



Facultad de Veterinaria  
**Universidad Zaragoza**



# Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

---

# ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	2
1. Introducción.....	3-13
1.1. Historia y situación actual.....	3-5
1.2. Concepto.....	5-6
1.3. Aspectos legales.....	6-9
1.4. Clasificación.....	9-13
2. Justificación y objetivos.....	14
3. Metodología.....	14
4. Resultados.....	15-24
4.1. Aplicaciones prácticas.....	15-22
4.1.1. Nutracéuticos en artritis.....	15
4.1.2. Diabetes y nutracéuticos.....	18
4.1.3. Nutracéuticos como antioxidantes.....	20
4.1.4. Otros usos de nutracéuticos.....	21-22
4.2. Estrategias en la administración.....	22-24
5. Conclusiones.....	25
6. Valoración personal.....	26
7. Bibliografía.....	27-32

## **RESUMEN**

La introducción del concepto de nutracéuticos como complemento dietético y como herramienta para prevenir enfermedades, es un tema que está adquiriendo relevancia mundial, sin estar exento de una serie de controversias que lo acompañan, ya que pocas son las conclusiones científicas que se conocen. Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica, sin prejuicios a favor o en contra, con el objetivo de profundizar en los aspectos más relevantes de éstas sustancias, en base a información recogida en fuentes de prestigio, consultando también fuentes divulgativas a las cuales tiene acceso todo el público, para poder evaluar la veracidad de las mismas. Los resultados de esta búsqueda indican que, hasta el momento, se tienen indicios de las propiedades beneficiosas de algunas sustancias consideradas nutracéuticos, cuando se usan de manera aislada, pero las evidencias quedan diluidas cuando se incorporan a la dieta convencional. Como conclusión, se trata de un mercado que en el futuro puede llegar a tener mucha relevancia e interés en su aplicación en la clínica veterinaria, pero actualmente carece tanto de respaldo científico, como legal. Por ello su uso como complemento en el tratamiento de enfermedades crónicas puede ser interesante, pero no como pilar fundamental del tratamiento.

## **ABSTRACT**

This work has been raised with the aim of deepening the importance of an issue that is catching on throughout our society. The introduction of nutraceuticals as a dietary supplement and as a tool to prevent disease, is an issue that is gaining global relevance, without being exempt from a series of controversies that accompany it, since few scientific findings are known. I have conducted a literature review, without bias for or against, in order to deepen in the most important aspects of these substances, based on information collected on sources of prestige and consulting divulging sources to which access the public, to assess the veracity of the same. The results of this search are, for the moment, that only has certainty of the beneficial properties of each substance when used isolated, but there is little scientific evidence to prove that provide benefits when incorporated into the diet. In conclusion, this is a market that in the future can have much relevance and interest in their application in veterinary clinic, but currently lacks both scientific and legal support. Therefore their use as an adjunct therapy in the treatment of chronic diseases can be interesting, but not as a fundamental pillar of treatment.

# 1.INTRODUCCIÓN

## 1.1. Historia y situación actual

El interés acerca de los nutracéuticos y los alimentos funcionales continúa creciendo, potenciado por los esfuerzos realizados en la investigación de sus propiedades y sus potenciales aplicaciones, ayudado a su vez por el interés público y la demanda de los consumidores. Representan sin duda, una gran oportunidad tanto para farmacólogos y médicos, así como para técnicos especialistas en alimentación (1).

Sin embargo, no se trata de un tema nuevo: “Que tu medicina sea tu alimento y el alimento tu medicina”, escribía Hipócrates en el siglo 400 a.C. También hacía énfasis en la relación existente entre la salud y la alimentación con la frase: “Las diferencias en las enfermedades dependen de los nutrientes” (2,3). A lo largo de la historia, civilizaciones como la india, la egipcia y la china, han demostrado un profundo interés por los efectos que los suplementos dietéticos podrían tener sobre la salud (4).

Resulta cada vez más claro que existe una relación directa entre el bienestar físico y los alimentos que componen nuestra dieta, pero su papel en la prevención de enfermedades es un tema que está presentando mucha controversia, ya que existe un gran escepticismo científico en base a las evidencias experimentales de las que se disponen. La falta de esta base científica se debe a la dificultad para evidenciar los efectos beneficiosos de éstos complementos dietéticos dentro de la complejidad experimental que supone un paciente o individuo que consume una dieta sana, equilibrada y, en consecuencia, diversa (5).

Sin embargo, el descubrimiento de las acciones provocadas por cada nutriente aislado y la creciente capacidad analítica a nivel molecular ha llevado a tener mayores conocimientos acerca de la relación entre cada estructura química y su función bioquímica y, en consecuencia, los miles de reacciones que tienen lugar entre los componentes de los alimentos y su efecto beneficioso en el cuerpo (6).

En la sociedad moderna es habitual la utilización de fármacos, para prevenir, mitigar o curar enfermedades. La mala imagen (en ocasiones merecida) que crean en el consumidor los fármacos utilizados en la terapéutica farmacológica convencional, unido al moderno redescubrimiento de éstos nutrientes funcionales, lo ha convertido en un mercado en alza y cada día está adquiriendo mayor importancia en nuestra sociedad.

La industria de los nutraceuticos, tal y cómo la conocemos hoy en día, tiene su origen en la década de 1980, en Japón. Dicho país es actualmente el líder mundial en el desarrollo de alimentos funcionales. Estos productos son considerados una gran oportunidad de mercado, ya que generan el ingreso de una importante cantidad de dinero, estimándose que el mercado de alimentos funcionales en Japón crece un 8,5% cada año .

En Estados Unidos también se trata de un mercado en alza, que crece exponencialmente y que se espera que crezca un 20% al año. Existen 29000 suplementos dietéticos disponibles en Estados Unidos y se calcula que cada año aparecen 1000 nuevos productos (7).

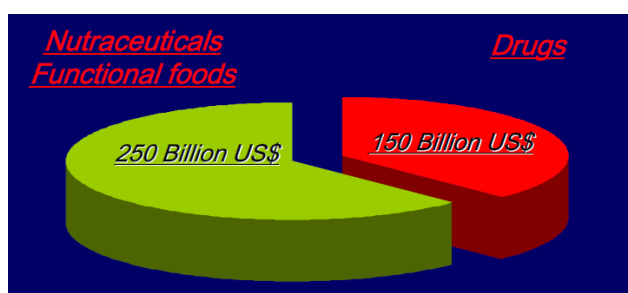


Figura 1. Comparación de la fuente de ingresos que suponen los nutraceuticos frente a los fármacos en Estados Unidos (7).

Europa está viviendo también un crecimiento masivo de éste mercado. Ésta mayor fuente de beneficios ha sido más acusada desde 2012, calculándose un incremento de ingresos de un 6,8% en cada año, pudiendo llegar a producir, en 2018, ingresos por valor de 700 millones, aproximadamente (estimando que se mantiene el crecimiento de un 6,8% al año) (8).

La esperanza de vida de la población continúa creciendo (incluidas las mascotas que habitan a nuestro lado) observándose en consecuencia un aumento en la prevalencia de las enfermedades degenerativas crónicas. Por otra parte, la obesidad y el sobrepeso son un hecho que está alcanzando cada vez mayor importancia a lo largo de un gran número de países y que está comenzando a ser considerado por las autoridades sanitarias como una epidemia. Las patologías cardíacas continúan siendo una de las principales causas de muerte en el mundo. Cáncer, osteoporosis y artrosis también tienen una elevada prevalencia.

Pese a que la genética tiene una gran influencia en el desarrollo de las patologías anteriormente citadas, la opinión generalizada es que pueden prevenirse o bien minimizarse con una dieta apropiada, ejercicio físico, un peso adecuado y un estilo de vida saludable. Además de ello, también tiene interés el uso de suplementos dietéticos para potenciar los efectos beneficiosos de la dieta. Es aquí donde toman importancia los nutraceuticos (6).

Cada año más periódicos y artículos de revistas se interesan por la relación existente entre la salud y la alimentación y, más específicamente, acerca de los nutracéuticos. Algunos programas de televisión, de difusión nacional y audiencias millonarias también están mostrando interés acerca la nutrición, el manejo de los alimentos, citando continuamente su papel en la prevención y tratamiento de enfermedades. Pero quizás el medio más influyente y que más peso está teniendo por su fácil acceso para todo el público es internet. Además de ello, existe un fuerte apoyo institucional, ya que la utilización de la nutrición como forma de mejora de la salud se entiende como una ayuda para conseguir alcanzar el propósito de los gobiernos de reducir los costes en salud en una población cada día más envejecida (6).

Alimentar con una dieta completa y equilibrada es el pilar fundamental en la nutrición de los animales de compañía. Sin embargo, existe un interés creciente de los propietarios por alimentar a sus mascotas con alimentos de gran calidad, conseguir el máximo rendimiento en actividades deportivas con sus animales y suplementar la dieta los mismos con los mismos fines perseguidos por los humanos: evitar el deterioro a largo plazo y prevenir la aparición de enfermedades degenerativas (9). Todo ello hace que sea un tema de gran popularidad y, en consecuencia, los veterinarios son constantemente consultados por sus clientes sobre dichos productos y deben estar preparados para poder aportar una información fiable y objetiva (10).

