



**MANUAL PARA  
PROFESIONALES DE  
LA SALUD**

- PRODUCTOS KYÄNI -

[www.globalimpactteam.com](http://www.globalimpactteam.com)

## **Lista de Contenido**

1. Triangulo de la Salud Kyäni
2. Reconocimiento de Productos ante la FDA
3. Certificado de Exportación FDA
4. Certificado de Análisis ORAC
5. Consejo de Asesores Médicos
6. Componentes de los Productos Kyäni
7. Tocotrienoles
8. Estudio del Oxido Nítrico - Dra. Clair Francomano
9. Kyäni Sunrise
10. Kyäni Sunset
11. Kyäni Nitro FX y Kyäni Nitro Xtreme
12. Vídeo de Preguntas Médicas

# TRIANGULO DE LA SALUD KYANI

[www.kyaniscience.com](http://www.kyaniscience.com) (FAQs / Estandares de produccion))

[www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)



# FDA's "Generally Recognized As Safe" Status



Department of Health & Human Services

Re: GRAS Notice No. GRN 000471

Based on the information provided by ARN, as well as other information available to FDA, the agency has no questions at this time regarding ARN's conclusion that T3 extract is GRAS under the intended conditions of use.

Michael A. Adams –S  
Dennis M. Keefe, Ph. D.  
05/19/2014



SEARCH

Most Popular Searches

- [Home](#)
- [Food](#)
- [Drugs](#)
- [Medical Devices](#)
- [Radiation-Emitting Products](#)
- [Vaccines, Blood & Biologics](#)
- [Animal & Veterinary](#)
- [Cosmetics](#)
- [Tobacco Products](#)

## European Union (EU) Export Certificate List



- [FDA Home](#)
- [Exporting Food Products from the United States](#)
- [European Union \(EU\) Fish & Fishery Products Export Certificate List](#)
- [European Union \(EU\) Export Certificate List](#)
- [Original Search Results](#)
- [3007316240](#)

**Central File No. / FEI: 3007316240**

More information about the [European Union \(EU\) Fish & Fishery Products Export Certificate List](#)

**Firm:** KYANI, INC.  
**Address:** 1070 RIVERWALK DR.  
**City:** IDAHO FALLS  
**State:** ID

**FDA District Office:** SEA (Seattle)

**Category:** O (Exporter other than processor (broker))

[FDA Coordinators for European Union \(EU\) and China \(PRC\) Export Health Certificate Lists](#)

Page Last Updated: 04/10/2015

Note: If you need help accessing information in different file formats, see [Instructions for Downloading Viewers and Players](#).



10/25/2013

Page 1 of 1

## Certificate of Analysis

**Customer: Kyani, Inc.****Sample Identification:**

Batch #: B-13058

Date Received: 10/17/2013

**Results:**

Description	BL ID	Analysis	Result	Units
Total ORAC (Kyani Sunrise 1oz. Packets), liquid, 259131	13-0755	ORAC <sub>hydro</sub>	116.46	μmole TE/ milliliter
		ORAC <sub>lipo</sub>	2.73	μmole TE/ milliliter
		ORAC <sub>total</sub>	119.19	μmole TE/ milliliter

\* The acceptable precision is < 15% relative standard deviation.

The ORAC result is expressed as micromole trolox equivalency (μmole TE) per milliliter.

**Released on behalf of Brunswick Laboratories by**

Jin Ji, Ph.D.

Chief Technology Officer

**REFERENCES:**

- [1] Ou B, *et al.*, *J Agric and Food Chem*, **2001**, 49 (10): 4619-4626.
- [2] Huang D, *et al.*, *J Agric and Food Chem*, **2002**, 50 (7): 1815-1821.
- [3] Ou B, *et al.*, Method for assaying the antioxidant capacity of a sample. *US Patent* 7, 132, 296 B2.

The results shown in this Certificate of Analysis refer only to the sample(s) tested, unless otherwise stated. Attention is drawn to the limitation of liability, indemnification and jurisdictional issues. This Certificate of Analysis cannot be reproduced, except in full, without prior written permission of the Company. Any unauthorized alteration, forgery or falsification of the content or appearance of this certificate is unlawful and offenders may be prosecuted to the fullest extent of the law.

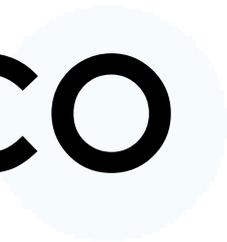
The Kyäni Sunrise™ ORAC score of 107,271 is calculated by the following:

$119.19 \mu\text{mole TE/ milliliter} \times 30 \text{ milliliters} = 3,575.7 \text{ per 1 oz}$

$3,575.7 \times 30 \text{ oz} = 107,271$



# **CONSEJO CIENTIFICO Y ASESOR KYANI**





DR. ABBAS QUTAB



DR. BARRIE TAN



DR. CLAIR  
FRANCOMANO



DR. THOMAS BURKE



DR. ABBAS  
QUTAB

Dr. Abbas Qutab es licenciado en Medicina, Quiropráctica y Medicina Oriental, además de su Ph.D. en Medicina Ayurvédica.

Dr. Qutab ha participado ampliamente en la creación de productos nutracéuticos innovadores para las industrias, centros de medicina, nutrición deportiva. El área de interés del Dr. Qutab también incluye el Óxido Nítrico.

Ha investigado el Óxido Nítrico, su papel y su función en el cuerpo. Su último libro, El Óxido Nítrico: La Molécula de la Vida, ha sido traducido a varios idiomas.

Dr. Qutab es el Jefe del Consejo Científico Asesor de Kyani



DR. BARRIE TAN

Dr. Barrie Tan obtuvo su licenciatura en Química y Ph.D. en Química Analítica de la Universidad de Otago, Nueva Zelanda.

Fue el primero en introducir los beneficios de los Tocotrienoles para la industria nutracéutica después de que descubrió las tres fuentes de Tocotrienoles (palma, arroz y achiote).

En 1998, fundó American River Nutrition, Inc. y desarrolló el primer producto tocotrienol-tocoferol derivado de granos de achiote. Su experiencia en investigación incluyen materiales solubles en lípidos, como los Tocotrienoles, Tocoferoles, Omega 3, CoQ10, carotenoides y colesterol.

Hoy en día, el Dr. Tan sigue siendo el experto líder mundial en Tocotrienoles. El foco de su investigación son los Fitonutrientes que tienen un impacto en las enfermedades crónicas y degenerativas.



DR. CLAIR  
FRANCOMANO

Dr. Clair Francomano es graduada de la Universidad de Yale y la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Fue la primera Directora Clínica del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano en el Instituto Nacional de Salud.

Dr. Francomano es reconocida internacionalmente por sus contribuciones en el campo de los trastornos hereditarios del tejido conectivo.

Es autora de más de 110 artículos y 33 capítulos de libros y revistas.

Además de su experiencia en la genética y los trastornos hereditarios del tejido conectivo, la Dr. Francomano tiene mucho interés en la medicina integrativa, incluyendo suplementos nutricionales y aplicaciones de la medicina en la energía para optimizar la salud.



## DR. THOMAS BURKE

Dr. Thomas Joseph Burke recibió su P.H.D. de la Universidad de Houston, Beca de investigación postdoctoral en la Escuela de Medicina de la Universidad de Duke.

Ha sido invitado a dar conferencias en numerosos congresos médicos y científicos nacionales e internacionales y ha sido galardonado por muchas organizaciones de prestigio como el Instituto Nacional de Salud.

Dr. Burke también ha sido autor de 92 artículos y 16 capítulos de libros, críticas y editoriales.

A principios de 1990, el Dr. Burke Fundó una compañía donde comenzó a investigar el Óxido Nítrico, Su compañía fue la primera en descubrir que la planta de Noni aumenta la producción de Óxido Nítrico en el cuerpo; Como experto en el Óxido Nítrico, el Dr. Burke ha publicado varios artículos científicos y ha dado conferencias en todo el mundo sobre el tema (Beneficios para la salud de los productos que aumentarían el Óxido Nítrico de forma natural).



# **COMPONENTES DE LOS PRODUCTOS KYÄNI**



**KYÄNI  
SUNRISE**



**COMPONENTES  
Y BENEFICIOS**

# KYÄNI SUNRISE



**Arándano Silvestre De Alaska**  
**EI REY DE LAS FRUTAS**

- Acai Berry**  
Potente Antioxidante Del Amazonas
- Semilla de Uva**  
Alto Contenido De Antioxidante
- Espinaca**  
Vitaminas Y Nutrientes Esenciales
- Té Verde**  
Potente Antioxidante
- Maquiberry**  
Potente Antioxidante Contiene Antocianina
- Mangostino**  
Potente Antioxidante
- Kale**  
Alto Contenido de Hierro y Antioxidantes
- Broccoli**  
Antioxidantes Y Minerales
- Arándano Rojo**  
Soporta Sistema Digestivo
- Granada**  
Potente Antioxidante
- Amla**  
Potente Fuente De Vitamina C
- Aloe Vera**  
Apoya el Sistema Inmunológico
- Frambuesa Roja**  
Posee Propiedades Anti-Inflamatorias
- Goji o Wolfberry**  
Soporta el Sistema Circulatorio.
- Ginseng**  
Aumenta La Energía Y el Rendimiento
- Ashwagandha**  
Vitalidad & Virilidad

# KYÄNI SUNRISE BENEFICIC



## BENEFICIOS POR TOMAR KYÄNI SUNRISE

1. Ayuda a aumentar la energía
2. Soporta la función cognitiva
3. Aumenta Soporte Celular
4. Permite la gestión eficaz del estrés
5. Soporta el Sistema Inmune
6. Alienta una Digestión Saludable
7. Mantiene la salud del corazón
8. Normaliza el nivel de azúcar en la sangre
9. Promueve la flexibilidad de las articulaciones

# KYÄNI SUNRISE

## VITAMINAS Y MINERALES



### **LA VITAMINA B-1 (TIAMINA)**

Alienta al cuerpo a desintoxicarse

Mantiene un corazón sano

Promueve un sistema nervioso sano

Convierte proteínas, carbohidratos y grasas en energía

Kyäni Sunrise contiene 27 mg de vitamina B-1 por 1 oz.

### **LA VITAMINA B-2 (RIBOFLAVINA)**

Proporciona energía a las células en el cuerpo

Mantiene los niveles hormonales normales

Estimula la producción de células sanguíneas sanas

Promueve la función neurotransmisora

Mantiene los ojos y la piel sanos

Kyäni Sunrise contiene 1,7 mg de vitamina B-2 por 1 oz.

# KYÄNI SUNRISE

## VITAMINAS Y MINERALES



### LA VITAMINA B-3 (NIACINA)

Esencial para un sistema nervioso saludable

Mantiene la función digestiva adecuada

ayuda a la producción de la hormona

ayuda a convertir las proteínas, carbohidratos y grasas en energía

Alimenta a la producción de células sanguíneas sanas

Kyäni Sunrise contiene 30 mg de vitamina B-3 por 1 oz.

### LA VITAMINA B-5 (ÁCIDO PANTOTÉNICO)

Apoya el crecimiento y desarrollo normal

Ayuda con el estrés (llamada la vitamina anti-estrés)

Ayuda a convertir las proteínas, los carbohidratos y las grasas en energía

Ayuda a la cicatrización de heridas

juega un papel en la producción de bilis, vitamina D, las células rojas de la sangre, las hormonas de las glándulas suprarrenales, y neurotransmisores.

Kyäni Sunrise contiene 125 mg de vitamina B-5 por 1 oz.

# KYÄNI SUNRISE

## VITAMINAS Y MINERALES



### **LA VITAMINA B-6 (PIRIDOXINA)**

Apoya la salud del corazón y la circulación

Promueve la adecuada función nerviosa

Alienta a un sistema inmunológico saludable

Mantiene la función muscular

Ayuda a convertir las proteínas, carbohidratos y grasas en energía

Juega un papel en la producción de hormonas, las células rojas de la sangre, enzimas, la función cerebral y la salud de la piel

Kyäni Sunrise contiene 25 mg de vitamina B-6 por 1 oz.

### **LA VITAMINA B-12 (CYANCOBLAMIN)**

Esencial para la producción de glóbulos rojos

Ayuda en la creación de material de ADN

Soporta un sistema nervioso sano, ayuda a convertir las proteínas, carbohidratos y grasas en energía. Por otra parte, un nuevo estudio publicado en la revista Neurology, muestra que las deficiencias de vitamina B-12 pueden contribuir a problemas cognitivos.

Kyäni Sunrise contiene 200 mcg de vitamina B-12 por 1 oz.

# KYÄNI SUNRISE

## VITAMINAS Y MINERALES



### **VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)**

Previene el daño de los radicales libres

Vital para un sistema inmunológico saludable

Esencial para la producción de colágeno  
(necesario para la reparación de tejidos)

Promueve encías, piel, y la visión

Ayuda a sintetizar hormonas

Kyäni Sunrise contiene 60 mg de vitamina C por 1 oz.

### **LA VITAMINA B-9 (ÁCIDO FÓLICO)**

Ayuda en la producción de material genético (ADN y ARN)

Es vital para la división celular y la replicación saludable

Promueve el desarrollo adecuado del feto

Alimenta un tracto gastrointestinal saludable

Apoya el sistema inmunológico

Mantiene las encías sanas, las células rojas de la sangre y la piel

Kyäni Sunrise contiene 400 mcg de vitamina B-9 por 1 oz.

# KYÄNI SUNRISE

## VITAMINAS Y MINERALES



### **BIOTINA**

Promueve el metabolismo energético

Mantiene la salud de cabello, piel y uñas

Esencial para el crecimiento y desarrollo de los niños

Ayuda a convertir las proteínas, carbohidratos y grasas en energía

Kyäni Sunrise contiene 150 mcg de biotina por 1 oz.

### **PABA (ACIDO PARA AMINO ÁCIDO BENZOICO)**

Aumenta la eficacia de la vitamina B y C

Protege la piel

Promueve el metabolismo de las proteínas

Kyäni Sunrise contiene 25 mg de PABA por 1 oz.

# KYÄNI SUNRISE

## VITAMINAS Y MINERALES



### **TAURINA**

Promueve un corazón saludable

Soporta una visión adecuada

Normaliza la presión arterial y los niveles de colesterol

Ayuda a desintoxicar el cuerpo

Disminuye el ácido láctico reduciendo la fatiga

Kyäni Sunrise contiene 1000 mg de taurina por 1 oz.

### **L-TEANINA**

Promueve la respuesta de relajación para disminuir el estrés

Mejora ondas alfa en el cerebro

Sirve como un poderoso antioxidante

Mejora la función inmune

Soporta al flujo sanguíneo

Kyäni Sunrise contiene 100 mg de L-teanina por 1 oz.

# KYÄNI SUNRISE

## VITAMINAS Y MINERALES



### **EL INOSITOL**

Esencial para la producción de ADN

Soporta la transmisión nerviosa

Vital para el crecimiento y la reproducción de las células

Promueve embarazo saludable

Ayuda a metabolizar la grasa

Kyäni Sunrise contiene 25 mg de inositol por 1 oz.

### **MINERALES**

Promueve glóbulos rojos sanos

Regula la producción de insulina

Esencial para las células de estabilización

Mantiene los niveles de pH adecuados

Ayuda a producir nuevas proteínas y energía para el cuerpo

Requerido por todos los órganos del cuerpo

Kyäni Sunrise contiene 50 mg de minerales traza por 1 oz.

**KYÄNI  
SUNSET**



**COMPONENTES  
Y BENEFICIOS**

# KYÄNI SUNSET



Kyäni Sunset fue diseñado para contener sólo elementos liposolubles, lo que maximiza la biodisponibilidad de estos nutrientes para la absorción.

