestrogens, genisteina and daidzeina, decrease apolipoprotein B secretion from HepG2 cells through multiple mechanisms. *Biochem J* 2002; 366: 531-539.
113. Sung JH, Lee SJ, Park KH, Moon TW. Isoflavones inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vitro. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68: 428-432.
114. Duncan RE, El-Soheily A, Archer MC. Regulation of HMG-CoA reductase in MCF-7 cells by genisteina, EPA, and DHA, alone and in combination with mevastatin. *Cancer Lett* 2005; 224: 221-228.
115. Garrido A, De la Maza MP, Hirsch S, Valladares L. Soy isoflavones affect platelet thromboxane A₂ receptor density but not plasma lipids in menopausal women. *Maturitas* 2006; (en prensa) <http://www.sciencedirect.com>. Accedido 30-01-06.
116. Zhan S, Ho SC (2005). Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr*, 81: 397-408.
117. Beltrán E. Isoflavonas y riesgo cardiovascular en la menopausia. *Gin Obstr Clin* 2005; 6: 159-165.
118. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 1993; 341: 1103-1104.
119. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 549-554.
120. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100: 1050-1055.
121. Naissides M, Mamo JC, James AP, Pal S. the effect of chronic consumption of red wine on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2005.



<http://www.nature.com>. Accedido 04-02-06 .

122. Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y, Aggarwal D et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr* 2005; 135: 1911-1917.
123. Cordova AC, Jackson LS, Berke-Schlessel DW, Sumpio BE. The cardiovascular protective effect of red wine. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 428-439.
124. Peterson DW.) Effect of soy bean sterols in the diet on plasma and liver cholesterol in chicks. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951; 78: 143-147.
125. Pollack OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953; 7:702-706.
126. Lees AM, Mok HYL, Lees RS, McCluskey MA, Grundy SM. Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterols balance. *Atherosclerosis* 1977; 28: 325-338.
127. Ling WH, Jones PJH. Enhanced efficacy of sitostanol-containing versus sitostanol-free phytosterols mixtures in altering lipoprotein cholesterol levels and synthesis in rats. *Atherosclerosis* 1995; 118: 319-331.
128. Vissers MN, Zock PL, Meijer GW, Katan MB. Effect of plant sterols from rice bran oil and triterpene alcohols from sheanut oil on serum lipoprotein concentration in humans. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1510-1515.
129. Ovesna Z, Vachalkova A, Horvathova K. Taraxasterol and beta-sitosterol: new naturally compounds with chemoprotective/chemopreventive effects. *Neoplasma* 2004; 51: 407-414.
130. Plat J, Mensink RP. Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 31-40.
131. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Phytosterols in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 321-325.
132. Neil HAW, Huxley RR. Efficacy and therapeutical potential of plant sterols. *Atherosclerosis Sup* 2002; 3: 11-15.
133. Ostlund RE. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 533-549.
134. De Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 362-369.
135. McPherson TB, Ostlund RE, Glodberg AC, Bateman JH, Schimmoller L, Spilburg CA.) Phytostanol tablets reduce human LDL-cholesterol: *J Pharm Pharmacol* (2005); 57: 889-896.
136. Rogers EJ, Rice SM, Nicolosi RJ, Carpenter DR, McClelland CA, Romanczik LJ. Identification and quantitation of gamma-oryzanol components and simultaneous assessment of tocots in rice bran oil. *J Am Oil Chem* 1993; 70: 301-307.
137. Grundy SM (1983) Absorption and metabolism of dietary cholesterol. *Ann Rev Nutr*; 3:71-96.
138. Normen L, Dutta P, Lia A, Andersson H. Soy sterol esters and β -sitostanol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 908-913.
139. Weirauch JL, Gardner JM. Sterol content of foods of plant origin. *J Am Diet Assoc* 1978; 73: 39-47.
140. Heinemann T, Axtmann G, von Bergmann K. Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *Eur J Clin Inv* 1993; 23: 827-831.
141. Wong NC. The beneficial effects of plant sterols on serum cholesterol. *Can J Cardiol* 2001; 17: 715-721.
142. Mattson FH, Grundy SM, Crouse JR. Optimizing the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 697-700.
143. Moghadasian MH. Pharmacological properties of plant sterols in vivo and in vitro observations. *Life Sci* 2000; 67: 605-615.
144. Sudhop T, von Bergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia. *Drugs* 2002; 62: 2333-2347.
145. Miettinen TA. Gas-liquid chromatographic determination of fecal neutral sterols using a capillary column. *Clin Chim Acta* 1982; 124: 245-248.
146. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV (2000) Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*; 290: 1771-1775.
147. McNeish J, Aiello J, Guyot D, Turi T, Gabel C, Aldinger C et al. High density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter-1. *Proc Nat Am Soc* 2000; 97: 4245-4250.
148. Drobnik W, Lindenthal B, Lieser B, Ritter M, Christiansen Weber T, Liebisch G et al. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) affects total body sterol metabolism. *Gastroenterol* 2001; 120: 1203-1211.
149. Plat J, Mensink RP. Increased intestinal ABCA1 expression contributes to the decrease in cholesterol absorption after plant stanol consumption. *FASEB J* 2002; 16:1248-1453.
150. Repa JJ, Berge KE, Pomajzl, Hobbs HH, Mangelsdorff DJ. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors α and β . *J Biol Chem* 2000; 275: 18793-18800.
151. Ling WH, Jones PJH. Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci* 1995; 57: 195-206.
152. Plat J, Mensink RP. Effects of plant stanol esters on LDL receptor protein expression and on LDL receptor and HMG-CoA reductase mRNA expression in mononuclear blood cells of healthy men and women. *FASEB J* 2002; 16:258-260.
153. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 965-978.



154. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytosterols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res* 2002; 41: 457-500.
155. Thompson GR, Grundy SM. History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes. *Am J Cardiol* 2005; 96 (Sup. 1): 3-9.
156. Plat J, Mensink RP. Plant stanol and plant sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005; 96 (1A): 15D-22D.
157. Neil HA, Meijer GW, Roe LS. Randomized controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 2001; 156: 329-337.
158. Mattson FH, Volpenhein RA, Erickson BA. Effect of plant sterol esters on the absorption of dietary cholesterol. *J Nutr* 1977; 107: 1139-1146.
159. Plat S, van Onselen ENM, van Heugten MMA, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant sterol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 671-677.
160. Spilburg CA, Goldberg AC, McGill JB, Stenson WF, Racette SB, Bateman J et al. Fat-free foods supplemented with soy stanol-lecithin powder reduce cholesterol absorption and LDL cholesterol. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 577-581.
161. Shin J, Kim YJ, Choi MS, Woo DH, Park T. Phytosterols and lecithin do not have an additive effect in lowering plasma and hepatic cholesterol levels in diet-induced hypercholesterolemic rats. *Biofactors* 2004; 22: 173-175.
162. Weststrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998; 42: 334-343.
163. Hallikainen MA, Sarkkinen S, Uusitupa MJ. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000; 130: 767-776.
164. Kerkhoffs DAJM, Brouns F, Hornstra G, Mensink RP. Effects on the human serum lipoprotein profile of β -glucan, soy protein and isoflavones, plant sterols and stanols, garlic and tocotrienols. *J Nutr* 2002; 132: 2494-2505.
165. Martins SL, Silva HF, Novaes MR, Ito MK. Therapeutic effects of phytosterols and phytosterols in cholesterolemia. *Arch Latinoam Nutr* 2004. 54: 257-263.
166. Cui J, Huang L, Zhao A, Lew JL, Yu J, Sahoo S et al. Guggulsterone is a farnesoid X receptor antagonist in coactivator association assays but acts to enhance transcription of bile salt export pump. *J Biol Chem* 2003; 278: 10214-10220.
167. Urizar NL, Moore DD. Guggulipid: a natural cholesterol-lowering agent. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 303-313.
168. Yan Y, González FJ, Heyman RA, Urizar NL, Liverman AB, Dodds DT et al. A natural product that lowers cholesterol as an antagonist ligand for FXR. *Science* 2002; 296: 1703-1706.
169. Wu J, Xia C, Meier J, Li S, Hu X, Lala DS. The hypolipidemic natural product guggulsterone acts as an antagonist of the bile acid receptor. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 1590-1596.
170. Singh V, Kaul S, Chander R, Kapoor NK. Stimulation of low lipoprotein receptor activity in liver membrane of guggulsterone treated rats. *Pharmacol Res* 1990; 22: 37-44.
171. Tripathi IB, Malhotra OP, Tripathi SN. Thyroid stimulating action of Z-guggulsterone obtained from *Commiphora mukul*. *Planta Med* 1984; 41: 78-80.
172. Szapari PO, Wolfe ML, Bloedon LT, Cucchiara AJ, Der-Marderosian AH, Cirigliano MD et al. Guggulipid for the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 765-772.
173. Sheela CG, Augusti KT. Effects of S-allyl cysteine sulfoxide isolated from *Allium sativum* Linn and guggulipid on some enzymes and fecal excretions of bile acids and sterols in cholesterol fed rats. *Indian J Exp Biol* 1995; 33: 749-751.
174. Singh K, Chander R, Kapoor NK. Guggulsterone, a potent hypolipidaemic, prevents oxidation of low density lipoprotein. *Phytother Res* 1997; 11: 291-294.
175. Whang X, Greilberger J, Ledinski G, Kager G, Paigen B, Jürgens G. The hypolipidemic natural product *Commiphora mukul* and its component guggulsterone inhibit oxidative modification of LDL. *Atherosclerosis* 2004; 172: 239-246.
176. Mester L, Mester M, Nityanand S. Inhibition of platelet aggregation by "guggulu" steroids. *Planta Med* 1979; 37: 367-369.
177. Ulbricht C, Basch E, Szapary P, Hammerness P, Axentsev S, Boon H et al. Guggul for hyperlipidemia: A review by the natural Standard Research Collaboration. *Compl Ther Med* 2005; 13: 279-290.
178. Brown MS, Goldstein JL. A receptor - mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
179. Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat med* 2004; 10: 1344-1351.
180. Abidi P, Zhou Y, Jiang JD, Liu J. Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2170.
181. Cho BJ, Im EK, Kwon JH, Lee KH, Shin HJ, Oh J et al. Berberine inhibits the production of lysophosphatidylcholine-induced reactive oxygen species and the ERK1/2 pathway in vascular smooth muscle cells. *Mol Cells* 2005; 20: 429-434.
182. Leng SH, Lu F, Xu LJ. Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25: 496-502.