## **1.2. Concepto**

El término *nutracéutico*, es una expresión popularmente usada por el mercado comercial, pero no tiene una definición regulada legalmente. Se puede definir como un alimento o parte de un alimento capaz de proporcionar beneficios médicos incluyendo la prevención y/o el tratamiento de enfermedades (11). En Japón han definido tres condiciones que debe tener un alimento para poder considerarse como alimento funcional (6):

- Un alimento o un derivado industrial que contiene nutrientes naturales.
- Puede y debe ser consumido como parte de la dieta diaria.
- Tiene una función particular cuando es ingerido regulando un proceso particular, por ejemplo:
  - Mejora de los mecanismos de defensa naturales.
  - Prevención de una enfermedad específica.
  - Recuperación de una enfermedad específica.
  - Control de las condiciones físicas y mentales.
  - Enlentecimiento del envejecimiento.

La FDA (Food and Drug Administration), define un alimento como una sustancia que aporta nutrición, sabor o aroma. En comparación, un fármaco, es una sustancia, la cual puede ser un alimento o no serlo, pero que es usada para tratar, curar, prevenir o mitigar una enfermedad (12) y que, por ley, tiene que someterse a un proceso de aprobación que verifique que las sustancias que lo componen son seguras y eficaces. Entre ambas definiciones podríamos situar los nutraceuticos (Figura 2) (10).

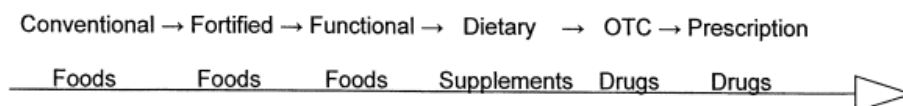


Figura 2: Esquema conceptual acerca de los alimentos y fármacos (14).

Se pueden realizar ciertas afirmaciones sobre las propiedades saludables de los alimentos e ingredientes, pero éstas deben incluir una declaración implícita o explícita acerca de la relación de una sustancia alimenticia con una enfermedad o condición relacionada con la salud. Las principales categorías de propiedades saludables se enumeran en la tabla (1) con ejemplos de cada uno.

Claim	Purpose	Example
Nutrient content claim	Describe content of certain nutrients.	"Fat-free," "low sodium."
Qualified health claim	Describe the relationship between food, food component, or dietary supplement and reduced risk of a disease or health related condition. This claim uses qualifying language because the evidence for this relationship is emerging and is not yet strong enough to meet the standard of significant scientific advancement set by the FDA.	"Some scientific evidence suggests that consumption of antioxidant vitamins may reduce the risk of certain forms of cancer. However, FDA has determined that this evidence is limited and not conclusive."
NLEA authorized health claims	Characterize a relationship between a food, a food component, dietary ingredient, or dietary supplement and risk of a disease.	"Diets high in calcium may reduce the risk of osteoporosis."
Structure/function claim	Describes role of nutrient or ingredient intended to affect normal structure or function in humans. May characterize the means by which the nutrient or ingredient affects the structure or function. May describe a benefit related to a deficiency. Must be accompanied by a disclaimer stating that FDA has not reviewed the claim and that the product is not intended to "diagnose, treat, cure, or prevent any disease."	"Calcium builds strong bones."

Tabla 1. Guía de las propiedades saludables de los alimentos (1).

### **1.3. Aspectos legales**

No hay legislación como tal establecida para los nutracéuticos en el marco legal de la Unión Europea, las normas que deben ser aplicadas son numerosas y dependen de la naturaleza del alimento. Las leyes que regulan la producción, manipulación y comercialización de los alimentos en general son aplicables también para los suplementos dietéticos (13).

Debido a las numerosas partes de la legislación que se deben aplicar y los diferentes procedimientos que deben ser seguidos, el hecho de comercializar “alimentos funcionales” preparados para el mercado, es una empresa costosa y que requiere invertir tiempo y dinero y que justifica, al menos parcialmente, los elevados precios de estos productos (14).

Las investigaciones acerca de los nutracéuticos han mostrado un futuro prometedor, lo cual ha supuesto una llamada urgente a la necesidad de legislación actualizada y específica, que haga posible un comercio no engañoso de esta variedad de alimentos (13). Las normas europeas generadas por la Ley General de los Alimentos (General Food Law Regulation), incluyendo la responsabilidad por la seguridad alimentaria, trazabilidad, recuperación y notificación, son aplicables a todos los alimentos y, en consecuencia, a los nutracéuticos. Los procedimientos exigidos por la ley son de obligado cumplimiento. La ley se basa en un modelo de análisis de riesgo. La evaluación científica del riesgo se lleva a cabo por parte de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y la gestión del riesgo se lleva a cabo por la Comisión Europea, los Estados miembros y en el caso de la legislación por el Parlamento Europeo (13).

La información acerca de la composición/función no requiere una aprobación legal previa y puede ser aportada a través del etiquetado de los alimentos y los suplementos dietéticos. La distinción entre afirmaciones sobre las propiedades saludables de un alimento y su relación con su función sanitaria es sutil, haciendo muy complicado que los consumidores puedan distinguir entre los dos tipos de afirmaciones. Si un producto se clasifica como un alimento o un medicamento depende de su uso previsto en el mercado. Pero este uso puede no ser determinado por la información proporcionada en la etiqueta del envase o el etiquetado asociado con el producto. Por lo tanto, la inserción de un mensaje de salud en la etiqueta de un producto alimenticio puede llevar a confusiones acerca de si el producto es un alimento, suplemento o medicamento (14).

Se ha creado una tabla (Tabla 2) para tratar de hacer más fácil la comprensión de la información que aportan las etiquetas y poder categorizar los productos.



Scientific ranking	FDA category	Appropriate qualifying language
Second level	B	“...although there is scientific evidence supporting the claim, the evidence is not conclusive.”
Third level	C	“Some scientific evidence suggests [insert claim language] ...however, the FDA has determined that this evidence is limited and not conclusive.”
Fourth level	D	“Very limited and preliminary scientific research suggests [insert claim language] ... the FDA concludes that there is little scientific evidence supporting this claim.”

Tabla 2. Guía de la FDA sobre las categorías de propiedades saludables (14).

Pese a las dificultades a la hora de aplicar la legislación y las posibles confusiones que se pueden originar debido a la información aportada por el etiquetado que acompaña a estos productos, cuatro son los requisitos que deben cumplir cuando vayan a ser administradas a los animales de compañía: calidad, eficacia, tolerancia y seguridad.

- **Calidad:** El fabricante siempre debe facilitar información acerca de los productos. Debe comprobarse también que los ingredientes poseen la concentración necesaria para cumplir su función y que se encuentre dentro de los límites de seguridad.
- **Eficacia:** La eficacia de una sustancia es importante desde el punto de vista científico. Probar la efectividad de los nutracéuticos, es un tema que requiere tests rigurosos y de elevado precio.
- **Tolerancia:** Para que un nutracéutico sea útil, lo primero que debe existir es la tolerancia por parte del animal a dicha sustancia. Pueden producir aversiones en el animal debido al sabor o la forma de administración. Algunas sustancias pueden provocar efectos gastrointestinales indeseables. Si alguna de éstas circunstancias ocurre pueden ser sustituidos por otros productos similares, o bien comprobar que no esté siendo provocado por la interacción con un medicamento o alimento que se le esté administrando al animal.

- Seguridad: Se trata de un parámetro muy importante. Los veterinarios siempre deben tener en cuenta cuando vayan a usar dichas sustancias que “ante todo que no dañe”. Debe ser comprobada la información acerca de los productos que van a ser utilizados, teniendo en cuenta que la seguridad de un producto no es veraz hasta que no haya sido probada masivamente en los animales de destino (11).

#### **1.4. Clasificación**

Debido a la larga y creciente lista de sustancias que componen los nutracéuticos, es necesario establecer una clasificación para una mayor comprensión y una más fácil aplicación. Existen diversas formas de categorizar éstas sustancias.

A continuación se clasifican según el criterio usado en el artículo 1, el cual los clasifica en función de la fuente de alimento de la que provenga, mecanismo de acción y naturaleza química.

##### **1.4.1. Fuentes de nutracéuticos alimenticias y no alimenticias**

Agrupar los nutracéuticos de éste modo es uno de los modos de clasificación más utilizados y puede ser una herramienta útil a la hora de establecer una dieta, así como un instrumento didáctico (Tabla 3). Debido a que muchas rutas metabólicas aspectos bioquímicos son similares en las diferentes especies, ciertas sustancias pueden encontrarse tanto en plantas como en animales y, en ocasiones, en microorganismos. Es el caso, por ejemplo, del ácido linolénico, que se encuentra en varios productos de origen animal, a pesar de que su origen se sitúa en las plantas y en otros miembros inferiores de la cadena alimentaria. La emergencia de las técnicas de recombinación genética también ha hecho que se expanda el nicho a partir del cual obtener sustancias nutracéuticas.