**SUNSET** es una combinación patentada de:

- TOCOTRIENOS  
**(La forma más potente de la vitamina E)**
- Omega-3 derivado de Salmón rojo Salvaje de Alaska  
**(La fuente más pura en el mundo)**
- Betacaroteno  
**(una fuente natural de vitamina A), y la vitamina esencial D**

# KYÄNI SUNSET BENEFICIOS



1. Apoya la salud cardiovascular
2. Ayuda a reducir la inflamación
3. Fomenta una piel más saludable y pelo
4. Ayuda a mantener niveles saludables de colesterol
5. Ayuda a mantener niveles saludables de azúcar en sangre
6. Soporta la función cognitiva
7. Soporta las membranas celulares
8. La más potente de las vitaminas E
9. Promueve una respuesta inmune saludable

# KYÄNI SUNSET INGREDIENTES



## LA VITAMINA E:

Recientemente el Tocotrienol descubierto en la vitamina E ha mostrado beneficios sustanciales para el sistema cardiovascular, incluyendo ayudar a mantener una presión arterial saludable y una reducción en los niveles de colesterol en la sangre hasta en un 35%. Los estudios han demostrado una disminución de la obstrucción arterial y la reducción de los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

Los Tocotrienoles también han demostrado ser muy eficaces en la salud celular, incluida la protección contra la oxidación.

Sólo Kyäni Sunset contiene Tocotrienoles de Anato, que ofrece la mayor cantidad de beneficios para la salud.

# KYÄNI SUNSET INGREDIENTES



## LOS OMEGA-3

Los Omega-3 son un ácido graso esencial que se requiere para una salud óptima. Esta molécula sana se encuentra en cada célula del cuerpo, particularmente en el cerebro y el corazón. Debido a que el cuerpo no produce estos aceites por su cuenta, deben ser obtenidos a través del consumo dietético.

Kyäni Sunset contiene niveles extremadamente altos de Omega-3 de la EPT y DHA. Los estudios demuestran que los Omega-3 tienen profundas cualidades antiinflamatorias, mejora la vascularización en todo el cuerpo y el apoyo a las arterias y la salud del corazón.

# KYÄNI SUNSET INGREDIENTES



## LA VITAMINA A (BETA-CAROTENO)

El beta-caroteno es un compuesto orgánico que se encuentra en abundancia en las plantas y hortalizas.

Un miembro de los carotenoides, puede ser metabolizado en Vitamina A produciendo muchos beneficios de salud, estos incluyen la salud del corazón, la protección celular, y la inmunidad acrecentada. Este nutriente esencial también es beneficioso en el mantenimiento de la salud óptica y la función cerebral.

El beta-caroteno es soluble en lípidos y actúa como antioxidante, protegiendo las células contra los daños de oxidación; con la adición de este compuesto de gran alcance en KYÄNI Sunset, se le da a su cuerpo más de lo que necesita.

# KYÄNI SUNSET INGREDIENTES



## LA VITAMINA D3

La Vitamina D es una de varias vitaminas necesarias para el crecimiento y desarrollo normal.

Este nutriente esencial contribuye a la absorción de calcio, que es un proceso importante para el desarrollo del hueso y la fuerza.

La vitamina D promueve el crecimiento celular, estimula el sistema inmunológico, y ayuda a reducir la inflamación. Los estudios también han demostrado que ayuda a la vitamina D en la regulación de la presión arterial y mejorar la salud cardiovascular.

Los estudios muestran un ritmo alarmante de la deficiencia de vitamina D en los EE.UU.. los suplementos de vitamina D pueden proporcionar el apoyo y la protección que el cuerpo necesita de este nutriente esencial.

# KYÄNI SUNSET INGREDIENTES



## **REDUCIR LA INFLAMACIÓN POR MÁS DEL 90%**

En un laboratorio independiente se realizó recientemente un estudio para ver en cuánto, Kyäni Sunset, reducía la inflamación; Los resultados mostraron que Kyäni Sunset reduce la inflamación por encima de 90% !Si, de hecho, incluso en cantidades diluidas, Kyäni Sunset ha demostrado ser tan eficaz en la reducción de la inflamación como la droga cloroquina!

## **¿CUÁNTAS PERSONAS SUFREN DE TRASTORNOS INFLAMATORIOS?**

Artritis – 70 Millones  
Cardiovasculares - 60 millones  
Alergias - 39 Millones  
Asma -17 Millones

**KYÄNI  
NITRO**



**COMPONENTES  
Y BENEFICIOS**

# KYÄNI NITRO



**Kyäni NitroFX** es una mezcla patentada de concentrados de Noni que ha demostrado aumentar la producción de Óxido Nítrico (NO). También conocido como “La Molécula de la Vida,” **Repara, defiende, y mantiene todas las células del cuerpo.** Ampliamente estudiado por los investigadores y los médicos.

El Óxido Nítrico ha sido promocionado como una potente molécula que promueve la salud en decenas de miles de artículos científicos.

## KYÄNI NITRO XTREME

Construido sobre la base de Kyäni Nitro FX. Contiene aún más nitrato de la mezcla patentada de Noni. Además, **Nitro Xtreme contiene CoQ10, Magnesio, Zinc, Cromo y Niacina.** Entre muchos otros beneficios, estos nutrientes adicionales también impulsan la producción del cuerpo de Óxido Nítrico.

# KYÄNI NITRO

## BENEFICIOS



1. Promueve aumento de la energía
2. Alienta flujo sanguíneo
3. Ayuda a mejorar la circulación
4. Ayuda a reducir la inflamación
5. Alienta a la salud del corazón
6. Mejora la función sexual
7. Soporta la función cognitiva
8. Sostiene el Sistema Inmune
9. Mejora la absorción de nutrientes

# KYÄNI NITRO XTREME

## COMPONENTES ADICIONALES

### COQ10



Coenzima Q10 (CoQ10) es un anti-oxidante producido por el cuerpo humano.

Se requiere para el funcionamiento básico de las células.

CoQ10 ayuda a generar hasta un 95 por ciento de la energía del cuerpo humano.

Esta molécula también promueve la salud cardiovascular y mejora el flujo sanguíneo.

Los Niveles de CoQ10 disminuyen a medida que vamos envejeciendo.

# KYÄNI NITRO XTREME

## COMPONENTES ADICIONALES



### MAGNESIO

El magnesio ayuda a convertir los carbohidratos, proteínas, azúcares y grasas en energía; También es compatible con la relajación muscular, la contracción y la la transmisión nerviosa.

Algunos estudios muestran que el aumento de magnesio es una de las maneras más efectivas para aumentar la energía.

# KYÄNI NITRO XTREME

## COMPONENTES ADICIONALES



### ZINC

Esencial para más de 300 enzimas en el cuerpo.

El Zinc juega un papel importante en el mantenimiento de un sistema inmunológico saludable, el metabolismo energético, la síntesis de proteínas, el equilibrio de azúcar en la sangre, la cicatrización de heridas, y la función cerebral.

# KYÄNI NITRO XTREME

## COMPONENTES ADICIONALES



### ZINC

Esencial para más de 300 enzimas en el cuerpo.

El Zinc juega un papel importante en el mantenimiento de un sistema inmunológico saludable, el metabolismo energético, la síntesis de proteínas, el equilibrio de azúcar en la sangre, la cicatrización de heridas, y la función cerebral.

### CROMO

El cromo ayuda a convertir los carbohidratos, proteínas y grasas en energía. Este mineral esencial también ayuda al cuerpo a regular los niveles de azúcar en la sangre, a mantener la salud del corazón, mejorar el sistema inmunológico, y animar a la masa corporal magra.

### LA NIACINA (VITAMINA B3)

La niacina es un anti-oxidante esencial para el metabolismo celular. Esta convierte los carbohidratos y las grasas en energía.

La niacina también ayuda a mantener la salud del corazón, es compatible con el tracto digestivo, y promueve un sistema nervioso sano.

# KYÄNI NITRO XTREME

## COMPONENTES ADICIONALES



*El cuerpo puede durar 5 minutos sin Oxígeno (O<sub>2</sub>)  
Pero sólo puede durar 5 segundos sin Óxido Nítrico (NO).*

*Mediante la generación de más Óxido Nítrico en el cuerpo se  
podrá alcanzar el máximo rendimiento del mismo.*

*Dr. Abbas Qutab, Jefe de Kyäni Médica y el Consejo Científico Asesor.*

Por otra parte, el Óxido Nítrico puede ser producido de manera más eficiente a partir de sustancias como nitratos y nitritos que se encuentran en plantas como Morinda citrifolia (Noni).

# Vitamina E: Tocotrienoles

La Ciencia detrás de Los Tocotrienoles

Barrie Tan, PhD

La información y productos de los que se da referencia en este documento no han sido evaluados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés). Los productos Kyäni no buscan diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad o condición médica. La información en este documento es una fuente de material de referencia e información científica con fines educativos solamente. Si usted padece de alguna condición médica, recomendamos consultar con su médico antes de consumir cualquier suplemento alimenticio nuevo.

# Vitamina E: Tocotrienoles

## La Ciencia detrás de Los Tocotrienoles

Los Tocotrienoles son componentes de la familia de la Vitamina E. La vitamina E se divide en dos categorías: Los Tocotrienoles (T3) y los Tocoferoles (T). Los Tocotrienoles son derivados naturales de varias fuentes incluyendo al arroz, la palma y el Anato. Este documento se referirá y documentará los beneficios y la función superior de los Tocotrienoles delta y gama derivados del Anato, incluyendo su rol en la reducción de colesterol y cardiopatías, su influencia sobre el síndrome metabólico y la diabetes, y su posible efecto sobre el cáncer y la prevención de quimioterapia.

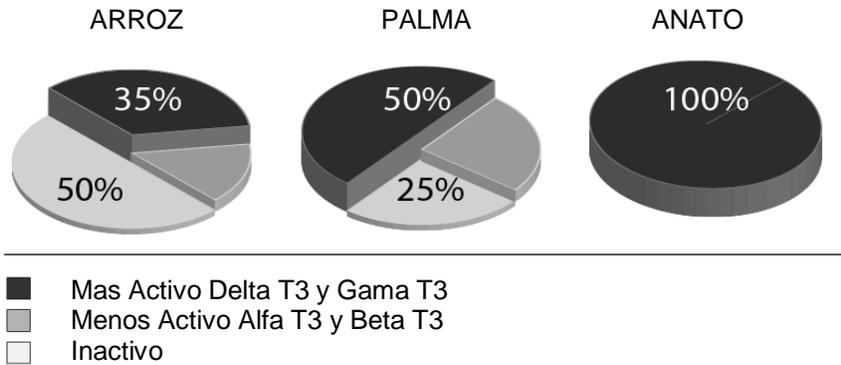
### **Historia y Descubrimiento de los Tocotrienoles**

Aun cuando la Vitamina E (en la forma de alfa-tocoferol) fue descubierta en [1], no fue sino hasta 1960 que los Tocotrienoles fueron considerados parte de la familia de la Vitamina [2]. La vitamina E es conocida como “vitamina de nacimiento”. Su actividad antioxidante fue descubierta anteriormente (1930s) [3].

Los Tocotrienoles de Fuentes actuales (arroz, palma y Anato) fueron desarrollados y traídos al Mercado por el Dr. Barrie Tan, inventor de numerosos procesos de extracción de Tocotrienoles de fuentes naturales. Estos incluyen Tocotrienoles de la palma (1992), arroz (1998), y finalmente del Anato (2002).

El primer producto que contenía Tocotrienoles, y al mismo tiempo estaba libre de Tocoferoles fue derivado de los granos del Anato en el 2005. La planta del Anato es originaria de *El Bosque del Amazonas* y ha sido usado desde tiempos antiguos. Su nombre en latín es *Bixa Orellana*, y proviene del conquistador Francesco de Orellana, quien dirigió expediciones científicas a las junglas peruanas y brasileñas y descubrió la planta en el siglo 16. El Anato, como colorante natural fue introducido a los Estados Unidos aproximadamente 160 años atrás, y hoy es utilizado en la industria de alimentos en todo el mundo.

El aspecto “libre de tocoferol” del Tocotrienol del Anato es importante, ya que investigaciones muestran que al alfa tocoferol interfiere con los beneficios que brindan los tocotrienoles. Contrario al Anato, ambas la palma y el arroz contienen una cantidad significativa de alfa tocoferol (25-50% del total de contenido de vitamina E), lo cual representa una interferencia con las funciones del Tocotrienol (figura1). Con el propósito de facilitar esta discusión, la definición de “libre de tocoferol” es la cantidad que se encuentra bajo el límite medible de alfa tocoferol por su alto desempeño de cromatografía líquida, (HPLC por sus siglas en inglés) lo cual es menor a 0.1%. Típicamente, el alfa tocoferol hallado en el arroz y la palma es mucho mayor que 200X, cantidad que contiene el Anato. El Anato continúa siendo la primera y única fuente de Vitamina E que contiene solo Tocotrienoles.



## **Estructuras de los Tocotrienoles, Tocoferol e Isómeros**

Los Tocotrienoles y Tocoferoles tienen ambos núcleo cromático, el cual es el sitio en donde se presenta la actividad antioxidante. Difieren en la región de la cola de la molécula. La forma farnesilada del Tocotrienol le permite regular la coenzima A- como una enzima esencial para la síntesis del colesterol, mientras que el tocoferol tiene una cola más larga con enlaces dobles la cual no le permite tener la misma función. La regulación del HMG-CoA reductasa ha mostrado disminuir los niveles totales de colesterol LDL, y es considerado una ayuda crítica, la cual involucra al tocotrienol para inhibir diversos cánceres.

Alfa, beta, gama, y delta son isómeros los cuales se pueden hallar tanto en los Tocotrienoles como en los Tocoferoles. La potencia de la inhibición del colesterol así como el impacto que se tiene en el tratamiento contra el cáncer por los isómeros del Tocotrienol los cuales funcionan de la siguiente manera: delta > gama > alfa > beta. Los Tocoferoles muestran inactividad para ayudar a disminuir el colesterol o en el tratamiento contra el cáncer. .

*Desmetil-tocotrienol* es un término colectivo para sustitutos metiles de la molécula de la vitamina E, y principalmente se refiere a los Tocotrienoles delta y gama. Desmetil-tocotrienoles son más potentes, especialmente en la ausencia del grupo metil en la posición C5 sobre el anillo del cromano. Delta-tocotrienol es un monometilado en la posición C8 del anillo del cromano, haciéndolo el de menor sustitución y por lo tanto el isómero más potente entre el complejo de los cuatro tocotrienoles. La mayoría de los suplementos nutricionales de Vitamina E contienen tocoferoles, de los cuales el alfa tocoferol es el más común. Típicamente, solo se pueden encontrar rastros de tocotrienoles, debido a la escasez de los mismos en las plantas de las que se extrae la vitamina E.

Mientras los Tocoferoles tienen un gran valor antioxidante, son incapaces de regular células aberrantes (ej. cáncer) o la síntesis del colesterol (Hipercolesterolemia). Estudios clínicos de tamaño significativo, los cuales han estudiado sus beneficios para el tratamiento en el sistema cardiovascular y otros padecimientos han sido errados o no han tenido efecto [4], and posiblemente hasta daños [5, 6].

## **El Mecanismo de los Tocotrienoles**

El mecanismo de la acción hipolipidémica del Tocotrienol, tiene que ver con la supresión post transcripcional de la HMGCoA reductasa a través de la degradación de la proteína reductasa [7, 8]. Recientemente ha sido reportado que solo el tocotrienol gama y delta estimulan la degradación de la HMGCoA reductasa, y bloquean las proteínas de unión al elemento regulador del estero SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Proteins por sus siglas en ingles). El bloqueo al procesamiento de las SREBP tiene implicaciones en la síntesis de los triglicéridos (o su reducción) de suma importancia en condiciones pre diabéticas y diabéticas. Por lo tanto, el mecanismo para la reducción del colesterol del Tocotrienol descubierto 20 años atrás, fue revalidado unos quince años después. Este estudio fue hecho

por el grupo de investigación de Michael Brown y Joseph Goldstein el cual descubrió el receptor de colesterol, así explicando cómo este es regulado. Brown y Goldstein fueron reconocidos con el Premio Nobel por su trabajo en esta investigación en el año de 1985[9].

Otras formas de vitamina E (los cuatro tocoferoles y los tocotrienoles alfa y beta) no son degradables, no se regulan, ni bloquean el procesamiento de las SREBP [8]. Se ha descubierto que el Tocotrienol Delta también contiene propiedades antioxidantes entre los Tocotrienoles Isómeros [10], lo cual se debe a la disminución de metil en el anillo cromano que permite a la molécula ser incorporada más fácilmente a la membrana celular [11]. Un estudio comparativo realizado en in vitro, mostro que los Tocotrienoles Alfa y delta fue 4 dobles más eficiente como cazador de radicales peroxil que cualquier otro tocotrienol isómero [12].

## **La Problemática del Alfa Tocoferol**

Los Tocoferoles no tienen la habilidad de reducir el colesterol, mientras que los Tocotrienoles si la tienen [7]. De hecho, lo opuesto es verdadero. El Alfa Tocoferol ha mostrado repetidamente atenuar o interferir con la acción de reducción de colesterol llevada a cabo por los Tocotrienoles [13]. Preparaciones efectivas para reducir el colesterol consisten de 15%(o menos) de alfa tocoferol y 60% (o más) de gama y delta Tocotrienol, mientras que preparaciones no efectivas consisten de 20% (o más) de alfa tocoferol y 45%(o menos) de gama y delta Tocotrienol. Esto ha sido comprobado por estudios clínicos en los que los suplementos nutricionales con alto contenido de alfa Tocoferil no contribuyeron a la reducción de colesterol [14, 15], mientras que los suplementos que contenían bajos niveles de tocoferol y alta cantidad de gama y delta Tocotrienol dieron como resultado una significativa disminución del colesterol LDL y el colesterol total [16-18].

Además, los Tocotrienoles son absorbidos más fácilmente que los tocoferoles y estos han mostrado prevenir la absorción y entrega de Tocotrienoles a los órganos y tejido [19-21]. Para resumir, se piensa que el alfa Tocoferol interfiere con los beneficios que proveen los Tocotrienoles directamente al:

- Comprometer la reducción Del colesterol [13]
- Atenuar la inhibición de células cancerígenas [22]
- Bloquear la absorción [19, 21]
- Inducir el catabolismo Del Tocotrienol (o descomposición) [23]

Por si mismo, el Alfa Tocoferol puede ocasionar potenciales predicamentos::

- Causando catabolismo prematuro (destrucción) de medicamentos con receta [24]
- Incremento de colesterol y presión arterial [13, 25-28]
- Incremento del riesgo de cáncer de próstata en humanos [5, 29]

## **La Absorción del Tocotrienol y su Biodisponibilidad**

Como parte de la familia de la Vitamina E, los Tocotrienoles son solubles en grasas, y son por lo tanto absorbidos de manera similar a las grasas por los alimentos en el intestino. Los Tocotrienoles son biodisponibles y han mostrado concentrarse en órganos ricos en lípidos como el hígado, el cerebro, el bazo, los pulmones, riñón y [30]. Encuentran su punto crítico en la sangre, aproximadamente 4 horas después de su ingesta y se sabe que tienen una mayor absorción si son ingeridos con [31].

## **Dosis diaria recomendada**

Estudios clínicos han determinado que la dosis óptima de Tocotrienol para la reducción del colesterol y triglicéridos es de 100 mg por día [17]. La dosis segura de Tocotrienoles para el consumo humano está estimado en 200-1000 mg por día [32]. Es importante consumirlo con alimentos para incrementar la absorción en el intestino [31]. Debido a una posible interferencia, es recomendado que el Tocotrienol sea consumido con un espacio de 6 horas del consumo de suplementos que contengan tocoferoles.

## **Propiedades Antioxidantes del Tocotrienol**

La eficiencia del antioxidante contenido en el Tocotrienol fue evaluada como la habilidad de los complejos de inhibir la peroxidación de lípidos, producir especies reactivas al oxígeno (ROS por sus siglas en inglés) y la expresión de proteínas de choque térmico. Se descubrió que el Delta Tocotrienol tiene el mayor contenido de propiedades antioxidantes entre los Tocotrienoles Isómeros [33], lo cual se debe a la metilación del anillo cromano que permite a la molécula incorporarse más fácilmente a la membrana celular [34]. Un estudio comparativo realizado *in vitro*, mostró que los Tocotrienoles Alfa y delta fue 4 veces más eficiente como cazador de radicales peroxil que cualquier otro tocotrienol isómero [35]. En estudios ORAC de lípidos, los Tocotrienoles Delta y Gama tienen el valor más alto de antioxidantes entre todas las vitaminas E isómeras en una potencia de alfa tocoferol de 5.5x y 3x respectivamente. De manera interesante, los tocoferoles delta y gama también contienen fuertes antioxidantes [10]. En mezclas de vitamina E, que contienen ambos tocotrienoles y tocoferoles, una mayor concentración de alfa tocoferol está asociada a una menor actividad antioxidante [35].

## **Beneficios Cardiovasculares de los Tocotrienoles**

### **Regulación de la Síntesis de Colesterol en Estudios con Animales y en Estudios Clínicos:**

Aproximadamente uno de cada seis adultos en los Estados Unidos de América tiene un alto nivel de colesterol total (240 mg/dL y más) [36]. Recientemente los resultados de estudios con animales, mostraron ser un apoyo a resultados previamente obtenidos en estudios de cultivo celular. Los animales a quienes se dio un suplemento de tocotrienoles gama y delta en su dieta, mostraron una disminución de niveles de colesterol (32% del colesterol total y 66% de colesterol LDL), mientras que el alfa Tocotrienol no tuvo efecto alguno en la disminución de colesterol. En este estudio, los niveles de colesterol fueron mejorados en un 123-150% en pollos, lo que refleja de manera más clara la actividad lipogénica y el nivel de colesterol en humanos.

En dos estudios clínicos abiertos, se midieron muestras de sangre para determinar el nivel de lípidos en individuos que habían ayunado antes y después de haber consumido dos Tocotrienoles de Anato durante un espacio de dos meses (74 mg/día) [18]. En ambos grupos, el total de niveles de colesterol total disminuyó en un 13%, mientras que el colesterol LDL bajó en un 9-15% y el colesterol HDL incrementaron de un 4-7%. Considerando que los Tocotrienoles son complejos naturales, estos resultados son realmente alentadores. Está bien documentado que los medicamentos con receta pueden reducir el colesterol LDL en un 15-30% sin afectar los niveles de colesterol HDL. Además, los Tocotrienoles no tienen efectos secundarios como lo tienen los medicamentos con receta.

Los niveles de colesterol LDL y HDL fueron reducidos en un 12-21%. En este mismo estudio se encontró un beneficio adicional, el tocotrienol delta ayuda a la salud metabólica al disminuir los niveles de triglicéridos en un 20-30%. Otro estudio conducido por Bristol-Myers Squibb demostró que después de cuatro semanas de suplementación de Tocotrienoles gama y delta I (100mg/día) el nivel de colesterol total fue reducido en 15-22%, y el colesterol LDL disminuyó en un 10-20% [37].

**El Tocotrienol y la Adhesión celular de Monocitos Endoteliales y Agregación Plaquetaria:** Existen estudios que han demostrado los efectos positivos de los Tocotrienoles sobre la adhesión celular de monocitos endoteliales y la agregación plaquetaria. En otras palabras los Tocotrienoles pueden ayudar a prevenir la formación de coágulos y la acumulación de materias grasas en las paredes de las arterias, los

cuales son elementos importantes para una salud optima. Uno de los primeros pasos de la *aterogénesis* es la formación de materia grasa en las arterias, lo cual comienza con la adhesión de monocitos en el endotelio. Los Tocotrienoles han demostrado reducir la adhesión celular de la expresión molecular y la adhesión de células *monocíticas* [38, 39].

En particular, el Tocotrienol delta mostro el efecto inhibitor más profundo en la adhesión de células monocíticas comparado con el tocoferol y otros tocotrienoles isómeros. Los Tocotrienoles delta y gama fueron 60x y 30x más potentes que el Tocoferol Alfa respectivamente [40]. Ha sido sugerido que este fenómeno ocurre a través de la inhibición de la expresión VCAM-1 por el Tocotrienol [40]. Esencialmente, el Tocotrienol delta reduce de manera dramática el efecto “velcro” de los monocitos circulantes en la pared arterial, un proceso que se sabe es el comienzo de la formación de placa [41].

**El Tocotrienol y la Hipertensión:** Aproximadamente el 33% de los adultos americanos tienen hipertensión, y 25% sufren de pre hipertensión [42]. Estudios recientes en animales mostraron que los tocotrienoles ayudan a disminuir la presión arterial, reducen el peróxido lípido en el plasma y vasos sanguíneos y mejoran el nivel general de antioxidantes en el [43]. El tocotrienol gama ha demostrado reducir la presión sistólica significativamente, y mejora la actividad de síntesis del oxido nítrico. Ambos juegan un papel crítico en la patogénesis de la hipertensión esencial [44]. En humanos, los Tocotrienoles han demostrado incrementar el estado arterial y reducir la presión en la sangre [45, 46].

**El Tocotrienol y la Formación de Ateroma:** Antes de cumplir 35, dos de tres personas en América tendrán algún grado de acumulación de placa en las arterias [47]. Esto es conocido como aterosclerosis y/o estenosis coronaria, carótida o periférica. Los efectos del Tocotrienol sobre la formación de ateroma han sido comparados en vivo. La comparación de estudio en animales investigo el impacto de la suplementación de Tocotrienol V.S. Tocoferol o la no suplementación. Los resultados hasta el día de hoy indican que los animales que tienen una dieta aterogénica y a las que se les dio tocotrienoles tuvieron un colesterol plasmático menor que el grupo de control, y el tamaño de las lesiones ateroscleróticas fueron reducidas en un doblez 10. Por otro lado, el alfa tocoferol no tuvo efecto alguno [48].

Este hallazgo fue corroborado por un estudio independiente de menor tamaño, en donde los Tocotrienoles desmetilados inhibieron las lesiones ateroscleróticas en ratones con hiperlipidemia. Las lesiones ateroscleróticas en ratones se redujeron en tamaño en un 42%, cuando estos, fueron suplementados por Tocotrienoles desmetilados; mientras que el tamaño de la lesión fue reducida en un 11% por el alfa tocoferol [49]. Los Tocotrienoles con metil y los tocoferoles- llamados alfa- e isómeros beta- no tienen características benéficas para el sistema cardiovascular como la tienen los Tocotrienoles desmetilados.

**El Tocotrienol y la Arteriosclerosis Carótida:** Un estudio de 4 anos en pacientes con arteriosclerosis carótida mostros que la suplementación de tocotrienol y tocoferol causo un revés del padecimiento. En 88% de los pacientes que tomaron el suplemento, la estenosis fue revertida o estabilizada. Del grupo de control que recibió el placebo, 60% se deterioro y solo el 8% mejoro [50, 51]. De manera interesante, el nivel total de colesterol disminuyo en un 14% y el de colesterol LDL se redujo un 21% durante el cuarto año de estudio [52].

## **Beneficios Cardiometabólicos de los Tocotrienoles**

El Pronunciamento principal del Congreso de Salud Cardiometabólica en el 2011 advierte que “la tormenta de diabetes y de síndrome metabólico continua expandiéndose, con una incidencia a la alza de hipertensión e hipercolesterolemia la cual actúa como gasolina para incrementar a un alto nivel de morbilidad y mortandad cardiovascular” [53]. Además de 24 millones de diabéticos, y probablemente un número igual de pre diabéticos, está estimado que aproximadamente un 36% de adultos en Estados Unidos, ósea 74 millones, padecen de síndrome metabólico [54-57]. La incidencia de desordenes metabólicos se asemeja a la pandemia de obesidad en Los Estados Unidos, con dos de tres adultos obesos [58, 59]. Algunos de las características que definen al síndrome metabólico dictadas por la

Asociación Americana del Corazón (AHA por sus siglas en ingles) y los Institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en ingles) incluyen: [60, 61]:

- Incremento de triglicéridos séricos (arriba de 150mg/dL)
- Presión Arterial elevada (arriba de 130/85mmHg)
- Glucosa Elevada (100mg/dL y más arriba)
- Disminución del colesterol HDL (abajo de 40mg/dL para hombres y menos de 50mg/dL en mujeres)
- Incremento en la medida de cintura (mayor de 40 pulgadas para hombres y mayor a 35 pulgadas para mujeres)

**Estudios Clínicos:** En diversos estudios clínicos con pacientes que padecen de síndrome metabólico y diabetes, el Tocotrienol demostró reducir los síntomas asociados con dicho padecimiento. Solubles en agua de salvado de arroz (270 ppm de >90% tocotrienoles) disminución de hiperglicemia, hemoglobina glicosilada y un incremento en niveles de insulina, mientras que la fibra del salvado de arroz (30ppm of >90% tocotrienoles) redujeron la hiperlipidemia en pacientes diabéticos de tipo 1 y 2 [62]. En otro estudio clínico de gran tamaño, la ingesta de vitamina E en la dieta fue asociada con una reducción del riesgo de padecer diabetes tipo 2 [63]. En pacientes con diabetes tipo 2, el progreso de aterosclerosis es más rápido, y un 80% de estos pacientes mueren de eventos ateroscleróticos. Además, las terapias para disminuir el colesterol LDL normalmente prescritos para pacientes con diabetes tienen muchos efectos secundarios, creando así una necesidad de un tratamiento alternativo. Los Tocotrienoles, los cuales no tienen efectos secundarios, han mostrado disminuir el total de lípidos séricos en un 23%, el colesterol total en un 30%, el colesterol LDL en un 42% (de 169mg/dL a 104mg/dL) en un periodo de 60 días en pacientes con diabetes tipo 2 [64]. En dos estudio clínicos abiertos, se midieron muestras de sangre para determinar el nivel de lípidos en individuos que habían ayunado antes y después de haber consumidos dos Tocotrienol de Anato durante un espacio de dos meses (74 mg/día) [18]. En ambos grupos, el total de niveles de colesterol total disminuyo en un 13%, mientras que el colesterol LDL bajo en un 9-15% y el colesterol HDL incrementaron de un 4 -7%. El ratio de LDL/HDL fue reducido en un 12-21%. Siendo de vital importancia para mejorar la salud metabólica, los niveles de triglicéridos bajaron de 20-30%.

## **El Tocotrienol bajo estudio para la prevención de quimioterapia y tratamiento de Cáncer**

Además de su actividad hipocolesterolemica, anti trombotica y de antioxidante superior, el Tocotrienol ha mostrado proveer beneficios anti tumores de manera consistente. Algunos investigadores atribuyen este efecto anti cancerígeno a su actividad antioxidante [65], a la regulación y/o degradación de la proteína HMG-CoA reductasa [8, 66], a sus caminos o vías de apoptosis caspasa 3 [67], y a la inhibición del factor de crecimiento vascular del endotelio (VEGF por sus siglas en ingles) [68, 69]. El hecho es que existen diversas formas posibles de acción para la prevención de cáncer por medio de los Tocotrienoles. Los Tocotrienoles- mas no tocoferoles y en particular no los alfa tocoferoles- han demostrado inhibir la proliferación de células cancerígenas e inducir la muerte de las mismas, mientras las células con un grado mayor de malignidad son las más sensibles a la acción apoptosica del Tocotrienol [67, 70, 71]. En todos los casos—independientes de mecanismo – El tocotrienol delta y gama fueron los más potentes isómeros de Vitamina E.