Plants	Animal	Microbial
β-Glucan	Conjugated Linoleic Acid (CLA)	<i>Saccharomyces boulardii</i> (yeast)
Ascorbic acid	Eicosapentaenoic acid (EPA)	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
γ-Tocotrienol	Docosahexaenoic acid (DHA)	<i>B. longum</i>
Quercetin	Spingolipids	<i>B. infantis</i>
Luteolin	Choline	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (LC1)
Cellulose	Lecithin	<i>L. acidophilus</i> (NCFB 1748)
Lutein	Calcium	<i>Streptococcus salvarius</i> (subs. Thermophilus)
Gallic acid	Coenzyme Q <sub>10</sub>	
Perillyl alcohol	Selenium	
Indole-3-carbonol	Zinc	
Pectin	Creatine	
Daidzein	Minerals	
Glutathione		
Potassium		
Allicin		
δ-Limonene		
Genestein		
Lycopene		
Hemicellulose		
Lignin		
Capsaicin		
Geraniol		
β-Ionone		
α-Tocopherol		
β-Carotene		
Nordihydrocapsaicin		
Selenium		
Zeaxanthin		
Minerals		
MUFA		

Tabla 3. Ejemplos de sustancias nutracéuticas agrupadas según su origen biológico (1).

#### 1.4.2. Mecanismo de acción

Otra forma de clasificación es en base a su hipotético mecanismo de acción (Tabla 4) ya que puede ser útil para una persona que busque tratar de complementar su alimentación con el fin de evitar una patología concreta.

#### 1.4.3. Según su estructura química

Éste modo de clasificación permite clasificar a los nutracéuticos por grupos moleculares (1). Pueden ser divididos en un gran número de subgrupos, pero a continuación se han dividido en siete grandes grupos (Figura 3):

Anticancer	Positive Influence on Blood Lipid Profile	Antioxidant Activity	Antiinflammatory	Osteogenetic or Bone Protective
Capsaicin	$\beta$ -Glucan	CLA	Linolenic acid	CLA
Genestein	$\gamma$ -Tocotrienol	Ascorbic acid	EPA	Soy protein
Daidzein	$\delta$ -Tocotrienol	$\beta$ -Carotene	DHA	Genestein
$\alpha$ -Tocotrienol	MUFA	Polyphenolics	GLA	Daidzein
$\gamma$ -Tocotrienol	Quercetin	Tocopherols	(gamma-linolenic acid)	Calcium
CLA	$\omega$ -3 PUFAs	Tocotrienols	Capsaicin	Casein phosphopeptides
Lactobacillus acidophilus	Resveratrol	Indole-3-carbonol	Quercetin	FOS (fructooligosaccharides)
Sphingolipids	Tannins	$\alpha$ -Tocopherol	Curcumin	Inulin
Limonene	$\beta$ -Sitosterol	Ellagic acid		
Diallyl sulfide	Saponins	Lycopene		
Ajoene	Guar	Lutein		
$\alpha$ -Tocopherol	Pectin	Glutathione		
Enterolactone		Hydroxytyrosol		
Glycyrrhizin		Luteolin		
Equol		Oleuropein		
Curcumin		Catechins		
Ellagic acid		Gingerol		
Lutein		Chlorogenic acid		
Carnosol		Tannins		
<i>L. bulgaricus</i>				

Tabla 4. Ejemplos de Nutracéuticos agrupados según el mecanismo de acción (1).

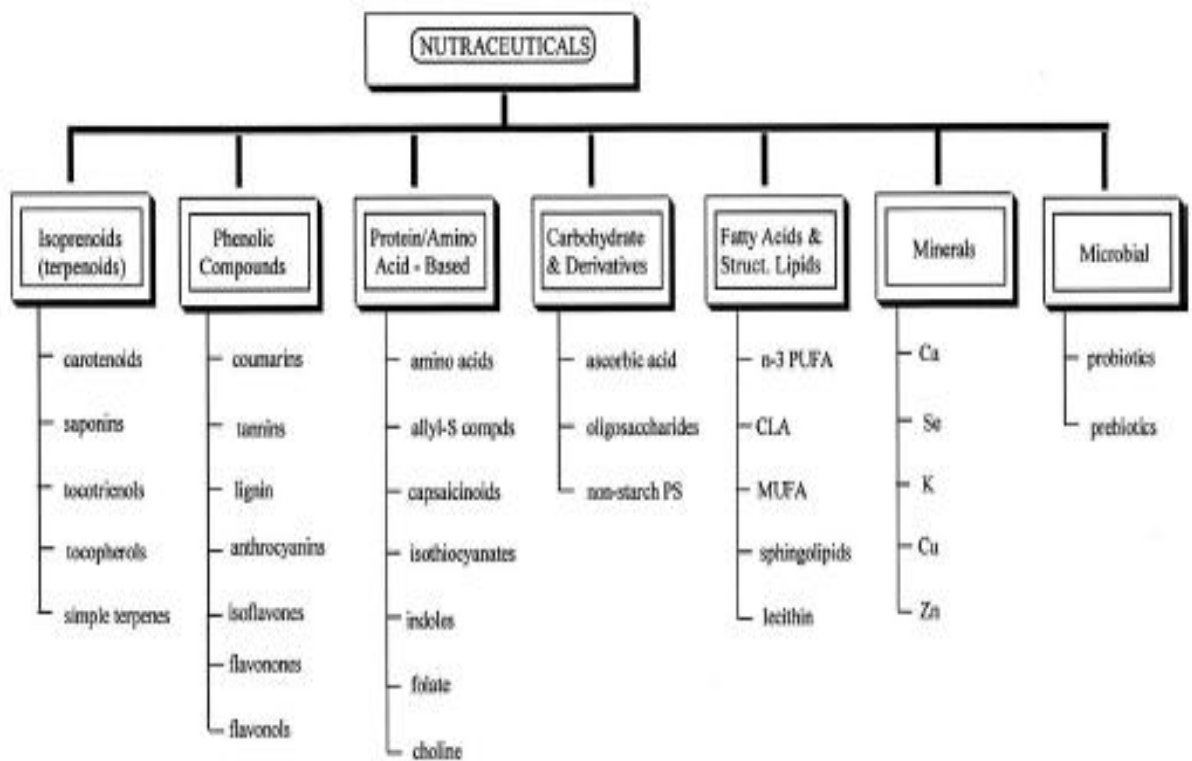


Figura 3. Sistema para agrupar los Nutracéuticos (1).

- **Derivados isoprenoides:** Los términos isoprenoides y terpenoides son utilizados para referirse a una misma clase de moléculas. Estas sustancias son sin lugar a dudas, uno de los principales grupos de metabolitos secundarios de las plantas. Se conocen como derivados isoprenoides, debido a que la molécula base es el isopreno. Bajo éste amplio grupo, se encuentran muchas familias de nutraceuticos populares, tales como carotenoides, tocoferoles, tocotrienoles y saponinas.
- **Compuestos fenólicos:** Al igual que el grupo anterior, se consideran metabolitos secundarios. La base de ésta amplia y diversa familia de moléculas consiste en un grupo alcohol ligado a un anillo aromático. A través de esta estructura, son formadas muchas e interesantes moléculas, como antocianinas, cumarinas, taninos y lignina.
- **Carbohidratos y derivados:** El ácido ascórbico (Vitamina C), es quizás uno de los más reconocidos nutraceuticos y es un suplemento muy popular. Su principal función como nutraceutico, es la de ser antioxidante. Existen numerosas familias de polisacáridos provenientes de las plantas, que se agrupan, junto con los polímeros fenólicos, para formar una de las familias de nutraceuticos más reconocida, la compuesta por las fibras. Además de su función estructural, poseen un especial interés debido a que son usadas en la reparación de los tejidos tras un traumatismo, así como en la cicatrización. Otro grupo de polisacáridos, que tiene un especial interés, son los glucosaminoglucanos (GAG). Aunque estos compuestos se encuentran en el tejido conectivo de los animales, se trata de un grupo de compuestos importante, ya que se trata de uno de los suplementos dietéticos más utilizados actualmente. Glucosaminoglucanos y sulfato de condroitina, son suplementos nutricionales populares utilizados para recuperar heridas articulares y en patologías tales como artritis crónica.
- **Ácidos grasos y lípidos estructurales:** En la actualidad, hay varios ácidos grasos y/o sus derivados que han despertado el interés de los investigadores por su potencial funcionalidad. Estos incluyen el  $\omega$ -3 PUFA, el cual se encuentra en concentraciones más altas en las plantas, peces y otros animales marinos y el ácido linoleico conjugado (CLA) producido por las bacterias en el rumen de los animales. El CLA sirve para ayudar a regular la población bacteriana presente en el rumen, mientras que las plantas y los peces, lo utilizan por sus propiedades sobre las membranas.

- **Aminoácidos:** En este grupo se incluyen proteínas, polipéptidos y aminoácidos. A algunos aminoácidos tales como la arginina, se les atribuye un poder cardioprotector como precursor de una molécula vasodilatadora, el óxido nítrico (15). Por otra parte, la taurina, un aminoácido no proteico, puede tener también propiedades cardioprotectoras debido a que disminuye la presión sanguínea. También se le reconocen funciones antioxidantes. Sin embargo, las investigaciones, en este área todavía no son concluyentes, y los efectos que la suplementación con este tipo de aminoácidos pueden dar lugar en otros aspectos de la fisiología, no están claros.
- **Probióticos:** En éste grupo se incluyen microorganismos intactos. El criterio para considerar un microorganismo como probiótico, es que debe ser resistente a las condiciones ácidas de estómago, bilis y enzimas digestivas. Debe ser capaz de colonizar el intestino, ser seguro cuando se consume y, por último, tener eficacia demostrada científicamente. Dentro de las especies de bacterias reconocidas como alimento funcional se encuentran: *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis* y *Streptococcus salivarius*.
- **Minerales:** Muchos son los minerales que son reconocidos por su potencial nutracéutico. El ejemplo más claro lo constituye el calcio y su efecto beneficioso sobre la salud de los huesos, cáncer de colon y quizás, aunque no tan claro, su relación con la hipertensión y las patologías cardíacas. El potasio también es recomendado para mejorar la salud cardíaca y para disminuir la hipertensión. También se ha descubierto que varios oligoelementos poseen un potencial nutracéutico. Estos incluyen cobre, selenio, manganeso y zinc. Su potencial nutracéutico, por lo general, se atribuye con su poder antioxidante. Pero se requieren más investigaciones acerca de la interacción con otras sustancias y toxicidad, de éstos últimos elementos.

## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

La introducción de los nutracéuticos como suplemento dietético, tiene cada vez mayor peso en la actualidad. Supone una gran fuente de ingresos y una buena oportunidad de mercado. Existen diversas patologías en las cuales, aparte de terapia farmacológica, se está introduciendo el uso de terapias alternativas. Es aquí, donde toman importancia los nutracéuticos. Algunos estudios afirman que poseen propiedades beneficiosas para estas patologías, aunque existen pocas evidencias científicas que lo demuestran, debido a la dificultad de obtener resultados claros.

El objetivo del trabajo es conocer mejor las propiedades de éstas sustancias y sus posibles aplicaciones prácticas, mediante una revisión bibliográfica de estudios que contengan criterios y resultados científicos, así como conocer cuáles son las técnicas que se aplican para potenciar sus efectos beneficiosos.

## **3. METODOLOGÍA**

Como método utilizado para encontrar información relevante sobre los nutracéuticos y poder obtener conclusiones acerca de la utilidad de los mismos en el manejo de enfermedades, se establecen revisiones bibliográficas en diferentes fuentes. La búsqueda comienza en el catálogo Alcorze de la Universidad de Zaragoza, estableciendo como criterio de la búsqueda: Nutraceuticals. Se continúa la búsqueda en plataformas virtuales como Pubmed, ScienceDirect y Medline, utilizando los mismos criterios de búsqueda que en Alcorze.

Debido a que principalmente su uso tiene importancia en medicina humana, gran parte de la información consultada y los estudios encontrados, están basados en resultados obtenidos en humanos. Dentro de los resultados encontrados en animales, la mayoría de ellos son obtenidos de experimentos realizados sobre animales de laboratorio. No obstante, siempre que ha sido posible, se ha buscado información relevante en el campo de la medicina veterinaria, teniendo en cuenta que se trata de un tema prometedor, aunque hoy en día, no posee evidencias claras que avalen su uso.

La distribución del trabajo comprende primero una introducción, en la cual se hace referencia a la historia y situación actual que poseen éstos suplementos dietéticos. Posteriormente, se realiza una explicación de cuáles son sus principales usos, basándose en estudios que muestran

dichos resultados y, finalmente, la revisión de artículos que estudian la manera de aumentar la efectividad de éstas sustancias.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. Aplicaciones prácticas**

Una vez definidos y clasificados los nutraceuticos, se ha realizado una revisión de artículos acerca de sus aplicaciones prácticas. Entre todos los fines para los cuales son usados, se ha decidido incidir en el conocimiento de su papel en la artritis y en la diabetes tipo II. Son dos patologías crónicas, que actualmente poseen gran importancia en la clínica veterinaria debido a que la esperanza de vida de las mascotas ha aumentado. La artritis es especialmente relevante en perros de las razas grandes, mientras que la diabetes tipo II se asocia más a los gatos probablemente debido a que cada vez existe mayor índice de obesidad en éstos últimos, síntoma relacionado con la presencia de diabetes no insulino-dependiente. Por otro lado, también se ha incidido en el papel de los nutraceuticos como antioxidantes, ya que gran cantidad de piensos comercializados en la actualidad se venden bajo ésta denominación. Pese a que la gran parte de la información encontrada respecto a éstos usos ha sido testada en medicina humana, se ha tratado de extrapolar los resultados para poder obtener información sobre su posible uso en la clínica veterinaria.

#### **4.1.1. Nutraceuticos en artritis**

La osteoartritis (OA) es una enfermedad crónica que afecta al sistema músculo-esquelético. Es la forma más común de artritis y su prevalencia aumenta con la edad. Se caracteriza por la degeneración del cartílago articular, hipertrofia ósea en los márgenes de la articulación y cambios en la membrana sinovial. Como consecuencia de la lesión aparece dolor y rigidez de la articulación afectada (16). Los factores de riesgo incluyen la edad, el género, el perfil genético, el estado hormonal y la densidad mineral ósea junto a factores de tipo nutricional. La obesidad, el ejercicio físico de alta intensidad y la debilidad muscular son también algunos factores que aumentan la probabilidad de padecer dicha patología. Aunque todas las razas pueden padecer OA, las razas de perros grandes están más predispuestas a sufrirla (17).

No se conoce ninguna cura para la OA. Los objetivos del tratamiento son, principalmente, la reducción del dolor, el mantenimiento o la mejora de la función articular y la mejora general de la calidad de vida. Actualmente, el manejo de ésta patología, incluye una combinación de



terapias no farmacológicas, farmacológicas y terapias complementarias. El tratamiento no farmacológico es el componente esencial en la gestión de OA y debe mantenerse durante todo el período de tratamiento. Incluye ejercicio suave, educación al propietario respecto a la actividad de su mascota, pérdida de peso y acupuntura. El dolor es el síntoma principal de la OA y varios medicamentos están disponibles para conseguir aliviarlo y mejorar la función. Los tratamientos farmacológicos incluyen antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos tópicos, inhibidores de la COX-2 y terapias intra-articulares. El tratamiento quirúrgico también es posible en fases avanzadas de la enfermedad (16).

Los nutracéuticos toman importancia como terapias complementarias. El hecho de que cada vez más personas y animales sufran OA y, en consecuencia, se vean expuestos a los efectos secundarios de los fármacos analgésicos prescritos de forma crónica, genera la evidente necesidad de encontrar terapias alternativas, más seguras, para aliviar los síntomas de dicha patología (17).

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga  $\omega$ -3, han demostrado mejorar significativamente la evaluación realizada sobre la articulación dolorosa y la duración de la rigidez matutina. El mecanismo implicado parece basarse en el hecho de que los ácidos grasos  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3, son los moduladores primarios de la composición lipídica de los fosfolípidos de membrana y mediadores primarios en procesos de inflamación y dolor. Ciertos ácidos grasos de la membrana celular son los precursores de los eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), importantes mediadores de la inflamación, de la síntesis de citoquinas y de la comunicación intercelular. La dieta occidental moderna contiene un exceso de ácidos grasos  $\omega$ -6 y un bajo nivel de  $\omega$ -3 grasos. La clave para la suplementación con ácidos grasos esenciales es limitar la ingesta de ácidos grasos  $\omega$ -6 en la dieta de manera que el equilibrio entre la cantidad de  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3 esté próximo a 1 (19). Existen notables diferencias en la actividad de los eicosanoides generados a partir de ácidos grasos  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3.

Los derivados  $\omega$ -6 exhiben actividad pro-inflamatoria, potente actividad quimiotáctica, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (20). Los eicosanoides derivados de ácidos  $\omega$ -3 presentan una importante actividad antiinflamatoria. Por lo tanto, la suplementación con ácidos grasos  $\omega$ -3 podría alterar favorablemente el equilibrio de la síntesis de eicosanoides provocando una disminución de la inflamación y el dolor asociado (19).

Por otra parte, el sulfato de glucosamina y sulfato de condroitina son suplementos nutricionales disponibles comercialmente que se utilizan para aliviar la sintomatología de las alteraciones músculo-esqueléticas. Los posibles mecanismos de acción de la glucosamina y del

sulfato de condroitina incluyen la estimulación de la síntesis de proteoglicanos en el cartílago articular y la inhibición de las enzimas que destruyen el cartílago. Por lo tanto, la glucosamina actuaría aliviando los síntomas, aumentando la producción de cartílago y retrasando la degeneración articular (17).