**Cáncer de mama:** El cáncer de mama es el cáncer de mayor incidencia entre mujeres caucásicas y afro americanas, con una aproximado de 275,000 casos y un estimado de 41,000 muertes cada año en los Estados Unidos. Las fracciones ricas en Tocotrienol (TRF por sus siglas en ingles) las cuales contienen un 43% de tocotrienol desmetilados, inhiben la proliferación de células de cáncer de mama en humanos, mientras que el alfa tocoferol no tuvo efecto alguno [72]. Otro estudio encontró que los Tocotrienoles inhiben al cáncer de mama independientemente del estatus del receptor de estrógeno, siendo gama y delta los Tocotrienoles con mayor poder inhibidor [73]. Debido a que los Tocotrienoles gama y delta mostraron ser los inhibidores más eficaces de cáncer, puede ser de gran beneficio usar Tocotrienoles desmetilados en su forma más pura durante el tratamiento. Una prueba clínica de cáncer actualmente utilizando una mezcla de Tocotrienol y Tocoferol será reemplazada con Tocotrienol gama puro, se

presume que es con el fin de evitar problemas de interferencia causados por el Tocoferol [74]. Desafortunadamente, vitamina E en dieta solo contiene una cantidad muy pequeña de Tocotrienoles desmetilados (<10%), y una cantidad muy grande de tocoferoles (>90%), los cuales no tienen poder de influir sobre el tratamiento de cáncer. Para el cáncer de mama, la seguridad del uso de Tocotrienoles ha sido reportada en un estudio reciente en el que no se observaron niveles bajos de apoptosis nulos en *células mamarias epiteliales no tumorogénicas* [75].

**Cáncer Pancreático:** El Cáncer pancreático continúa siendo una de las más letales entre los diferentes tipos de Cáncer. Los efectos anti tumorogénicos del delta tocotrienol en cáncer pancreático humano fue mostrado *in vitro* en vivo (xenoinjertos en ratones). Aquí, el delta tocotrienol inhibió el crecimiento del tumor pancreático, bloqueando la transformación maligna, induciendo la apoptosis *in vitro* la cual se acumuló en el páncreas 10x más que en el hígado y en el tumor. La composición preferida fue una preparación que contiene delta tocotrienol y/o gama tocotrienol, la cual estaba libre de alfa tocotrienol, beta tocotrienol y otros tocoferoles [76]. La fase I, prueba de escalación de dosis de delta tocotrienol en pacientes con neoplasia exocrina resectable del páncreas está en marcha y al momento no ha presentado ningún efecto adverso con una dosis de 800mg/día, mientras que se observó una apoptosis de células cancerígenas en pacientes con la dosis más baja de 200 mg/día [77]. Esta planeada una fase II de la prueba y un aumento en la dosis de hasta 3,200 mg/día. Otros estudios de línea celular y en animales iniciados por grupos de investigación, claramente subrayan su apoyo, aunque ambiguo a los efectos del Tocotrienol sobre el cáncer pancreático [78-80].

**Cáncer de Próstata:** El Cáncer de próstata es la causa de 30,000 muertes por año en los Estados Unidos [81], y es, después del cáncer de pulmón, la causa líder de muertes por cáncer entre los hombres. Los Tocotrienoles delta y gama en particular, han demostrado tener efectos inhibidores en diversos tipos de líneas celulares de cáncer de próstata. El delta Tocotrienol, indujo de manera efectiva la muerte de líneas de células de cáncer de próstata y activó la muerte celular programada independiente de actividad caspasa, además de interferir con la señalización NFκB (*nuclear factor kappa B* por sus siglas en inglés) [29, 82].

**Adenocarcinoma del Pulmón, Carcinogénesis de Hígado y Pulmón:** Sin duda, la causa líder de muertes por cáncer en ambos sexos es el cáncer de pulmón. El Cáncer de pulmón de células no pequeñas cubre el 80% de cáncer de pulmón. El tratamiento de delta tocotrienol para CPCNP resultó en una dosis y la inhibición del crecimiento de células (dependiente del tiempo) y fue asociada con la regulación del nudo 1 a través de inhibición del Factor nuclear Kappa B (NFκB). Adicionalmente un alfa tocotrienol análogo disminuyó el adenocarcinoma de pulmón humano al suprimir las proteínas Ras y llevar a cabo la prenilación de las proteínas Rho. [71].

En un estudio reciente *in vitro*, *in vivo* (experimentación hecha dentro o en el tejido vivo de un organismo vivo) mostró la supresión del hígado y la carcinogénesis de pulmón en ratones. El Delta Tocotrienol induce potencialmente a una apoptosis y a un arresto de fase S mientras que aumenta el gen CYP1A1, un enzima de fase I [70].

**Carcinoma de Colon:** Excluyendo al cáncer en la piel, el cáncer colorectal es el tercer cáncer más común diagnosticado en ambos sexos en los Estados Unidos. Estadísticas recientes de La Sociedad Americana de Cáncer, estimaron que el número de casos de cáncer colorectal es de 101,340 nuevos casos de cáncer de colon y 39,870 nuevos casos de cáncer rectal en el 2011 [84]. El Delta Tocotrienol ha mostrado inducir la muerte celular, similar a la paraptosis en células de carcinoma SW620 y fue asociado con la supresión de señalización de vías Wnt [85]. De igual manera, el Tocotrienol gama indujo a una apoptosis en carcinoma de colon HT-29 y de cáncer gástrico acompañado por la activación de caspasa 3 [86, 87]. Padecimientos inflamatorios de intestinos como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa han sido relacionadas con un incremento de hasta 20 veces en el riesgo de padecer de cáncer de colon [89].

**El efecto protector del Tocotrienol sobre la piel:** La Vitamina E, y en particular el Tocotrienol delta y gama y las fracciones ricas de (TRF por sus siglas en ingles), han demostrado proteger en contra de estresores ambientales tal como la irradiación de luz rayos UV a la piel [90]. Las TRF tienen una potencia significativamente mayor que el alfa tocoferol, y es efectiva en contra de la oxidación de proteínas y la peroxidación de lípidos en bajas concentraciones [91, 92]. Normalmente, la irradiación de rayos UV destruyen los antioxidantes de la piel, pero gracias la previa aplicación de TRF a la piel de un ratón, se preservó la vitamina E [93]. También, la fracción de vitamina E de mayor tamaño fue encontrada en la capa subcutánea de la piel, lo que muestra que la vitamina E penetra rápidamente a la piel cuando es aplicada [94], y por lo tanto combate el estrés oxidativo causado por rayos UV u ozono de manera efectiva [95]. Además, el tocotrienol delta y gama han mostrado reducir la inflamación [96-98], y son potentes agentes de aclaración de piel a través de la reducción de actividad tirosinasa, mientras que bloquea la metalogénesis causada por los rayos UV [99]. El Delta Tocotrienol tiene el más alto factor de protección solar (SPF por sus siglas en ingles) de todos los tocotrienoles isómeros, el cual es de 5.5 SPF [99].

**Melanoma:** Los Tocotrienoles Gama y Delta inhibieron las células de melanoma in vitro y produjeron una retardación de tumor en ratones con melanoma *metastásico de alto riesgo*. Los animales que recibieron tratamiento de Tocotrienol también experimentaron una *sobrevivencia prolongada* [100]. Los Tocotrienoles Gama y Delta en combinación con lovastatina son aun más potentes en la inhibición de melanomas in vitro, in vivo [101].

**Inhibición de Angiogénesis:** Estudios recientes mostraron que los Tocotrienoles, no los Tocoferoles, inhiben la *angiogénesis* anormal, lo cual es un paso indispensable en el crecimiento de tumores o su progresión más allá de 1mm. El Factor de crecimiento endotelial (VEGF por sus siglas en ingles) regula la angiogénesis al unir el VEGF y el receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR) en células endoteliales. El Tocotrienol regula el VEGFR, por lo tanto bloquea la señalización intracelular del VEGF e inhibe la angiogénesis [69]. Además, el Tocotrienol inhibe la proliferación y formación de tubos In tubos en células aorticas endoteliales de bovinos, en los que el Delta Tocotrienol tuvo la actividad inhibidora más fuerte [102]. Debido a que la angiogénesis es esencial para el crecimiento del tumor, y este tipo de angiogénesis es anormal o aberrante, es muy probable que su inhibición pare el crecimiento del tumor y prevenga la metástasis del cáncer. El Tocotrienol puede bien funcionar en mecanismos duales anti tumores que incluyen la eliminación del nutriente vital del tumor (por medio de la inhibición de la angiogénesis) y el ataque a las células del tumor a través de señales [67, 103].

## **El Surgimiento de Beneficios del Tocotrienol**

**Inflamación:** El Tocotrienol ha mostrado tener propiedades antiinflamatorias de gran potencia. Nuevas investigaciones se han concentrado en el efecto del Tocotrienol en reducir la inflamación en experimentos con ratones [96]. Los resultados demostraron que los Tocotrienoles gama y delta inhibieron de manera eficaz la respuesta inflamatoria al usar como marcadores el quimotripsina, tripsina y el factor de necrosis tumoral – $\alpha$ , pero fue el Delta Tocotrienol el que mostro ser de mayor eficacia. LA conclusión de este estudio demostró que el uso de los Tocotrienoles puede funcionar como un modulador poderoso de proteosoma, mientras que incrementa la habilidad del sistema inmunológico para combatir la inflamación. Al mismo tiempo, los Tocotrienoles inducen a la producción de una hormona que libera esteroides anti inflamatorios los cuales bloquean la inflamación de forma directa.

**Medidas contra la Radiación:** En los últimos seis años, El Instituto de Investigación de Radiobiología de las Fuerzas Armadas (AFRRI, Bethesda, MD) ha realizado una investigación extensiva sobre Tocotrienoles como agente contra la radiación. [104]. De los Tocotrienoles Isómeros, los Tocotrienoles delta y gama están entre los más efectivos como agentes para contrarrestar la radioactividad [105, 106]. Las especies reactivas al oxígeno (ROS) y especies reactivas al nitrógeno (RNS) son la fuente primaria del daño a causa de la radiación, y los tocotrienoles – como potentes antioxidantes – son efectivos radio protectores, Apoyando la hipótesis de que “los antioxidantes eficaces son también eficaces radio protectores” [107]. Sin embargo, el mejoramiento de la letalidad de radiación- el cual es agudo y severo- va más allá de las propiedades antioxidantes. La primera línea de daño causado por la

radiación al cuerpo humano se dirige a la médula ósea que produce la sangre. Los Tocotrienoles Delta y gama tienen un efecto estimulante ambiguo sobre el tejido hematopoyético (formación de sangre) [105, 108], siendo el Delta Tocotrienol quien tiene un desempeño igual o mejor que el gama tocotrienol, restaurando el flujo de sangre fresca dañado por los efectos de la radiación.

Al seguir la radiación de cuerpo total en ratones, ambos el delta y gama Tocotrienoles regeneraron las células sanguíneas al incrementar el total de glóbulo blanco; además solo el Tocotrienol delta regeneró los linfocitos. Los Tocotrienoles casi restauraron en su totalidad las células de la médula ósea llevándolas a niveles normales después de la radiación, mientras que en el control que no recibió tratamiento en forma general, la celularidad mostró estar reducida [105, 106]. En ambos casos, el tratamiento profiláctico aplicado 24 horas antes de la radiación fue más efectivo que el tratamiento post radiación. Estos resultados sugieren que los Tocotrienoles, especialmente las iso formas del delta y gama pudieran ser radio protectores eficaces en grupos de primera respuesta a aéreas de catástrofes nucleares, para quienes trabajan con radiación y para pacientes de cáncer que reciben radioterapias. El Tocotrienol Anato es la única fuente que contiene exclusivamente el Tocotrienol Delta (90%) y el Tocotrienol gama (10%) los cuales pueden ser de gran utilidad actuando como agentes para contrarrestar la radiación [18].

**Salud de ojos:** Los Tocotrienoles pueden tener una aplicación al ayudar a mejorar la condición de los ojos, especialmente aquellos con naturaleza *angiogénica*. En la degeneración macular, se presenta la pérdida de la visión central debido a una neo vascularización anormal en la retina, debajo de la macula, y una hemorragia de vasos sanguíneos empujan la retina. De forma similar, la retinopatía diabética es causada por vasos sanguíneos de la retina, siendo esta la causa líder de ceguera en adultos en el Occidente. En ambos casos, la angiogénesis- el crecimiento aberrante de nuevos vasos sanguíneos- es la causante. En estudios recientes, se encontró que el Tocotrienol es un excelente agente anti angiogénico, teniendo al Delta Tocotrienol como el más eficaz la reducción de angiogénesis dependiente de dosis [109, 110]. Se estima que más de 4 millones de americanos padecen de glaucoma [111], una condición en la que el paciente presenta una presión intraocular elevada, lo que puede producir un daño permanente en el nervio óptico ocasionando ceguera. El Tocotrienol reduce la cicatrización de los fibroblastos de la capsula Tenon, la cual ocurre durante la cirugía de filtración de glaucoma [112], y – como un antioxidante potente- se acumula en el ojo para combatir el desarrollo de catarata [113], uno de los problemas de ojo más comunes en la población de adultos mayores.

**Otros Beneficios:** Los Tocotrienoles se encuentran bajo estudio para su utilización en la formación de huesos [114], el tratamiento de embolias producidas por trauma [115], la reducción de efectos secundarios de la neuropatía diabética [116] en desórdenes del nervio autónomo [117, 118], ay contrarrestando las heridas gástricas [119].

## En resumen

La mayoría de los estudios publicados hasta el día de hoy, especialmente en la última década, apuntan claramente al Delta Tocotrienol y al Gama Tocotrienol como isómeros clave de la Vitamina E para beneficios positivos de salud. Esto ha sido demostrado para el colesterol (padecimientos cardiovasculares) [7, 8, 18], triglicéridos (diabetes/prediabetes) [18, 32, 120], sangre hipercoagulada / quimiotaxis (arterosclerosis) [40, 49, 52] y diversos cánceres [101, 109, 121] además del poder ya conocido del Tocotrienol como un antioxidante soluble en lípidos [33, 95].

**El descubrimiento de los Tocotrienoles del Anato con solo los isómeros más eficaces Delta y Gama es un importante paso, una composición nunca antes vista.**

**El Anato es la única fuente conocida de Tocotrienol que es también libre de Tocoferol y provee el contenido más alto del eficaz Delta Tocotrienol.**

Comparado con las principales fuentes de Tocotrienol, el Anato tiene una ventaja distintiva al reducir el colesterol y mejorar la salud celular sin las interferencias que serían esperadas del Alfa Tocoferol. Con

todos estos reportes positivos, el Anato Tocotrienol es un excelente candidato en la prevención de padecimientos crónicos y degenerativos.