Un reciente estudio realizado de manera aleatoria, comparativo, que evalúa la eficacia del sulfato de glucosamina en la OA frente a un placebo. Ha mostrado que la glucosamina tiene un efecto beneficioso retrasando la aparición de cambios articulares, degenerativos y una mejora de los síntomas en pacientes con OA de la rodilla. El estudio se basó en el seguimiento de 212 pacientes con artrosis de rodilla durante 3 años. Los pacientes fueron asignados al azar para tomar 1500 mg sulfato de glucosamina oral o placebo, una vez al día, durante los 3 años que duró el estudio. El seguimiento se realizó en base a mediciones de la anchura del espacio articular, la evaluación radiográfica y los síntomas anotados según los índices de las universidades Western Ontario y McMasterde. Los resultados indicaron que los síntomas mejoraron significativamente en el grupo de sulfato de glucosamina en comparación con el grupo placebo, con una mejora significativa en el dolor y la función física (21).

Sin embargo otro estudio (22) realizado para evaluar la eficacia oral de la glucosamina en la reducción del dolor en pacientes con osteoartritis, no obtuvo los mismos resultados que el estudio anteriormente citado (21). Se trata de un estudio aleatorio, ciego y compara el efecto de la glucosamina frente a un placebo (22), pero en este caso el estudio se realizó en un período de tiempo de dos meses, por lo que podría tener un menor significado y los resultados demostraron que la glucosamina tenía poco efecto sobre la intensidad del dolor en pacientes con osteoartritis en la rodilla siendo parecidos a los del grupo al que se le administró placebo. Éste hecho puede ser debido a que en este estudio, los pacientes tendían a ser mayores, con mayor peso y poseían antecedentes de artritis desde hacía tiempo. Por ello puede pensarse que los efectos de la glucosamina son menores, una vez que la osteoartritis está instaurada. Otra razón que explicaría estos resultados negativos podría ser que los 2 meses de tratamiento son insuficientes para observar una mejoría clínica evidente (23).

Aunque la ingestión de sulfato de condroitina parece tener los mismos efectos que la glucosamina, los beneficios de la modificación estructural aún tienen que ser confirmados (24).

Para obtener resultados óptimos, el tratamiento de la osteoartritis parece requerir una terapia multidisciplinar, cohesiva e individualizada teniendo en cuenta cada paciente individual. El uso de los nutraceuticos podría ser una ayuda en el manejo de la osteoartritis como adyuvante, pero no el único pilar del tratamiento (17).

#### **4.1.2. Diabetes y nutracéuticos**

La diabetes mellitus es relativamente común en gatos y al igual que ocurre con las personas, casi el 80% sufren la diabetes tipo II (25). La hiperglucemia presente en los gatos que sufren dicha patología, es causada por la resistencia a la insulina y la presencia de células B disfuncionales (alteración de la secreción de insulina) (26).

La resistencia a la insulina, es definida como una deficiencia en la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina. Se trata de un componente importante de la patogénesis de la diabetes mellitus (DM) tipo 2, y la resolución de la resistencia periférica a la insulina en los gatos con diabetes mellitus tipo 2, junto con un buen control de la glucemia podría dar lugar a la remisión diabética. En los gatos diabéticos dependientes de insulina, la resistencia a la insulina se manifiesta, clínicamente, como una respuesta inadecuada a una apropiada dosis farmacológica de insulina (27).

El tipo II de DM no es dependiente de insulina debido a la capacidad de las células beta para conservar cierta capacidad de síntesis de insulina. Sin embargo, como resultado de la progresión de la enfermedad, en muchos casos, acaba siendo insulino-dependiente. En los seres humanos, las opciones de tratamiento para el tipo II DM incluyen medidas como modificación de la dieta, el ejercicio y la administración de uno o más fármacos antidiabéticos orales con o sin insulina. Las opciones de tratamiento para la DM tipo II en los gatos no son tan diversas como las de los seres humanos por las siguientes razones:

-Es difícil discernir si la DM que poseen es dependiente de la insulina, por ello, la mayoría de los gatos son tratados como los gatos diabéticos insulino-dependientes.

-Resulta difícil realizar cambios en la dieta en los gatos.

-Antidiabéticos orales no han sido evaluados ampliamente en los gatos. Sin embargo, la comprensión de su posible papel en el tratamiento de los gatos diabéticos es importante para los veterinarios. El uso de estos fármacos puede llegar a ser habitual en el tratamiento y los clientes tienen a menudo preguntas con respecto a su uso (28).

En los últimos años han sido estudiados una amplia gama de suplementos dietéticos formados a base de plantas y hierbas medicinales. Estos productos han demostrado aportar beneficios en la diabetes mellitus tipo 2 en los estudios preclínicos realizados (29-30). Sin embargo, pocos han sido probados para hacerlo en ensayos clínicos aleatorios adecuadamente diseñados (31).

Algunos de los nutraceuticos que han sido usados para el tratamiento de la diabetes se muestran en la siguiente tabla (Tabla 5).

S. No	Phyto chemicals	Source and Content	Action
1	Flavanoids	Obtain from black tea <ul style="list-style-type: none"> <li>Theaflavin (TF-1)</li> <li>Theaflavin-3-gallate and theaflavin-3'-gallate (TF-2)</li> <li>Theaflavin-3 3'-digallate (TF-3)</li> </ul> Obtain from green tea Epigallocatechin gallate (EGCG) also known as epigallocatechin 3-gallate.	Induce apoptosis in human stomach cancer cells, virally transformed human fibroblasts, and hepatoma cells.  Apoptotic in human lymphoid leukemic cells, human carcinoma cells, lung tumor cell lines, colon cancer cells, breast cancer cells, virally transformed human fibroblasts, prostate cancer cells, stomach cancer cells, brain tumor cells, head and neck squamous carcinoma, and cervical cancer cells. Inhibit carcinogenesis in tumor cells.
2	Carotenoids	Genistein, quercetin, rutin. Obtain from tomato Lycopene and $\beta$ -carotene.	Induce apoptosis in prostate cancer cells and malignant lymphoblast cells by DNA fragmentation, poly ADP-ribose polymerase (PARP) cleavage, and caspase-3 activation.
3	Stilbenes	Obtain from grapes, peanuts, and pines Resveratrol (3,5,4-trihydroxy- <i>trans</i> -stilbene)	Induces apoptosis and inhibits the growth of various human tumor cells, including oral squamous carcinoma, promyelocytic leukemia, human breast cancer cells, prostate cancer cells, esophageal carcinoma cells by induction of p53 at the mRNA and protein levels.
4	Sulphur containing compounds	Obtain from garlic. Diallyl-sulfide and diallyl-disulfide  Obtain from Brassica plants (e.g, broccoli and cauliflower) Isothiocyanates such as sulforaphane	Induce apoptosis in lung cancer cells, prostate cancer, breast cancer cells by changing Bax to Bcl-2 ratio in cells.  Induces apoptosis in colon cancer cells, prostate cancer cells, and leukemia cells by increasing of Bax in the treated cells.

**Tabla 5:** Nutraceuticos usados en el tratamiento de la diabetes (32).

Sin embargo, se necesitan más estudios sobre la suplementación de estos productos en pacientes diabéticos para determinar su biodisponibilidad y la expresión de los efectos sobre la disminución de la glucemia. Además, las estructuras de algunos de estos componentes bioactivos presentes en los extractos crudos o hidrolizados de los alimentos, son aún desconocidos, por tanto, se necesita identificación y caracterización (33- 35).

Algunas evidencias indican que la incidencia de diabetes en gatos está aumentando, debido a un aumento de la obesidad y una disminución de la actividad física (36). Se ha demostrado que la restricción calórica y el aumento de la actividad física poseen un éxito moderado en la gestión de la obesidad. Por lo tanto, se está tratando de encontrar productos farmacéuticos y nutraceuticos que ayuden a tratar la obesidad. Nutraceuticos, como el ácido linoleico conjugado (CLA), la capsaicina, momordica charantia (MC) y fibra de psyllium poseen potenciales propiedades para disminuir la obesidad, pero son necesarios más estudios para establecer una eficacia a largo plazo y los potenciales efectos adversos que pueden provocar (37).

#### **4.1.3. Nutracéuticos como antioxidantes**

En teoría, la suplementación con nutracéuticos a partir de fuentes vegetales y animales puede introducir antioxidantes en el cuerpo y evitar los efectos nocivos de la oxidación. El estrés oxidativo se produce en las células cuando el nivel de las especies reactivas de oxígeno (ROS) supera la capacidad reductora de los mecanismos antioxidantes (38).

Un antioxidante, es una sustancia que impide o evita el desarrollo de la oxidación o ayuda a reparar o eliminar el daño producido por la oxidación (39). De esta manera, los antioxidantes son capaces de afectar a la oxidación en todas las etapas y pueden ser capaces de prevenir el desarrollo de las enfermedades asociadas. Aprovechar los efectos de los antioxidantes que se incluyen en la dieta, la mejora de las defensas antioxidantes y los antioxidantes endógenos, pueden llevar a obtener una estrategia combinada para hacer frente a la oxidación y sus consecuencias (38).

El daño oxidativo está relacionado con la edad, ya que a medida que el cuerpo envejece el potencial antioxidante celular es menor (40). Además de ello, disminuye también la capacidad para absorber los antioxidantes que se incluyen en los alimentos (41), lo que aumenta el riesgo de daño oxidativo y, al menos teóricamente, la aparición de enfermedad.

Los antioxidantes que se encuentran en los alimentos son en su mayoría captadores de radicales libres que los neutralizan directamente, reducen las concentraciones de peróxido, reparan las membranas que hayan sufrido oxidación y captan el hierro para disminuir la producción de ROS (42).

Un alto consumo dietético de frutas, verduras y granos enteros se ha relacionado con un menor riesgo de padecer muchas enfermedades crónicas como cáncer, enfermedades cardiovasculares e inflamación crónica. Muchas de estas alteraciones, podrían estar causadas, entre otros factores, por el estrés oxidativo provocados por las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Las frutas, verduras y granos enteros son fuentes ricas en fitoquímicos, los cuales poseen capacidad antioxidante (38).

Pese a que la actividad de eliminación de radicales libres es uno de los mecanismos más reconocidos de las sustancias antioxidantes, también se conocen otros mecanismos. Disilvestro (43) propone seis posibles mecanismos diferentes, incluyendo: captación directa de radicales, regulación de la producción de radicales, eliminación de los precursores de radicales, quelación de metales, inhibición de la xantina oxidasa y la estimulación de la formación de antioxidantes endógenos. El descubrimiento de nuevos antioxidantes nutracéuticos, así como

la comprensión de su mecanismo de acción, ofrece nuevas formas para abordar el estrés oxidativo y evitar el desarrollo, en teoría, de la enfermedad (38).

En ensayos realizados con humanos se han encontrado antioxidantes nutraceuticos eficaces en la prevención o mejora de enfermedades intestinales crónicas en las que se considera que el estrés oxidativo podría desempeñar un papel importante (38). Entre los numerosos estudios que tienen por objeto demostrar la eficacia de antioxidantes en la dieta, ha habido algunos informes que sugieren su ineficacia en el tratamiento de enfermedades crónicas, especialmente en ensayos clínicos (44-46). Los ensayos controlados aleatorios han demostrado que algunos antioxidantes ( $\beta$ -caroteno, selenio, vitamina E, vitamina C) son ineficaces en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (44). Un reciente meta-análisis no pudo encontrar evidencia de la prevención de cáncer gastrointestinal con el uso de antioxidantes, con la posible excepción del selenio (47). Incluso en modelos animales de carcinogénesis intestinal, la eficacia de la quercetina (48), extractos de té verde y negro y polifenoles del té verde (49-50) han sido cuestionados. Sin embargo, estas son algunas excepciones entre un gran volumen de datos que apoyan los efectos beneficiosos de fitoquímicos como antioxidantes. Debe tenerse en cuenta que las enfermedades degenerativas crónicas son bastante complejas y tratar de controlarlas con un solo componente podría resultar ineficaz. Por otra parte, el nivel de absorción intestinal de algunos fitoquímicos es bastante bajo.

Los nutrientes antioxidantes pueden no ser capaces de curar una enfermedad una vez que ya se ha instaurado, como el cáncer gastrointestinal, aunque pueden ser capaces de desempeñar un papel en la prevención de la promoción de la enfermedad. Por lo tanto, la suplementación con antioxidantes puede parecer tener poco o ningún efecto en algunos estudios clínicos en los que las enfermedades han progresado más allá de la "ventana terapéutica" del tratamiento.

#### **4.1.4. Otros usos de los nutraceuticos**

El uso de los nutraceuticos también está tomando mucha relevancia en el tratamiento de la inflamación (51-52), hipertensión (53), dislipidemia (54) e hiperactividad plaquetaria (55). Éste conjunto de patologías, junto con la resistencia a la insulina, componen una entidad conocida como síndrome metabólico y, al presentarse combinadas, aumentan el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, derrame cerebral y otras (56-58). Por ello su tratamiento se ha convertido en uno de los principales objetivos en medicina.

De hecho, en la clínica equina este síndrome es reconocido desde 2002 y relaciona la obesidad con su aparición en caballos y ponis (59). También está adquiriendo importancia en la clínica de pequeños animales y al igual que ocurre en caballos se asocia con la obesidad de los animales que la padecen (60).

Debido a que no se ha encontrado ningún estudio que confirme que el uso de nutracéuticos posee propiedades beneficiosas en el tratamiento del síndrome en animales de compañía, no se ha desarrollado específicamente dentro de las aplicaciones prácticas. Pese a que tienen propiedades prometedoras en humanos, se requiere información detallada sobre la identificación de compuestos activos y modos de acción respectivos y, posteriormente, su validación en ensayos clínicos controlados con criterios de evaluación claramente definidos (61).

#### **4.2. Estrategias para aumentar la absorción oral**

Hay muchos obstáculos que se deben superar en la administración oral de nutracéuticos para poder proporcionar el efecto fisiológico previsto. La molécula puede ser propensa a una subóptima liberación y dispersión o una baja solubilidad en los fluidos del intestino delgado, que le afecte la degradación enzimática y el pH, sufra biotransformación durante el tránsito gastrointestinal, mala difusión a través de moco intestinal y baja permeabilidad epitelial. Todas estas barreras deben ser superadas antes de la absorción de una molécula hasta el torrente sanguíneo (62-63).

Con el creciente mercado de consumo de productos nutracéuticos, la industria nutracéutica debe hacer énfasis en la investigación para mejorar la absorción, ya que a pesar de que se postula que estos productos pueden ayudar a reducir el riesgo de ciertas enfermedades antes de que se requiera la intervención farmacéutica, sin una formulación oral apropiada tendrán una eficacia limitada.

Tanto factores físico-químicos como fisiológicos afectan a la administración oral de nutracéuticos. Sin embargo, la solubilidad, la estabilidad y la permeabilidad intestinal son los principales factores que impiden la absorción eficaz de diferentes compuestos entre los que se incluyen ácidos grasos, péptidos bioactivos, micronutrientes y fitoquímicos.

#### 4.2.1. Ácidos grasos

La absorción de los ácidos grasos  $\omega$ -3, es difícil debido a la baja solubilidad en agua y la inestabilidad oxidativa que poseen. Los ácidos grasos insaturados son propensos a la oxidación lipídica, proceso que se acelera por exposición al aire, la luz y el calor, lo que resulta en una pérdida de funcionalidad (64). Al alcanzar el intestino delgado, los ácidos grasos deben ser liberados de la matriz en la que vienen formulados, a menudo una cápsula de aceite, para permitir la incorporación en micelas mixtas con capacidad para permear la capa mucosa y el epitelio intestinal (65). Para administrarlos es necesario que vayan incluidos en un medio que impida la oxidación de los lípidos, mejore la solubilidad y ayude a superar la escasa penetración mucosa.

#### 4.2.2. Los péptidos bioactivos

Las proteínas de los alimentos sufren hidrólisis enzimática por las enzimas digestivas liberando de este modo péptidos más pequeños, alcanzando propiedades bioactivas en tanto que puedan ser absorbidos. Los péptidos son propensos a la digestión por la serín-proteasa pancreática, por la quimotripsina, tripsina y elastasa, en fragmentos pequeños y sufrir más tarde una hidrólisis adicional que los fragmenta en aminoácidos individuales por carboxipeptidasas intracelulares. La presencia de residuos de prolina confiere resistencia a este tipo de enzimas (66).

Debido a su naturaleza hidrófila y alto peso molecular, los péptidos de más de tres residuos tienen baja penetración mucosa y baja permeabilidad intestinal, lo que da como resultado una variable y escasa biodisponibilidad oral (67).

Por lo tanto, es necesario establecer una estrategia de administración para proteger los péptidos bioactivos de la degradación enzimática y para mejorar tanto su permeabilidad intestinal.

#### 4.2.3. Los micronutrientes

La absorción de micronutrientes también está limitada por las características fisicoquímicas que pueden limitar su biodisponibilidad, estabilidad y solubilidad. Las vitaminas C y E son propensas a la oxidación durante el procesamiento y la administración, mientras que las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) pueden liberarse muy lentamente de la matriz de la formulación galénica debido a que poseen una excesiva lipofilia. Aparte los anti-nutrientes son compuestos que interfieren con la absorción de nutrientes y limitan su biodisponibilidad. Así iones calcio, hierro y zinc son capaces de interferir en la absorción de otros micronutrientes, como el fósforo. La fitasa es una enzima que tiene capacidad de liberar el



fosfato y otros residuos minerales del ácido fítico, un compuesto formado durante el proceso de maduración de los granos y las semillas de las plantas que se encuentran frecuentemente en alimentos de origen vegetal. En consecuencia, podría ser beneficiosa la adición de fitasa dietética en el sistema de administración de micronutrientes. Otros componentes de la dieta actúan reduciendo la biodisponibilidad de los minerales. Por ejemplo, el ácido oxálico (espinacas) se une al calcio, mientras que los glucosinolatos (verduras crucíferas) se unen al yodo. Por lo tanto, la administración oral de los minerales, puede beneficiarse de ser tomado en ausencia de alimentos (68).