## Referencias

1. Evans, H.M. and K.S. Bishop, *On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction*. Science, 1922. 56: p. 650-651.
2. Pennock, J.F., F.W. Hemming, and J.D. Kerr, *A reassessment of tocopherol in chemistry*. Biochem Biophys Res Commun, 1964. 17(5): p. 542-8.
3. Olcott, H.S. and O.H. Emerson, *Antioxidants and autoxidation of fats: the antioxidant properties of tocopherols*. J Am Chem Soc, 1937. 59: p. 1008-1009.
4. Lippman, S.M., et al., *Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. JAMA, 2009. 301(1): p. 39-51.
5. Klein, E.A., et al., *Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. JAMA, 2011. 306(14): p. 1549-56.
6. Miller, E.R., 3rd, et al., *Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality*. Ann Intern Med, 2005. 142(1): p. 37-46.
7. Pearce, B.C., et al., *Hypocholesterolemic activity of synthetic and natural tocotrienols*. J Med Chem, 1992. 35(20): p. 3595-606.
8. Song, B.L. and R.A. DeBose-Boyd, *Insig-dependent ubiquitination and degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase stimulated by delta- and gamma-tocotrienols*. J Biol Chem, 2006. 281(35): p. 25054-61.
9. NobelPrice.org. [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1985/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/). 2008 [cited; Available from: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1985/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/)].
10. Muller, L., K. Theile, and V. Bohm, *In vitro antioxidant activity of tocopherols and tocotrienols and comparison of vitamin E concentration and lipophilic antioxidant capacity in human plasma*. Mol Nutr Food Res, 2010. 54(5): p. 731-42.
11. Atkinson, J., R.F. Epand, and R.M. Epand, *Tocopherols and tocotrienols in membranes: a critical review*. Free Radic Biol Med, 2008. 44(5): p. 739-64.
12. Kim, H.J. and D.B. Min, *Effects, quenching mechanisms, and kinetics of alpha-, beta-, gamma-, and delta-tocotrienol on chlorophyll photosynthesized oxidation of lard.*, in *IFT*. 2007.
13. Qureshi, A.A., et al., *Dietary alpha-tocopherol attenuates the impact of gamma-tocotrienol on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in chickens*. J Nutr, 1996. 126(2): p. 389-94.
14. Mensink, R.P., et al., *A vitamin E concentrate rich in tocotrienols had no effect on serum lipids, lipoproteins, or platelet function in men with mildly elevated serum lipid concentrations*. Am J Clin Nutr, 1999. 69(2): p. 213-9.
15. Mustad, V.A., et al., *Supplementation with 3 compositionally different tocotrienol supplements does not improve cardiovascular disease risk factors in men and women with hypercholesterolemia*. Am J Clin Nutr, 2002. 76(6): p. 1237-43.
16. Qureshi, A.A., et al., *Synergistic effect of tocotrienol-rich fraction (TRF(25)) of rice bran and lovastatin on lipid parameters in hypercholesterolemic humans*. J Nutr Biochem, 2001. 12(6): p. 318-329.
17. Qureshi, A.A., et al., *Dose-dependent suppression of serum cholesterol by tocotrienol-rich fraction (TRF25) of rice bran in hypercholesterolemic humans*. Atherosclerosis, 2002. 161(1): p. 199-207.
18. Tan, B. and A.M. Mueller, *Tocotrienols in Cardiometabolic Diseases.*, in *Tocotrienols: Vitamin E beyond Tocopherol*, R. Watson and V. Preedy, Editors. 2008, AOCS/CRC Press. p. 257-273.
19. Ikeda, S., et al., *Dietary alpha-tocopherol decreases alpha-tocotrienol but not gamma-tocotrienol concentration in rats*. J Nutr, 2003. 133(2): p. 428-34.
20. Khanna, S., et al., *Delivery of orally supplemented alpha-tocotrienol to vital organs of rats and tocopherol-transport protein deficient mice*. Free Radic Biol Med, 2005. 39(10): p. 1310-9.
21. Uchida, T., et al., *Tissue Distribution of alpha- and gamma-Tocotrienol and gamma-Tocopherol in Rats and Interference with Their Accumulation by alpha-Tocopherol*. Lipids, 2011.
22. Shibata, A., et al., *alpha-Tocopherol attenuates the cytotoxic effect of delta-tocotrienol in human colorectal adenocarcinoma cells*. Biochem Biophys Res Commun, 2010.

23. Sontag, T.J. and R.S. Parker, *Influence of major structural features of tocopherols and tocotrienols on their omega-oxidation by tocopherol-omega-hydroxylase*. J Lipid Res, 2007. 48(5): p. 1090-8.
24. Brigelius-Flohe, R., *Adverse effects of vitamin E by induction of drug metabolism*. Genes Nutr, 2007. 2(3): p. 249-56.
25. Khor, H.T., D.Y. Chieng, and K.K. Ong, *Tocotrienols: A Dose-Dependent Inhibitor for HMGCoA Reductase*, in *Nutrition, Lipids, Health, and Disease*, A.S.H. Ong, E. Niki, and L. Packer, Editors. 1995, AOCS Press: Champaign, Illinois. p. 104-108.
26. Khor, H.T., D.Y. Chirng, and K.K. Ong, *Tocotrienols inhibit HMG-CoA reductase activity in the guinea pig*. Nutr. Res., 1995(15): p. 537-544.
27. Khor, H.T. and T.T. Ng, *Effects of administration of alpha-tocopherol and tocotrienols on serum lipids and liver HMG CoA reductase activity*. Int J Food Sci Nutr, 2000. 51 Suppl: p. S3-11.
28. Miyamoto, K., et al., *Very-high-dose alpha-tocopherol supplementation increases blood pressure and causes possible adverse central nervous system effects in stroke-prone spontaneously hypertensive rats*. J Neurosci Res, 2009. 87(2): p. 556-66.
29. Campbell, S.E., et al., *gamma-Tocotrienol induces growth arrest through a novel pathway with TGFbeta2 in prostate cancer*. Free Radic Biol Med, 2011. 50(10): p. 1344-54.
30. Pearson, C.K. and M.M. Barnes, *The absorption and distribution of the naturally occurring tocochromanols in the rat*. Br J Nutr, 1970. 24(2): p. 581-7.
31. Yap, S.P., K.H. Yuen, and J.W. Wong, *Pharmacokinetics and bioavailability of alpha-, gamma and delta-tocotrienols under different food status*. J Pharm Pharmacol, 2001. 53(1): p. 67-71.
32. Yu, S.G., et al., *Dose-response impact of various tocotrienols on serum lipid parameters in 5-week-old female chickens*. Lipids, 2006. 41(5): p. 453-61.
33. Palozza, P., et al., *Comparative antioxidant activity of tocotrienols and the novel chromanylpolysisoprenyl molecule FeAox-6 in isolated membranes and intact cells*. Mol Cell Biochem, 2006. 287(1-2): p. 21-32.
34. Tan, B., *Appropriate spectrum vitamin E and new perspectives on desmethyl tocopherols and tocotrienols*. JANA, 2005. 8(1): p. 35-42.
35. Qureshi, A.A. and H. Mo, *Isolation and structural identification of novel tocotrienols from rice bran with hypocholesterolemic, antioxidant and antitumor properties*. J Agric Food Chem, 2000(131): p. 223-230.
36. Centers for Disease Control and Prevention, *America's Cholesterol Burden*. 2011.
37. Qureshi N. and Q. A.A., *Tocotrienols, novel hypocholesterolemic agents with antioxidant properties*, in *Vitamin E in Health and Disease*, J.F. L. Packer, Editor. 1993, MerceL Decker, Inc.: New York. p. 247-267.
38. Chao, J.T., A. Gapor, and A. Theriault, *Inhibitory effect of delta-tocotrienol, a HMG CoA reductase inhibitor, on monocyte-endothelial cell adhesion*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2002. 48(5): p. 332-7.
39. Theriault, A., J.T. Chao, and A. Gapor, *Tocotrienol is the most effective vitamin E for reducing endothelial expression of adhesion molecules and adhesion to monocytes*. Atherosclerosis, 2002. 160(1): p. 21-30.
40. Naito, Y., et al., *Tocotrienols reduce 25-hydroxycholesterol-induced monocyte-endothelial cell interaction by inhibiting the surface expression of adhesion molecules*. Atherosclerosis, 2005. 180(1): p. 19-25.
41. Passwater, R.A., *Health Benefits Beyond Vitamin E Activity: Solving the Tocotrienol Riddle An Interview with Dr. Barrie Tan*. Whole Foods Magazine, 2008(June/July 2008).
42. Centers for Disease Control and Prevention, *America's High Blood Pressure Burden*. 2011.
43. Newaz, M.A. and N.N. Nawal, *Effect of gamma-tocotrienol on blood pressure, lipid peroxidation and total antioxidant status in spontaneously hypertensive rats (SHR)*. Clin Exp Hypertens, 1999. 21(8): p. 1297-313.
44. Newaz, M.A., et al., *Nitric oxide synthase activity in blood vessels of spontaneously hypertensive rats: antioxidant protection by gamma-tocotrienol*. J Physiol Pharmacol, 2003. 54(3): p. 319-27.
45. Rasool, A.H., et al., *Arterial compliance and vitamin E blood levels with a self emulsifying preparation of tocotrienol rich vitamin E*. Arch Pharm Res, 2008. 31(9): p. 1212-7.
46. Rasool, A.H., et al., *Dose dependent elevation of plasma tocotrienol levels and its effect on arterial compliance, plasma total antioxidant status, and lipid profile in healthy humans*

47. *supplemented with tocotrienol rich vitamin E*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2006. 52(6): p. 473-8.
48. Strong, J.P., et al., *Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study*. JAMA, 1999. 281(8): p. 727-35.
49. Black, T.M., et al., *Palm tocotrienols protect ApoE +/- mice from diet-induced atheroma formation*. J Nutr, 2000. 130: p. 2420-2426.
50. Qureshi, A.A., et al., *Novel tocotrienols of rice bran inhibit atherosclerotic lesions in C57BL/6 ApoE-deficient mice*. J Nutr, 2001. 131(10): p. 2606-18.
51. Tomeo, A.C., et al., *Antioxidant effects of tocotrienols in patients with hyperlipidemia and carotid stenosis*. Lipids, 1995. 30(12): p. 1179-83.
52. Watkins, T.R., et al., *Hypocholesterolemic and antioxidant effect of rice bran oil non-saponifiables in hypercholesterolemic subjects*. Env & Nutr Int, 1999. 3: p. 115-122.
53. Kooyenga, D.K., et al., *Antioxidants modulate the course of carotid atherosclerosis: A four-year report.*, in *Micronutrients and Health*, K. Nesaretnam and L. Packer, Editors. 2001, AOCS Press: Illinois. p. 366-375.
54. Bakris, G.L., et al. *2011 Cardiometabolic Health Congress*. 2011. Boston, MA.
55. Centers for Disease Control and Prevention. *National diabetes fact sheet, 2007*. [cited 2009 October 22]; Available from: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).
56. Ford, E.S., *Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S*. Diabetes Care, 2005. 28(11): p. 2745-9.
57. Wilson, P.W.F., *Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus*. Circulation, 2005. 112: p. 3066-3072.
58. American Heart Association. 2006.
59. Centers for Disease Control and Prevention. *Overweight and obesity*. [cited 2009 October 22]; Available from: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).
60. Lloyd-Jones, D. *Heart disease and stroke statistics-2009 update, a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. [cited 2009 October 22]; Available from: [www.circ.ahajournals.org](http://www.circ.ahajournals.org).
61. Expert Panel on the Detection, E., and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults., *Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. . 2001, JAMA. p. 2486-2497.
62. World Health Organization, *Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation*. 1999, Geneva.
63. Qureshi, A.A., S.A. Sami, and F.A. Khan, *Effects of stabilized rice bran, its soluble and fiber fractions on blood glucose levels and serum lipid parameters in humans with diabetes mellitus Types I and II*. J Nutr Biochem, 2002. 13(3): p. 175-187.
64. Montonen, J., et al., *Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2004. 27(2): p. 362-6.
65. Baliarsingh, S., Z.H. Beg, and J. Ahmad, *The therapeutic impacts of tocotrienols in type 2 diabetic patients with hyperlipidemia*. Atherosclerosis, 2005. 182(2): p. 367-74.
66. Theriault, A., et al., *Tocotrienol: a review of its therapeutic potential*. Clin Biochem, 1999. 32(5): p. 309-19.
67. Elson, C.E., *Suppression of mevalonate pathway activities by dietary isoprenoids: protective roles in cancer and cardiovascular disease*. J Nutr, 1995. 125(6 Suppl): p. 1666S-1672S.
68. Sylvester, P. and A. Theriault, *Role of tocotrienols in the prevention of cardiovascular disease and breast cancer*. Curr Top in Nutra Res, 2003. 1(2): p. 121-136.
69. Miyazawa, T., et al., *Anti-angiogenic function of tocotrienol*. Asia Pac J Clin Nutr, 2008. 17 Suppl 1: p. 253-6.
70. Nakagawa, K., et al., *DNA chip analysis of comprehensive food function: inhibition of angiogenesis and telomerase activity with unsaturated vitamin E, tocotrienol*. Biofactors, 2004. 21(1-4): p. 5-10.
71. Wada, S., et al., *Tumor suppressive effects of tocotrienol in vivo and in vitro*. Cancer Lett, 2005. 229(2): p. 181-91.

71. Yano, Y., et al., *Induction of cytotoxicity in human lung adenocarcinoma cells by 6-Ocarboxypropyl-alpha-tocotrienol, a redox-silent derivative of alpha-tocotrienol*. *Int J Cancer*, 2005. 115(5): p. 839-46.
72. Nesaretnam, K., et al., *Effect of tocotrienols on the growth of a human breast cancer cell line in culture*. *Lipids*, 1995. 30(12): p. 1139-43.
73. Nesaretnam, K., et al., *Tocotrienols inhibit the growth of human breast cancer cells irrespective of estrogen receptor status*. *Lipids*, 1998. 33(5): p. 461-9.
74. Nesaretnam, K., et al., *Tocotrienols and breast cancer: the evidence to date*. *Genes Nutr*, 2011.
75. Shun, M.C., et al., *Pro-apoptotic mechanisms of action of a novel vitamin E analog (alpha-TEA) and a naturally occurring form of vitamin E (delta-tocotrienol) in MDA-MB-435 human breast cancer cells*. *Nutr Cancer*, 2004. 48(1): p. 95-105.
76. Malafa, M.P. and S. Sebti, *Delta-Tocotrienol Treatment and Prevention of Pancreatic Cancer*. 2008, Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, University of South Florida (Tampa): USPTO US2008/0004233.
77. Springett, G., et al., *A phase I dose-escalation study of the safety, PK, and PD of vitamin E deltatocotrienol administered to subjects with resectable exocrine neoplasia.*, in *102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*. 2011: Orlando, FL.
78. Husain, K., et al., *Vitamin E delta-tocotrienol levels in tumor and pancreatic tissue of mice after oral administration*. *Pharmacology*, 2009. 83(3): p. 157-63.
79. Husain, K., et al., *Vitamin E {delta}-Tocotrienol Augments the Anti-tumor Activity of Gemcitabine and Suppresses Constitutive NF- $\kappa$ B Activation in Pancreatic Cancer*. *Mol Cancer Ther*, 2011.
80. Hussein, D. and H. Mo, *d-Delta-tocotrienol-mediated suppression of the proliferation of human PANC-1, MIA PaCa-2, and BxPC-3 pancreatic carcinoma cells*. *Pancreas*, 2009. 38(4): p. e124-36.
81. Palapattu, G.S., et al., *Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights*. *Carcinogenesis*, 2005. 26(7): p. 1170-81.
82. Constantinou, C., et al., *Induction of caspase-independent programmed cell death by vitamin E natural homologs and synthetic derivatives*. *Nutr Cancer*, 2009. 61(6): p. 864-74.
83. Ji, X., et al., *Inhibition of cell growth and induction of apoptosis in non-small cell lung cancer cells by delta-tocotrienol is associated with Notch-1 down-regulation*. *J Cell Biochem*, 2011.
84. American Cancer Society. *What are the key statistics about colorectal cancer?* 2011 [cited 2011 December 5]; Available from: <http://www.cancer.org/Cancer/ColonandRectumCancer/DetailedGuide/colorectal-cancer-keystatistics>.
85. Zhang, J.S., et al., *A paraptosis-like cell death induced by delta-tocotrienol in human colon carcinoma SW620 cells is associated with the suppression of the Wnt signaling pathway*. *Toxicology*, 2011. 285(1-2): p. 8-17.
86. Sun, W., et al., *Gamma-tocotrienol-induced apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells is associated with a suppression in mitogen-activated protein kinase signalling*. *Br J Nutr*, 2008. 99(6): p. 1247-54.
87. Xu, W.L., et al., *Inhibition of proliferation and induction of apoptosis by gamma-tocotrienol in human colon carcinoma HT-29 cells*. *Nutrition*, 2009. 25(5): p. 555-66.
88. Gillen, C.D., et al., *Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis*. *Gut*, 1994. 35(11): p. 1590-2.
89. Luna, J., et al., *Tocotrienols have potent antifibrogenic effects in human intestinal fibroblasts*. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. 17(3): p. 732-41.
90. Traber, M.G., et al., *Diet-derived and topically applied tocotrienols accumulate in skin and protect the tissue against ultraviolet light-induced oxidative stress*. *Asia Pac J Clin Nutr*, 1997. 6(1): p. 63-67.
91. Kamat, J.P., et al., *Tocotrienols from palm oil as effective inhibitors of protein oxidation and lipid peroxidation in rat liver microsomes*. *Mol Cell Biochem*, 1997. 170(1-2): p. 131-7.
92. Mutalib, M.S.A., H. Khaza'ai, and K.W.J. Wahle, *Palm-tocotrienol rich fraction (TRF) is a more effective inhibitor of LDL oxidation and endothelial cell lipid peroxidation than alpha-tocopherol in vitro*. *Food Res. Int.*, 2003(36): p. 405-413.
93. Weber, C., et al., *Efficacy of topically applied tocopherols and tocotrienols in protection of murine*

- skin from oxidative damage induced by UV-irradiation. *Free Radic Biol Med*, 1997. 22(5): p. 761-9.
94. Traber, M.G., et al., *Penetration and distribution of alpha-tocopherol, alpha- or gammatocotrienols applied individually onto murine skin*. *Lipids*, 1998. 33(1): p. 87-91.
  95. Packer, L., S.U. Weber, and G. Rimbach, *Molecular aspects of alpha-tocotrienol antioxidant action and cell signalling*. *J Nutr*, 2001. 131(2): p. 369S-73S.
  96. Qureshi, A.A., et al., *Tocotrienols inhibit lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokines in macrophages of female mice*. *Lipids Health Dis*, 2011. 9(1): p. 143.
  97. Qureshi, A.A., et al., *delta-Tocotrienol and quercetin reduce serum levels of nitric oxide and lipid parameters in female chickens*. *Lipids Health Dis*, 2011. 10: p. 39.
  98. Yam, M.L., et al., *Tocotrienols suppress proinflammatory markers and cyclooxygenase-2 expression in RAW264.7 macrophages*. *Lipids*, 2009. 44(9): p. 787-97.
  99. Yap, W.N., et al., *Gamma- and delta-tocotrienols inhibit cutaneous melanosis (hallmark of melanoma) by suppressing constitutive and UV-induced tyrosinase activation.*, in *102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*. 2011: Orlando, FL.
  100. He, L., et al., *Isoprenoids suppress the growth of murine B16 melanomas in vitro and in vivo*. *J Nutr*, 1997. 127(5): p. 668-74.
  101. McAnally, J.A., et al., *Tocotrienols potentiate lovastatin-mediated growth suppression in vitro and in vivo*. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007. 232(4): p. 523-31.
  102. Mizushina, Y., et al., *Inhibitory effect of tocotrienol on eukaryotic DNA polymerase lambda and angiogenesis*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006. 339(3): p. 949-55.
  103. Sakai, M., et al., *Apoptosis induction by gamma-tocotrienol in human hepatoma Hep3B cells*. *J Nutr Biochem*, 2006. 17(10): p. 672-6.
  104. Armed Forces Radiobiology Research Institute. *Radiation Countermeasures*. 2011 [cited 6/14/2011]; Available from: <http://www.usuhs.mil/afri/research/rcp.htm>.
  105. Kulkarni, S., et al., *Gamma-tocotrienol protects hematopoietic stem and progenitor cells in mice after total-body irradiation*. *Radiat Res*, 2010. 173(6): p. 738-47.
  106. Li, X.H., et al., *Delta-tocotrienol protects mouse and human hematopoietic progenitors from gamma-irradiation through extracellular signal-regulated kinase/mammalian target of rapamycin signaling*. *Haematologica*. 95(12): p. 1996-2004.
  107. Ghosh, S.P., et al., *Gamma-tocotrienol, a tocol antioxidant as a potent radioprotector*. *Int J Radiat Biol*, 2009. 85(7): p. 598-606.
  108. Satyamitra, M.M., et al., *Hematopoietic Recovery and Amelioration of Radiation-Induced Lethality by the Vitamin E Isoform delta-Tocotrienol*. *Radiat Res*. 175(6): p. 736-45.
  109. Miyazawa, T., et al., *Antiangiogenic and anticancer potential of unsaturated vitamin E (tocotrienol)*. *J Nutr Biochem*, 2009. 20(2): p. 79-86.
  110. Shibata, A., et al., *delta-Tocotrienol suppresses VEGF induced angiogenesis whereas alphas-tocopherol does not*. *J Agric Food Chem*, 2009. 57(18): p. 8696-704.
  111. Glaucoma Research Foundation. *Glaucoma Facts and Stats*. 2011 [cited 2011 December 5]; Available from: <http://www.glaucoma.org/glaucoma/facts-statistics/glaucoma-facts-and-stats.php>.
  112. Tappeiner, C., et al., *Antifibrotic effects of tocotrienols on human Tenon's fibroblasts*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009.
  113. Tanito, M., et al., *Distribution of tocopherols and tocotrienols to rat ocular tissues after topical ophthalmic administration*. *Lipids*, 2004. 39(5): p. 469-74.
  114. Mehat, M.Z., et al., *Beneficial effects of vitamin E isomer supplementation on static and dynamic bone histomorphometry parameters in normal male rats*. *J Bone Miner Metab*, 2010. 28(5): p. 503-9.
  115. Rink, C., et al., *Tocotrienol vitamin E protects against preclinical canine ischemic stroke by inducing arteriogenesis*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011.
  116. Kuhad, A. and K. Chopra, *Attenuation of diabetic nephropathy by tocotrienol: involvement of NFkB signaling pathway*. *Life Sci*, 2009. 84(9-10): p. 296-301.
  117. Anderson, S.L., J. Qiu, and B.Y. Rubin, *Tocotrienols induce IKBKAP expression: a possible therapy for familial dysautonomia*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. 306(1): p. 303-9.
  118. Anderson, S.L. and B.Y. Rubin, *Tocotrienols reverse IKAP and monoamine oxidase deficiencies in familial dysautonomia*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005. 336(1): p. 150-6.

119. Azlina, M.F., M.I. Nafeeza, and B.A. Khalid, *A comparison between tocopherol and tocotrienol effects on gastric parameters in rats exposed to stress*. Asia Pac J Clin Nutr, 2005. 14(4): p. 358-65.
120. Zaiden, N., et al., *Gamma delta tocotrienols reduce hepatic triglyceride synthesis and VLDL secretion*. J Atheroscler Thromb, 2010. 17(10): p. 1019-32.
121. Sylvester, P.W. and S.J. Shah, *Mechanisms mediating the antiproliferative and apoptotic effects of vitamin E in mammary cancer cells*. Front Biosci, 2005. 10: p. 699-709



# NitroFX, NitroXtreme y Óxido Nítrico

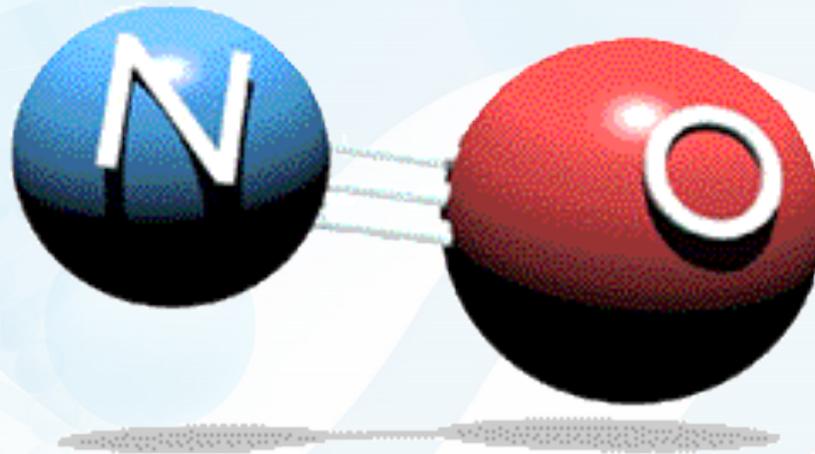
## La Ciencia detrás de los Precursores de Oxido Nítrico KYANI

**Clair A. Francomano, M.D.**



# Óxido Nítrico

“La Molecula de Vida”



**Kyäni**<sup>®</sup>  
EXPERIENCE MORE

# Nitro FX

## La importancia del Óxido Nítrico

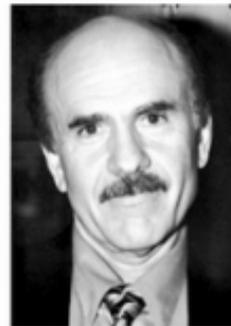
Se supo del Óxido Nítrico cuando se otorga a tres farmacólogos el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1998 por sus investigaciones del óxido nítrico.



1998 Nobel Prize in medicine



Robert F. Furchgott



Louis J. Ignarro



Ferid Murad

**Kyäni**<sup>®</sup>  
EXPERIENCE MORE

# Precursores de Óxido Nítrico

- El primer precursor de óxido nítrico reconocido fue el aminoácido arginina, que se convierte en Óxido Nítrico NO por una familia de enzimas llamadas sintasas de óxido nítrico (NOS)
- NitroFX y NitroXtreme representan una segunda generación de precursores de óxido nítrico. Activan en segundos y son 100% libres de arginina.

# Nitratos, Nitritos y Óxido Nítrico

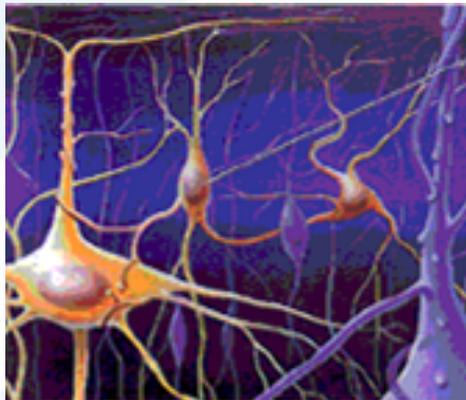
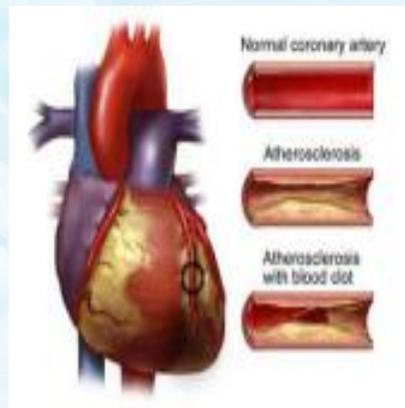
- Nitrato =  $\text{NO}_3$
- Nitrito =  $\text{NO}_2$
- Óxido Nítrico =  $\text{NO}$

# Nitratos y Nitritos son reciclados en el cuerpo

- En el estómago los nitritos se convierten en NO, y algunos de los nitratos son absorbidos.
- Los nitratos en el torrente sanguíneo se concentran en la saliva, donde se convierten en nitritos, luego son tragados y se convierten en NO en el estómago
- El Óxido Nítrico NO en el cuerpo se convierte de nuevo en nitritos y nitratos, y el ciclo continúa

# Los Efectos del Óxido Nítrico

- Sistema Cardiovascular
- Sistema Nervioso
- Sistema Immune

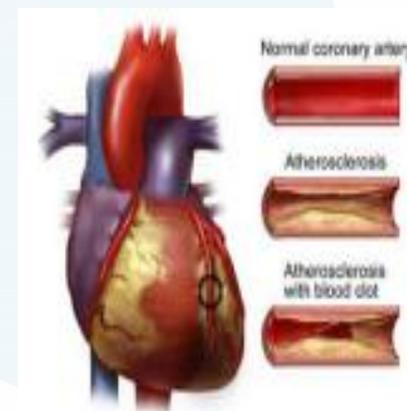


# Óxido Nítrico: Efectos Cardiovasculares

- Óxido Nítrico señala las células del musculo lisas e induce aumento del cumplimiento, mejorando el flujo de sangre por todo el árbol vascular.
- También regula la función de las plaquetas (células sanguíneas encargadas de la formación de coágulos de sangre) para inhibir el exceso de agregación o la coagulación de la sangre.

# Óxido Nítrico: Aplicaciones Cardiovasculares

- Endurecimiento de las Arterias
- Acumulación de placa
- Alta Presión Arterial
- Obstrucción de las Arterias



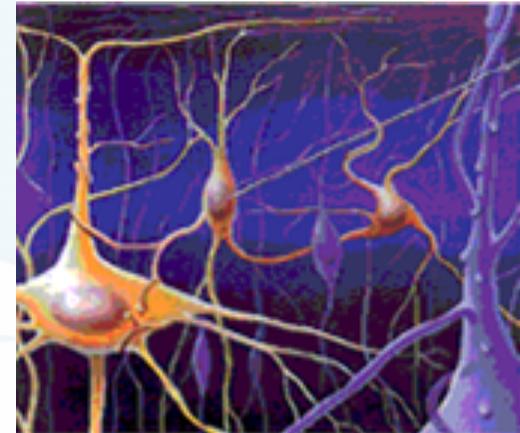
**Kyäni**  
EXPERIENCE MORE

# Óxido Nítrico: Efectos Neurológicos

- NO derivado del cerebro afecta a varios tipos de células nerviosas
- Importante en las vías de neurotransmisores, tanto en los sistemas nerviosos central y periférico.
- Regula la producción y liberación de muchas hormonas

# Óxido Nítrico: Aplicaciones Neurológicas

- Salud Mental
- Propiedades Anti-Envejecimiento  
– liberación de la hormona de crecimiento (HGH)
- Regeneración de axones dañados de neuronas
- Neuropatía Diabética

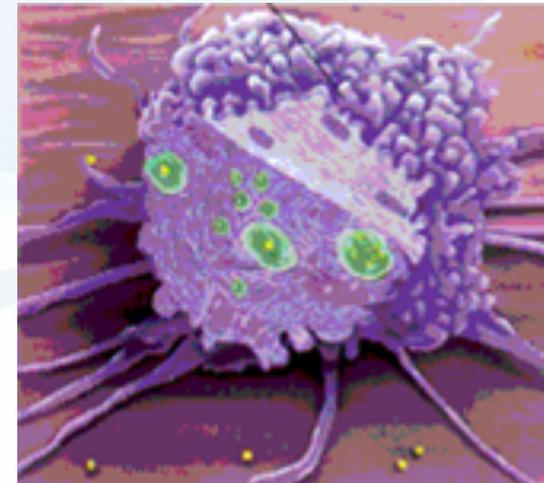


# Óxido Nítrico NO: Efectos Inmunológicos

- **NO Macrófago ( Celulas del Sistema inmunitario que se localizan en los tejidos. Preceden de celulas precursoras de la medulla ósea que se dividen dando monocitos, que tras atravesar las paredes de los capilares y penetrar en el tejido conjuntivo se convierten en macrófagos) -derivado**
- **Importante en el sistema inmunológico**
- **Ayuda a los macrófagos a matar las bacterias**

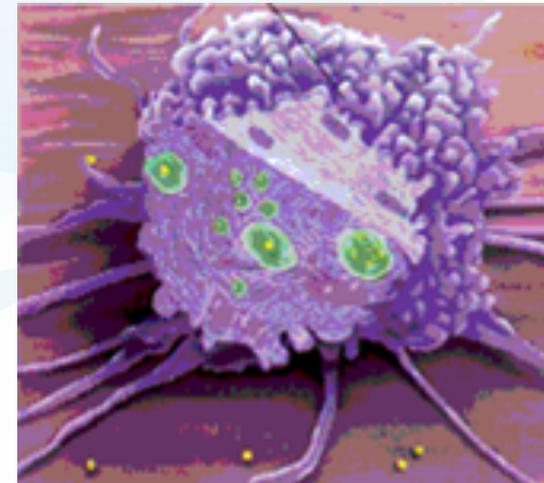
# Óxido Nítrico: Aplicaciones Immunológicas

- Infecciones Bacteriales y virales
- Inmunidad General
- Inflamación



# Óxido Nítrico: Aplicaciones Immunológicas

- Infecciones Bacteriales y virales
- Inmunidad General
- Inflamación



# NitroXtreme: Mayor Poder

- Incremento significativo de la Potencia
- Acción más rápida debido a una más rápida absorción
- Acción sostenida más prolongada gracias a una mayor concentración
- Incluye co-factores para incrementar la generación de NO generation y dramaáticamente aumenta los beneficios en salud.
- Ingredientes adicionales: Magnesio, Niacina, Zinc, CoQ-10, Cromio y Quick-Sorb®.