#### 4.2.4. Los fitoquímicos

Los denominados "fitoquímicos" son un gran grupo de compuestos derivados de plantas, que han sido estudiados por su potente actividad antioxidante, potencial anti-inflamatorio y actividad anti hiperlipídica. Hay una multitud de factores que afectan a la biodisponibilidad oral de fitoquímicos debido a sus propiedades fisicoquímicas únicas. Son necesarias nuevas formas de administración oral de los fitoquímicos para superar los problemas de solubilidad, proporcionar una dosis suficiente que supere el catabolismo y aumente la permeabilidad epitelial. Es importante señalar, que los modelos dosis-respuesta aplicados a fitoquímicos han sido cuestionados por Cai et al. (69), quien demostró una respuesta no lineal a la dosis para los efectos quimio-protectores de resveratrol en humanos y los ratones (70), cuya eficacia se observó a las dosis bajas encontradas en los alimentos.

La matriz en la que vienen formulados puede controlar el aporte y la liberación de los nutraceuticos. Se ha investigado el uso de vehículos de liberación habituales en la industria farmacéutica para la administración oral de antibióticos, vacunas, terapias contra el cáncer y los productos biofarmacéuticos (71). Debido a los obstáculos que deben superarse para liberar por vía oral una dosis terapéuticamente eficaz de un nutraceutico, los vehículos de liberación están adquiriendo un interés creciente. En particular, la utilización de ingredientes alimenticios con nivel GRAS (generalmente considerado como seguro) para crear el vehículo de administración, es un área prometedora de la investigación actual.

Aunque los vehículos de liberación aumentan la permeabilidad in vitro y en modelos animales in vivo, todavía hay potencial para aumentar aún más la permeabilidad intestinal (71).

## **CONCLUSIONES**

Parece evidente que los distintos componentes que forman los nutracéuticos poseen propiedades saludables. Sin embargo, continúa sin estar demostrado que estas propiedades beneficiosas se mantengan cuando se administran como parte de un alimento. En ciertos casos, la adición de estas sustancias junto al consumo de una dieta sana y variada, enmascara los resultados obtenidos en pruebas *in vitro* y en condiciones de laboratorio.

La información sobre sus posibles efectos en el tratamiento de patologías en la clínica veterinaria es muy escasa y dispersa. La mayor parte de los resultados encontrados en animales, pertenecen a animales de laboratorio.

El futuro del uso de los nutracéuticos es muy prometedor, aunque, en la actualidad, no posee un respaldo científico completo.

## **CONCLUSIONS**

This paper shows that some components forming nutraceuticals may have healthy properties. However, if beneficial properties observed when administered as part of a food are maintained is not yet cleared, since there are many gaps to be overcome before a definitive demonstration will be attained. In certain cases, addition of these substances in addition to the intake of a healthy and varied diet, can mask the results obtained in *in vitro* tests and in laboratory conditions.

There is only limited information on their practical effects on the treatment of pathologies in veterinary clinic. Most results were obtained in experiments carried out in laboratory animals. The future use of nutraceuticals is very promising, although, at present, does not have a full scientific backing.

## **VALORACIÓN PERSONAL**

Gracias a este trabajo he podido conocer más a fondo un tema de actualidad, que me llama la atención por la polémica que lleva consigo. Me ha permitido ver el tema desde distintos enfoques para tratar de evaluar la información que me parecía más veraz, en función de la calidad de las fuentes y la solidez de los experimentos. Además, me ha permitido llevar a cabo un manejo de bibliografía mucho más extenso de lo que hasta ahora había realizado a partir de distintas fuentes científicas de búsqueda que no conocía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wildman, R. E. C., Kelley, M. (2006). Nutraceuticals and functional foods. In R. E. C. Wildman (Ed.), *Handbook of nutraceuticals and functional foods* (2<sup>o</sup> ed., pp. 1-21) CRC Press Taylor.
2. Jones, W.H.S. (Tr.)(1923). *Hippokrates. Ancient Medicine*. Heinnemann, London; Plutnam, New York, 27.3.
3. Jones, W.H.S. (Tr.) (1923). *Hippokrates. Nutriment*. Heinnemann, London; Plutnam, New York, 351.
4. Andlauer, W., Fürst, P. (2002). Nutraceuticals: A piece of history, present status and outlook. *Food Research International*, 35 (2-3), 171-176.
5. Mandelker, L. (2004). Nutraceuticals and other biologic therapies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34 (1), 11-12.
6. Goldberg, I. (Ed.). (2012). *Functional foods: Designer foods, pharmafoods, nutraceuticals* (1<sup>o</sup> ed.) SPRINGER-SCIENCE+BUSINESS MEDIA, B.V.
7. Bent, S., Tsouronis, C. (2009). Why change is needed in research examining dietary supplements. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 87, 147-149.
8. European Nutraceuticals Market Statistics. (2014). Flexible Medical. Retrieved 16 September 2016, from <http://www.flexible-medical.co.uk/european-nutraceuticals-market-expected-reach-708-523-451-million-2018>.
9. Goggs, R., Vaughan-Thomas, A., Clegg, P.D., Carter, S.D., Innes, J.F., Mobasher, A., Shakibaei, M., Schwab, W., Bondy, C. A. (2005). Nutraceutical therapies for degenerative joint diseases: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 45(3), 45-64.
10. Bauer, J. E. (2001). Evaluation of nutraceuticals, dietary supplements and functional food ingredients for companion animals. *Timely Topics in Nutrition*, 218 (11), 1755-1760.
11. Boothe, D.M. (1997). Nutraceuticals in veterinary medicine. Part 1. Definitions and regulations. *Compendium of Continuing Education Practice Vet*, 19, 1248-1255.
12. FDA Vet. (1995). FDA's view of dietary supplement legislation. *Timely Topics in Nutrition*, 10, 5-6.
13. Coppens, P., Fernandes da Silva, M., Pettman, S. (2006). European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: A framework based on safety. *Nutraceuticals and Functional Foods Regulations in the United States and Around the World*, 221 (1), 59-74.

14. Storey, M. L. (2004). Regulatory issues of functional foods, feeds, and nutraceuticals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34 (1), 329-338.
15. Nittynen, L., Nurminen, M. L., Korpela, R., Vapaatalo, H. (1999). Role of arginine, taurine and homocysteine in cardiovascular diseases, *Ann. Med.*, 31 (5), 318-326.
16. Jones, A., Doherty, M. (1995). Osteoarthritis. *ABC of Rheumatology*, 310 (6977), 457-460.
17. Volker, D. H., Lee, P. (2006). Osteoarthritis: Nutrition and lifestyle interventions. In R. E. C. Wildman (Ed.), *Handbook of nutraceuticals and functional foods* (2<sup>o</sup> ed., pp. 193-215) CRC Press Taylor.
18. McAlindon, T., Felson, D. T. (1997). Nutrition: Risk factors for osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 56, 397-402.
19. Whelan, J. (1996). Antagonistic effects of dietary arachidonic acid and n-3 polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Nutrition*, 126 (4), 1086S-1091S.
20. Miles, E. A., Calder, P. C. (1998). Modulation of immune function by dietary fatty acids. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 57 (2), 277-300.
21. Reginster, J.Y., Deroisy, R., Rovati, L.C., Lee, R.L., Lejeune, E., Bruyere, O., Giacovelli, G., Henrotin, Y., Dacre, J.E., Gossett, C. (2001). Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 357, 251-256.
22. Noack, W., Fisher, M., Forster, K.K., et al. (1994), Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 2, 51-59.
23. Rindone, J.P., Hiller, D., Collacott, E., Nordhaugen, N., Arriola, G. (2000). Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West. J. Med.*, 172(2), 91-94.
24. Curtis, C.L., Harwood, J.L., Dent, C.M., Caterson, B. (2004). Biological basis for the benefit of nutraceutical supplementation in arthritis. *Drug Discovery Today*, 9(4), 165-72.
25. Henson, M.S., O'Brien, T.D. (2006). Feline models of type 2 Diabetes Mellitus. *ILAR J*, 47(3), 234-42.
26. Palm, C.A., Feldman, E.C. (2013). Oral hypoglycemics in cats with Diabetes Mellitus, *Vet Clin Small Anim*, 43, 407-415.
27. Scott-Moncrieff, J.C. (2010). Insulin Resistance in Cats. *Vet Clin Small Anim*, 40, 241-257.
28. Cowan, S.M., Bunch, S.E. (2001). Oral antidiabetic drugs for cats. *Small Animals Exotics Compendium*, 23(7), 633-642.