Ingredientes  
Adicionales  
de  
NITROXTREME



# CoQ10

- Un nutriente natural soluble en grasa presente en prácticamente todas las células en el cuerpo
- Vital para la producción de Adenosina Trifosfato (ATP) la cual es el 90% de la energía del cuerpo
- Promueve la Salud cardiovascular y mejora la circulación de la sangre
- Ayuda al fortalecimiento del Sistema Inmunológico y promueve una buena salud Periodontal

# Magnesio

- Convierte carbohidratos, proteína y grasas en energía
- Soporta la relajación y contracción de los músculos y tanto como la transmisión nerviosa
- Mejora la salud de la presión sanguínea Sistólica y Diastólica
- Promueve el metabolismo saludable de glucosa

# Zinc (Zn)

- Un componente de numerosas enzimas incluida la enzima que convierte L-Arginina en Oxido Nítrico
- Juega un rol vital en la síntesis de las proteínas, regulación del azúcar en la sangre, cicatrización de las heridas y la función cerebral
- Mejora la salud de la piel y fortalece el Sistema Inmunológico
- Mejora la salud del feto y la salud reproductiva
- Mejora la salud de la Próstata

# Cromio

- Asiste el consumo del azúcar sanguínea dentro de las células
- Ayuda a regular los niveles de azúcar en la sangre
- Reduce el riesgo de resistencia a la insulina
- Ayuda a reducir la grasa corporal

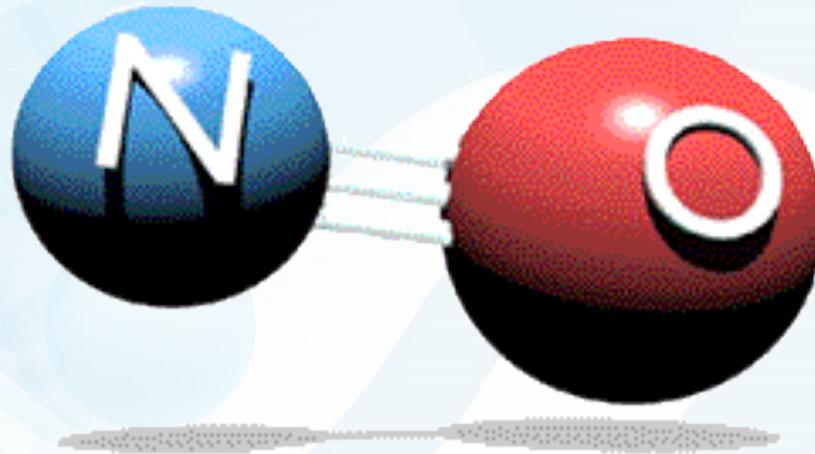
# NitroFX o NitroXtreme?

- Ambos proveen una excelente fuente de nitratos y nitritos orgánicos, manufacturado bajo condiciones GMP (Good Manufacturing Practice)
- Las concentraciones de nitratos y nitritos son detalladamente controladas y altamente reproducibles
- NitroXtreme tiene mayores concentraciones de nitratos y nitritos y un sabor más atrevido
- Ingredientes adicionales en NitroXtreme permiten una acción más prolongada en la producción de Óxido Nítrico, así como una más rápida absorción dentro del cuerpo



# Óxido Nítrico

- Es una molécula gaseosa de corta vida
- Juega un rol clave en numerosos procesos biológicos esenciales en la salud humana



# NitroFX and NitroXtreme

- Contiene concentrados de la planta Noni, la cual tiene altos niveles de nitratos y nitritos.
- Nitratos y nitritos son precursores de Óxido Nítrico.



## Nitrógeno – Un elemento clave para la Salud Humana!

- El Gas Nitrógeno ( $N_2$ ) es el elemento más abundante en la atmósfera
- El ciclo de Nitrógeno sirve para convertir  $N_2$  en una forma que pueda ser utilizada en los procesos biológicos
- En la primera etapa, el Nitrógeno  $N_2$  atmosférico es convertido en Amoníaco ( $NH_4^+$ ), este proceso se llama fijación de nitrógeno.

# Rutas Bioquímicas

- Amonia es modificado a óxidos de nitrógeno diferentes, incluidos nitritos ( $\text{NO}_2^-$ ) y nitratos ( $\text{NO}_3^-$ ).
- El proceso de desnitrificación completa el ciclo
- Nitrato se reduce primero a nitrito, óxido nítrico, óxido nítrico y finalmente regresa a gas nitrógeno ( $\text{N}_2$ ), el cual vuelve a diseminarse en la atmósfera.

# Óxido Nítrico

- Como todo gas, NO tiene un corto período de vida (fracciones de segundo)
- Aún durante ese corto período de tiempo puede activar un número de enzimas y estas enzimas activadas provocan efectos mediados de NO que pueden durar por muchas horas
- Todo el Óxido Nítrico que no se usa inmediatamente en un proceso biológico se convierte nuevamente en nitritos y nitratos

# Óxido Nítrico

- Los pasos metabólicos en el ciclo de nitrógeno dependen fuertemente de bacterias, que poseen diferentes rutas metabólicas que no se encuentran en plantas o animales para catalizar los diferentes pasos del ciclo

# Rutas para Óxido Nítrico

- Arginina se convierte a Óxido Nítrico por enzimas llamadas Sintetas de Óxido Nítrico
- La ingesta de Nitrato aumenta grandemente la producción de NO.
- Altas concentraciones de NO son producidas de Nitratos por la acidez del estómago

# Moviendose a través del tracto Gastro Intestinal

- Todo nitrato que se escapa a la conversión a óxido nítrico en el estómago pasa a través del intestino delgado y luego es absorbido dentro del torrente sanguíneo.
- Nitrato es llevado a las glándulas salivares
- El nitrato contenido en la Saliva es activado secretamente dentro de la boca.
- Las bacterias en la boca se reducen o convierten en nitratos a nitritos .
- El proceso de reducción de nitrato también ocurre en el corazón y muchos otros órganos a través del cuerpo..



# Proceso Biológico depende del Óxido Nítrico

- Regulación del flujo sanguíneo
- Señalización celular
- Respuesta a bajos niveles de oxígeno
- Inhibición de la adherencia de las plaquetas
- Función pulmonar
- Inmunidad
- Regulación Metabólica (energía)
- Transmisión nerviosa
- Reducción del dolor

# Bajos niveles de Óxido Nítrico se encuentran en...

- Arteriosclerosis
- Angina
- Ataques
- Síndrome de Obesidad, hipertension y hiperlipidemia

# Que fuentes proveen Nitrato y Nitrito?

- Vegetales – especialmente los de hoja verde
- Planta Noni –Fuente extraordinaria

NitroFX and NitroXtreme son derivados de concentrado de Noni y la mejor fuente disponible



# Cuanto Nitrato y Nitrito existe?

- Concentraciones de nitratos son al menos el doble de nitritos.
- El promedio de vida de los nitratos es de 5-6 horas
- El promedio de vida de los nitritos es de solamente 20 minutos.

# Óxido Nítrico en el Estómago

- El óxido nítrico en el estómago es la primera línea de defensa
- Óxido Nítrico en altas concentraciones es altamente conocido por eliminar bacteria
- Óxido Nítrico gástrico ayuda al control del flujo sanguíneo en las células del estómago y la producción de mucosidad – promoviendo la salud intestinal

# Óxido Nítrico en la Unidad de Cuidados Intensivos

- Pacientes de Cuidados Intensivos en ventiladores no producen mucha saliva, y no tragan mucho de lo que producen.
- Los pacientes son tratados con antibióticos potentes para prevenir infecciones
- Bloqueadores de H<sub>2</sub> o inhibidores de bombeadores de protones incrementan el nivel de pH en el estómago (disminuyendo la acidez)
- Bajos niveles de óxido nítrico en el estómago
- Riesgos altos de desarrollar úlceras estomacales e infecciones bacteriales en el estómago

# Óxido Nítrico y Hemoglobina

- Se reconoció recientemente la interacción entre la hemoglobina y el óxido nítrico
- El estado de unión del oxígeno de la hemoglobina afecta su habilidad de convertir nitrito a óxido nítrico
- Conversión de nitrito a óxido nítrico es más activo durante los períodos de desoxigenación.
- Cuales son las consecuencias de esto?
  - Suministra un mecanismo por lo cual el cuerpo es capaz de producir más óxido nítrico en períodos de bajo oxígeno
  - Resulta en un aumento de la dilatación de los vasos sanguíneos, más flujo de sangre y por consiguiente más oxígeno.
  - Puede ser uno de los mecanismos usados por el cuerpo para incrementar la vasodilatación en tiempos de hypoxia (disminución de la cantidad de oxígeno suministrado a los órganos. Es una consecuencia de la hipoxemia, que es la disminución de la cantidad de oxígeno transportado por los glóbulos rojos en la sangre)

# Óxido Nítrico y Anemia

- Los pacientes con Anemia son conocidos por estar en riesgo de eventos asociados con baja disponibilidad de óxido nítrico incluyendo la hipertensión.
- Óxido Nítrico puede obtenerse de vegetales de hojas verdes y mayormente en NitroFX and NitroXtreme

# Otras Moléculas de Globina también en la producción Óxido Nítrico

- Mioglobina se le conoce también por jugar un rol en la bioactivación de nitrito.
- Mioglobina convierte nitrito en óxido nítrico en el músculo del corazón de la misma forma tanto como la hemoglobina en el espacio intravascular.
- Nitrito tiene un efecto cardio-protector mediado a través de la mioglobina
- Una molécula similar en el sistema nervioso, llamada neuroglobina, tiene también la habilidad de convertir nitrito en óxido nítrico a través del proceso de reducción.

# NO y el Sistema Cardiovascular

- Los primeros reportes de dilatación de las arterias coronarias por dosis de farmacos de nitritos inorganicos fueron publicados hace casi 100 a
- Hay un efecto vasodilatorio de niveles más bajos de nitrito circulante
- Nitritos orgánicos, derivados de plantas, son mucho más potentes que los nitritos inorgánicos.
- La conversion preferencial de nitrito a NO bajo condiciones de hipoxia tiene aplicaciones importantes en el cuidado de pacientes con isquemia miocardia

# Óxido Nítrico y el Sistema Cardiovascular

- Los primeros reports de dilatacion de arterias coronarias por dosis de nitrito farmacológico orgánico fueron publicados hace casi 100 años.
- Hay un efecto vasodilatorio de mas bajos niveles de nitrito circulando.
- Nitritos orgánicos, derivados de plantas, son mucho más potentes.
- La conversion preferencial de nitritos a óxido nítrico bajo condiciones de hipoxia tiene importantes aplicaciones clínicas en el cuidado de pacientes con isquemia miocardial



# Evidencia Científica: Nitratos, Nitritos y la Salud del Corazón

- El incremento del consumo de frutas y vegetales provee un efecto cardio-protector (Dieta Mediterránea, dieta DASH)
- Administración de nitrato inorgánico reduce la presión sanguínea

# Estudios del Corazón y Riñones

- Modelo Animal de alta presión sanguínea y enfermedad renal
- Deficiencia inducida de óxido nítrico por bloqueo crónico de sintasa de óxido nítrico NOS
- Suplementación de Nitrito prevista en la dieta
- Mejoramiento de la presión sanguínea
- Protección para evitar lesiones de los riñones

# Otros estudios de suplementación de Nitrito

- Modelos en enfermedades del corazón en ratones y ratas – mejoría de la función cardíaca
- Disminución de la formación de úlceras y mejoría en la secreción mucosa en el estómago en un úlceras gástricas de ratas
- Estudios en Humanos:
  - Disminución del aumento de plaquetas
  - Disminución de la presión sanguínea
  - Mejoría de la función Endotelial
  - Disminución del consumo de oxígeno con moderado o fuerte ejercicio
  - Mejoría en la eficiencia en el trabajo

# Más Ciencia

- En ratones modelos con seria infecciones bacteriales causando una baja peligrosamente de presión sanguínea, nitrito mejora supervivencia y reducción del daño mitochondrial, daños de los tejidos por isquemia, hipotermia y estres oxidativo
- La inhalación de óxido nítrico ha sido usada para tratar bebés con alta presión sanguínea en la circulación pulmonar
- El Nitrito inhalado ha mejorado la hipertensión y la circulación pulmonar en estudios con animales



# Estudios de Transplantes

- Transplantes cardíacos en ratas modelos
- Suplementación oral de nitrito
- Incremento de sobrevivencia de transplante de 50 días en animales en una dieta controlada superior a las 120 días recibiendo nitrito en su dieta de agua
- Animales recibiendo una dieta baja de nitritos redujo sobrevivencia en transplantes en una media de 31 días

# Así...como Mama decía...

Para una salud optima –

- **COMA SUS VEGETALES!!!**
- **Y consuma NitroFX or NitroXtreme tres veces al día**





## Kyäni Sunrise™:

La Ciencia detrás de las Vitaminas

Clair A. Francomano, M.D.

Abbas Qutab, MBBS, D.C., PhD, OMD

Thomas Burke, PhD

La información y productos de los que se da referencia en este documento no han sido evaluados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés). Los productos Kyäni no buscan diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad o condición médica. La información en este documento es una fuente de material de referencia e información científica con fines educativos solamente. Si usted padece de alguna condición médica, recomendamos consultar con su médico antes de consumir cualquier suplemento alimenticio nuevo.

# Kyäni Sunrise™:

## La Ciencia detrás de las Vitaminas

Uno de los tres productos de Kyani es Kyani Sunrise™, el cual es una mezcla de diversos “superalimentos”, vitaminas y sales minerales. Al ser tomado en la mañana, este producto provee una rica combinación de antioxidantes que le ayudan a contrarrestar el daño de los radical libres a lo largo del día. Entre los “superalimentos: disponibles Kyani Sunrise™ está La mora azul Silvestre de Alaska. Esta baya contiene altos niveles de antioxidantes.

Al contener un gran número de “superalimentos” y un grupo de vitaminas importante, Kyani Sunrise™ también ayuda a las células de los órganos como los nervios, el corazón, el hígado, entre otros, a maximizar su metabolismo. Los lectores que estén interesados, pueden encontrar la siguiente información de ayuda para comprender porque Kyani incorporo diversos ingredientes en Kyani Sunrise™. Por favor note que este documento se refiere a la formula de Kyäni Sunrise™ para los Estados Unidos. El producto destinado para algunos países en el extranjero pueden tener variaciones en su formula.