29. Rahimi-Madiseh, M., Heidarian, E., Rafieian-kopaei, M. (2014). Biochemical components of *Berberis lycium* fruit and its effects on lipid profile in diabetic rats. *J Herb Med Pharmacol*, 3, 15-9.
30. Rafieian-Kopaei, M., Nasri, H. (2013). Ginger and diabetic nephropathy. *J Renal Inj Prev*, 2, 9-10.
31. Tolouian, R., Hernandez, G. (2013). Prediction of diabetic nephropathy: The need for a sweet biomarker. *J Nephropathol*, 2, 4-5.
32. Singh, A., Dubey, R., Paliwal, R.T., Saraogi, G.K., Singhai, A.K. (2012). Nutraceuticals-an emerging era in the treatment and prevention of diseases. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(4), 39-43.
33. Ros, J.L., Francini, F., Schinella, G.R. (2015). Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Planta Med.*, 81, 975–994.
34. Broadhurst, C.L., Polansky, M.M., Anderson, R.A. (2000). Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 849–852.
35. Qin, B., K.S. Panickar, R.A. Anderson. (2010). Cinnamon: Potential role in the prevention of insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4, 685–693.
36. Henson, M.S., O'Brien, T.D. (2006). Feline models of type 2 Diabetes Mellitus. *ILAR J*, 47(3), 234-42.
37. Rajasekaran, A., Sivagnanam, G., Xavier, R. (2008). Nutraceuticals as therapeutic agents: A Review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 1(4), 328-340.
38. Young, D., Tsao, R., Mine, Y. (2011). Nutraceuticals and antioxidant function. In G. Paliyath, M. Bakovic & K. Shetty (Eds.), *Functional foods, nutraceuticals, and degenerative disease prevention* (1<sup>st</sup> ed., pp. 75-112) WILEY-BLACKWELL.
39. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C.(2007a). Antioxidant defences: endogenous and diet derived. In *Free Radicals in Biology and Medicine*. B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, eds. New York: Oxford University Press, pp. 79–186.
40. Rizvi, S.I., Jha, R., Maurya, P.K. (2006). Erythrocyte plasma membrane redox system in human aging. *Rejuvenation Research*, 9, 470–474.
41. Elmadfa, I., Meyer, A. (2008). Body composition, changing physiological functions and nutrient requirements of the elderly. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 52(1), 2–5.

42. Parke, D. (1999). Nutritional antioxidants in disease prevention: mechanisms of action. In *Antioxidants in Human Health and Disease*. T. Basu, N. Temple, M. Garg, eds. New York: CABI Publisher, pp.1–13.
43. Disilvestro, R.A. (2001). Flavonoids as antioxidants. In *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*. R.E.C. Wildman, ed. Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 127-142.
44. Geerling , B.J. , Badart - Smook , A., Van Deursen , C. , Van Houwelingen , A.C. , Russel , M.G. , Stockbrugger ,R.W., Brummer, R.J. (2000). Nutritional supplementation with N- 3 fatty acids and antioxidants in patients with Crohn’ s disease in remission: effects on antioxidant status and fatty acid profile. *Inflammatory Bowel Diseases*, 6, 77 – 84.
45. Trebble , T.M. , Arden , N.K. , Wootton , S.A. , Calder , P.C. , Mullee , M.A. , Fine , D.R. , and Stroud , M.A. (2004). Fish oil and antioxidants alter the composition and function of circulating mononuclear cells in Crohn disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80, 1137 – 1144 .
46. Trebble , T.M. , Stroud , M.A. , Wootton , S.A. , Calder , P.C. , Fine , D.A. , Mullee , M.A. , Moniz , C. , and Arden ,N.K. (2005) . High - dose fish oil and antioxidants in Crohn’s disease and the response of bone turnover: a randomised controlled trial. *The British Journal of Nutrition*, 94, 253 – 261.
47. Bjelakovic, G., Nikolova, D., Simonetti, R.G., Gluud, C. (2004). Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 364, 1219–1228.
48. Pereira, M.A., Grubbs, C.J., Barnes, L.H., Li, H., Olson, G.R., Eto, I., Juliana, M., Whitaker, L.M., Kelloff, G.J., Steele, V.E., Lubet, R.A. (1996). Effects of the phytochemicals, curcumin and quercetin, upon azoxymethane-induced colon cancer and 7,12-dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Carcinogenesis*, 17, 1305–1311.
49. Weisburger, J.H., Rivenson, A., Aliaga, C., Reinhardt, J., Kelloff, G.J., Boone, C.W., Steele, V.E., Balentine, D.A., Pittman, B., Zang, E. (1998a). Effect of tea extracts, polyphenols, and epigallocatechin gallate on azoxymethane-induced colon cancer. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 217, 104–108.
50. Weisburger, J.H., Rivenson, A., Reinhardt, J., Aliaga, C., Braley, J., Pittman, B., Zang, E. (1998b). Effect of black tea on azoxymethane-induced colon cancer. *Carcinogenesis*, 19, 229–232.
- SMMMM
51. Hotamisligil, G.S. (2006). Inflammation and metabolic síndrome. *Nature*, 444, 860-867.

52. Zern, T.L., Fernandez, M.L. (2005). Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *Journal of Nutrition*, 135, 2291–2294.
53. FitzGerald, R.J., Murray, B.A., Walsh, D.J. (2004). Hypotensive peptides from milk proteins. *Journal of Nutrition*, 134, 980S–988S.
54. Myrie, S.B., Mymin, D., Triggs-Raine, B., Jones, P.J. (2012). Serum lipids, plant sterols, and cholesterol kinetic responses to plant sterol supplementation in phytosterolemia heterozygotes and control individuals. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 837–844.
55. Palomo, I., Fuentes, E., Padro, T., Badimon, L. (2012). Platelets and atherogenesis: Platelet antiaggregation activity and endothelial protection from tomatoes (*Solanum lycopersicum* L.). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 3, 577–584.
56. Reaven, G.M. (2011). The metabolic syndrome: Time to get off the merry-go-round? *Journal of Internal Medicine*, 269, 127–136.
57. Alberti, K.G., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., Fruchart, J.C., James, W.P., Loria, C.M., Smith, Jr. S.C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120, 1640–1645.
58. Gade, W., Schmit, J., Collins, M., Gade, J. (2010). Beyond obesity: The diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome. *Clinical Laboratory Science: Journal of the American Society for Medical Technology*, 23, 51–61.
59. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S074907391000115X>
60. <http://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-6148-8-147>
61. Duttaroy, A. K. (2014). Effects of nutraceuticals on metabolic syndromes. In D. Ghosh, D. Bagchi & T. Konishi (Eds.), (pp. 115-122).
62. Braithwaite, M. C., Tyagi, C., Tomar, L. K., Kumar, P., Choonara, Y. E., Pillay, V. (2014). Nutraceutical-based therapeutics and formulation strategies augmenting their efficiency to complement modern medicine: an overview. *Journal of Functional Foods*, 6, 82-99.
63. McClements, D. J., Decker, E. A., Park, Y., Weiss, J. (2009). Structural design principles for delivery of bioactive components in nutraceuticals and functional foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 49, 577-606.
64. Arab-Tehrany, E., Jacquot, M., Gaiani, C., Imran, M., Desobry, S., Linder, M. (2012). Beneficial effects and oxidative stability of omega-3 long-chain polyunsaturated acids. *Trends in Food Science & Technology*, 25, 24-33.



65. Walker, R., Decker, E. A., McClements, D. J. (2015). Development of food-grade nanoemulsions and emulsions for delivery of omega-3 fatty acids: opportunities and obstacles in the food industry. *Food & Function*, 6, 42-55.
66. Gleeson, J. P., Heade, J., Ryan, S. M., Brayden, D. J. (2015). Stability, toxicity and intestinal permeation enhancement of two food-derived antihypertensive tri- peptides, Ile-Pro-Pro and Leu-Lys-Pro. *Peptides*, 71, 1-7.
67. Renukuntla, J., Vadlapudi, A. D., Patel, A., Boddu, S. H., & Mitra, A. K. (2013). Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. *International Journal of Pharmaceutics*, 447, 75-93.
68. Gleeson, J.P., Ryan, S.M., Brayden, D.J. (2016). Oral delivery strategies for nutraceuticals: Delivery vehicles and absorption enhancers. *Trends in Food Science & Technology*, 53, 90-101.
69. Cai, H., Scott, E., Kholghi, A., Andreadi, C., Rufini, A., Karmokar, A., et al. (2015). Cancer chemoprevention: evidence of a nonlinear dose response for the protective effects of resveratrol in humans and mice. *Science Translational Medicine*, 7, 298-117.
70. Reynolds, L.J., Mihelich, E.D., Dennis, E.A. (1991). Inhibition of venom phospholipases A2 by manoalide and manoalogue. Stoichiometry of incorporation. *Journal of Biological Chemistry*, 266, 16512-16517.
71. Ferroni, P., Basili, S., Falco, A., Davi, G. (2004). Oxidant stress and platelet activation in hypercholesterolemia. *Antioxidants & Redox Signaling*, 6, 747–756.