### **VITAMINAS CONTENIDAS EN KYANI SUNRISE™**

Vitamina A, Vitamina E, Vitamina C, Vitamina D, Tiamina, Riboflavina, Niacina, Vitamina B6, Vitamina B12, *Acido Pantoténico* (Vitamina B5), Acido Fólico, Biotina, Taurina, Inositol, L-Teanina, and Colina

### **VITAMIN A**

La Vitamina A juega un rol crucial en la visión, en el crecimiento de huesos, en la función reproductiva, división celular y diferenciación celular. (1-5) También ayuda a regular el sistema inmunológico,(1, 6-10) y potencialmente ayuda a los linfocitos a luchar contra infecciones de manera efectiva. La Vitamina A ayuda a tener recubrimientos saludables en los ojos y en las vías respiratorias y urinarias. (8) Cuando esos recubrimientos se ven afectados, es más fácil que bacteria entre y cause infección. La Vitamina A también ayuda a la piel y al funcionamiento de membranas mucosas como barrera contra bacteria y virus. (9-11)

La vitamina A esta dividida en dos categorías, la Vitamina A preformado y la provitamina A carotenoide. Esta vitamina esta clarificada de acuerdo a su fuente original ya sea vegetal o animal. La vitamina A preformada es la forma de Vitamina A que se encuentra en alimentos que provienen de un animal Esta es absorbida en forma de retinol, una de las formas más fáciles de usarse. Buenas fuentes de Vitamina A preformada incluyen, hígado, leche entera y algunos productos comestibles fortificados. El retinol se puede convertir en retina o acido retinoico (otras formas activas de vitamina A) en el cuerpo. (1)

La forma de vitamina A que se encuentra en frutas y verduras de color brillante se llama provitamina A carotenoide, una familia de moléculas que pueden convertirse en retinol en el cuerpo. La Provitamina A carotenoide común, que es hallada en alimentos que provienen de origen vegetal son beta caroteno, alfa caroteno y beta criptoxantina.(11) Entre estos, el beta caroteno es el que más eficientemente se convierte en retinol. (1,13015) Alfa caroteno y beta criptoxantina también se convierten en vitamina A, pero solamente con la mitad de eficacia que el beta caroteno. (1)

De los 563 carotenoides identificados, menos del 10% pueden convertirse en vitamina A en el cuerpo. (12) Licopeno, luteina y zeaxantina son carotenoides que no tienen actividad de vitamina A pero que tienen otras propiedades que ayudan a la salud. (1) El Instituto de Medicina (IOM por sus siglas en ingles) promueve el consume de todas las frutas y vegetales ricas en carotenoides y debido a los beneficios de salud que proveen.

Algunos carotenoides provitamina A también muestran algunas funciones antioxidantes en estudios de laboratorio. (1)

## **VITAMINA E**

Vitamina E es el nombre colectivo de un grupo de complejos solubles en grasa con una actividad distintiva de antioxidantes. (16) La vitamina E, existe en ocho diferentes químicos: alfa, beta, gama y delta-tocoferol y alfa, beta, gama y delta tocotrienol. Las diferentes formas de vitamina E tienen distintos niveles de actividad biológica. (16) El Alfa (o "α") Tocoferol ha sido estudiada de manera extensiva. Casi todos los estudios publicados de la Vitamina E se han concentrado en los efectos de el α -Tocoferol.

LA vitamina E es un antioxidante soluble en grasas que detiene la producción de especies reactivas al oxígeno (ROS por sus siglas en inglés) o radicales libres que se forman cuando la grasa se oxide. (17) Los científicos investigan si al limitar la producción de radicales libres y a través de otros mecanismos, la vitamina E puede ayudar a prevenir o retrasar la aparición de enfermedades crónicas asociadas con los radicales libres.

Además de su actividad como antioxidante, la Vitamina E está involucrada con la función inmunológica así como la señalización celular, la regulación de la expresión genética y otros procesos metabólicos. (26) El Alfa-Tocoferol inhibe la actividad de la proteína quinasa C, una enzima que ayuda a la proliferación celular y a la diferenciación en células musculares, plaquetas y monocitos. (28) Las células endoteliales con niveles de vitamina E adecuadas que recubren el interior de la superficie de los vasos sanguíneos, están mejor capacitadas para resistir la adherencia de componentes sanguíneos a su superficie. La Vitamina E también incrementa la expresión de dos enzimas que suprimen al metabolismo del *ácido araquidónico*, por lo tanto incrementa la liberación de prostaciclina del endotelio, la cual a su vez dilata los vasos sanguíneos e inhiben la agregación de plaquetas. (18)

Tres encuestas nacionales 2001.2002 NHANES (19), NHANES III (1988.1994) (19), y la encuesta continua de consumo de alimentos por (1994.1996) (20) han encontrado que la dieta de la mayoría de los Americanos provee menos del nivel diario recomendado de vitamina E.

### **Salud del Corazón**

Existen diferentes líneas de evidencia de que la vitamina E ayudan a prevenir o retrasar la enfermedad coronaria. En estudios in vitro, se ha encontrado que el alfa tocoferol inhibe la oxidación de lipoproteína de colesterol de baja densidad (LDL), del cual se piensa que es el primer escalón para llegar a la aterosclerosis. (18) La Vitamina E puede potencialmente prevenir la formación de coágulos de sangre los cuales contribuirían a una ataque cardiaco o a un trombo embolismo. (21)

Diversos estudios epidemiológicos han asociado la disminución en las estadísticas de condición cardiaca con un alto nivel en el consume de Vitamina E. Un estudio de aproximadamente 90,000 enfermeras, halló que la incidencia de una condición cardiaca fue de 30% a 40% menor en aquellas personas que tenían un mayor consumo de Vitamina E. (22) En otro estudio con una duración de 14 años y que incluyo a 5,133 hombres y mujeres de Finlandia el mayor consumo de vitamina E fue asociado con el decremento de mortalidad por enfermedad cardiaca crónica. (23)

Sin embargo, la última prueba publicada acerca de los efectos de la vitamina E en el Corazón y los vasos sanguíneos en mujeres, el cual incluyo a 400,000 mujeres sanas de 45 años de edad o mayores. A estas mujeres, de manera aleatoria se les suministro 600 unidades de vitamina E en días alternados, o placebo mientras que monitoreaban los resultados por un espacio de 10 años. (24) Los investigadores no encontraron diferencias significativas en el número de eventos de índole cardiaca que ellas tuvieron (entre paros cardiacos no fatales, embolias y muertes por paros cardiacos) o en la causa de mortalidad de los grupos. Sin embargo, el estudio si encontró dos resultados significativamente positivos para aquellas mujeres que tomaron la vitamina E: En su grupo se vio una disminución de 24% menos muertes por condiciones cardiovasculares, y aquellas que tenían 65 años de edad o más tuvieron una disminución de 26% de posibilidades de tener un paro cardiaco, y una disminución de 49% menos muertes por enfermedad cardiovascular.

## Salud de los Ojos

Los suplementos de Vitamina E, tomados por si solos o combinados con otros antioxidantes, pueden reducir el riesgo de desarrollar degeneración macular o cataratas. El estudio de enfermedades de los ojos relacionadas con el envejecimiento (AREDS por sus siglas en inglés), un estudio clínico hecho al azar, reveló que los participantes con degeneración macular en etapa temprana (AMD por sus siglas en inglés) podían retrasar el progreso de la enfermedad al consumir un suplemento de vitamina E diariamente (400 unidades de Acetato dl-Alfa Tocoferil), vitamina C (500 mg), beta caroteno (15mg), zinc (80mg), y cobre (2mg) por un promedio de 6.3 años comparado con los participantes que tomaron placebo. (25)

## VITAMINA C

La Vitamina C, también llamada ácido ascórbico, es un nutriente esencial para los humanos, lo que significa que no lo podemos producir internamente y dependemos de nuestra dieta como única fuente. La vitamina C es necesaria para un amplio rango de reacciones metabólicas en animales y plantas. Estas funciones incluyen la síntesis de colágeno, carnitina, y neurotransmisores; la síntesis y catabolismo de la tirosina; y el metabolismo de microsomas. (26)

La deficiencia de vitamina C causa una enfermedad llamada Escorbuto. (27) El ascorbato es un importante antioxidante que protege al cuerpo del estrés oxidativo. (28) También es un coenzima, o cofactor, en por lo menos ocho reacciones enzimáticas incluyendo a varias que están involucradas con la síntesis del colágeno. (29, 30) Estas reacciones son especialmente importantes para la cicatrización y la prevención de sangrado capilar. Cuando los ascorbatos no funcionan de manera apropiada, causan síntomas severos de Escorbuto.

## Salud Del Corazon

Linus Pauling, ganador del Premio Nobel propuso que niveles bajos crónicos de Vitamina C en la sangre, a lo que llamo "Escorbuto Crónico", contribuyen al desarrollo de aterosclerosis. (31) Niveles moderadamente mayores de vitamina C en la sangre encontrados en personas sanas han sido correlacionados con un menor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, enfermedad de isquemia en el corazón y más bien representa un aumento en la expectativa de vida. (32)

En el año 2007, un *meta análisis* de un gran número de estudio de antioxidantes, incluyendo el suplemento de Vitamina C, encontró que no existe relación entre la vitamina C y la mortalidad. (33) Una prueba más reciente sobre intervención en la nutrición de la población, conducido en China (34) revisó los efectos del suplemento diario de vitamina C (120 mg) además de molibdeno (30 mcg) por 5.6 años. En esta prueba, este suplemento redujo de manera significativa el riesgo de muerte cerebro vascular en un 8% durante diez años de seguimiento después de la intervención activa. Investigación adicional es requerida para determinar el impacto total del suplemento de Vitamina C en el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular.

## Sistema Inmunológico

La vitamina C es hallada en altas concentraciones en células inmunes, y es utilizada rápidamente durante infecciones. No se sabe a ciencia cierta como la vitamina C interactúa con el sistema inmunológico; se ha planteado la hipótesis de que modula la actividad de los fagocitos, la producción de citoquinas y linfocitos, y el número de moléculas de adhesión celular en monocitos. (35)

Durante los años 70's, Linus Pauling sugirió que la vitamina C podía de manera exitosa tratar y prevenir el resfriado común. (36) Los resultados de los estudios de control subsecuentes han sido inconsistentes, resultado en una controversia considerable con un interés del público muy alto. (37, 38). En el año 2007,

En 2007, una revisión Cochrane examinó pruebas controladas con placebo involucrando el uso de por lo menos 200 mg por día de vitamina C tomadas de manera continua como un tratamiento profiláctico o después de los síntomas de un resfriado. (38) En la población general, el uso profiláctico de la vitamina C no redujo de manera significativa el riesgo de desarrollar un resfriado, aunque si redujo modestamente

su duración en un 8% en adultos y 14% en niños. Sin embargo, en pruebas realizadas con corredores de maratón, esquiadores y soldados, quienes están expuestos a condiciones extremas físicas o de ambiente, el uso profiláctico de la vitamina C, en dosis que oscilan de entre 250 mg al día a 1g al día, se redujo la incidencia de contraer un resfriado en un 50%. La vitamina C tomada después de los síntomas de un resfriado no afectó la duración o severidad de los síntomas. En general, la evidencia que se tiene hasta el día de hoy sugiere que el consumo regular de vitamina C en dosis de por lo menos 200 mg al día, puede no reducir la incidencia de contraer un resfriado común, pero dichas dosis pueden ser de beneficio para personas expuestas a ejercicio físico extremo o a climas fríos y para aquellas personas que tienen un nivel marginal de vitamina C como las personas adultas mayores o fumadores crónicos. (38-40)

### **La Vitamina C y el riesgo de Cáncer**

Un número de estudios epidemiológicos han encontrado una relación inversa entre el consumo de la vitamina C y el riesgo de cáncer (28,41) (aquellos con el más alto consumo de vitamina C tuvieron el mejor riesgo de contraer cáncer). Datos de pruebas de intervención no pudieron mostrar una reducción significativa en el riesgo de cáncer de colon por suplemento de vitamina C. (42) Sin embargo, esto puede deberse a que la mayoría de los individuos en cuestión habían alcanzado la saturación de tejido de vitamina C, lo cual es estrictamente controlado en humanos.

## **VITAMINA D**

Vitamina D es de hecho un grupo de vitaminas solubles en grasa con estructura parecida a la de un esteroide llamada secoesteroides. En humanos, la Vitamina D es inusual por dos razones: funciona como prohormona y el cuerpo puede sintetizarla (como vitamina D3) cuando es expuesta al sol adecuadamente. Por esta razón, algunas veces se le llama la vitamina del brillo del sol.

La Vitamina D3 tiene varias formas (43):

- Cole calciferol, (a veces llamado Calcio), un no hidroxilado inactivo en forma de vitamina D3
- Calcifediol (también conocido como calcidiol, hydroxycalciferol, 25-hidroxyvitamina D3 y abreviado 25(OH)D), una de las formas medidas en la sangre para determinar el estatus de la vitamina D
- Calcitriol (también llamada 1,25-dihidroxyvitamina D3), la forma activa de D3.

Calcitriol es producido en los riñones y circula en forma de hormona, regulando la concentración de calcio y fósforo en el torrente sanguíneo y promoviendo el crecimiento saludable y el remodelado de los huesos. La Vitamina D previene la enfermedad de "rickets" en niños, y osteomalacia en adultos, y junto con el calcio, ayuda a proteger a adultos mayores de osteoporosis. La Vitamina D también afecta el funcionamiento neuromuscular, inflamación y tiene influencia en la actividad de muchos genes que regulan la proliferación, diferenciación y muerte de las células. (44)

La evidencia de los efectos del consumo de suplemento de vitamina D en la población general es inconsistente. (45-47) Estudios publicados han sugerido beneficios en la salud cardiovascular, diabetes mellitus, cáncer, esclerosis múltiple, alergias, asma, infección, salud psiquiátrica, dolor y en mortalidad general. (43) La mejor evidencia de beneficio se encontró en la salud en huesos (48) y en un decremento en la mortalidad de mujeres adultas mayores. (49)

Hay una curva en forma de U, asociada con los niveles de vitamina D. En otras palabras no es conveniente tener niveles tan altos ni tan bajos de vitamina D. (50) Los expertos están divididos en cuanto a cuál es el mínimo en un rango normal (51) pero la mayoría de los reportes sugieren que un nivel normal de Vitamina D en la sangre es de entre 40 y 50ng/mL. La actual referencia de ingesta sugerida por día es de 400 unidades. Es importante mencionar que muchas personas, cuentan con niveles muy bajos de Vitamina D.

## **TIAMINA**

La Tiamina, también conocida como Vitamina B1, es soluble en agua y necesaria para el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas. La Tiamina funge como cofactor o coenzima para un gran número de enzimas. Es esencial para la producción de ATP a través del ciclo de Krebs, una función crucial para cada célula en el cuerpo. LA deficiencia de Tiamina causa una enfermedad llamada "beriberi" la cual resulta en otros padecimientos incluyendo la psicosis de Wernicke-Korsakoff en su forma más extrema. LA deficiencia de Tiamina ha sido documentada en adolescentes americanos que tienen una dieta promedio (52), en un 38 por ciento del grupo de pacientes que no consumen alcohol (53), 33-55 por ciento de población geriátrica (54), y 30-80 por ciento en poblaciones alcohólicas. (55, 56)

### **Alcoholismo**

La deficiencia de Tiamina en la población alcohólica se deriva de una variedad de causas. Además de un baja ingesta, la absorción es inhibida y la activación hepática de enzimas de Tiamina es disminuida. (57) Se cree que la psicosis ocasionada por el uso crónico del alcohol se debe principalmente a la deficiencia de Tiamina, y al parecer esta condición se encuentra a la alza en el mundo entero. (58)

### **HIV/AIDS**

La deficiencia de moderada a severa de Tiamina ha sido detectada en hasta un 23 por ciento de pacientes con VIH positivo o diagnosticados con SIDA, que no ingieren alcohol. (59) En estudios epidemiológicos prospectivos, ingestas de Tiamina mayores a 7.5mg (cuando la recomendación para la ingesta diaria es de 1.5 mg) fueron asociadas con un incremento en la sobrevivencia. Los niveles más altos en la ingesta de vitamina B2 y vitamina C están asociados con significativos decrementos en el progreso de VIH a SIDA. (60) Se han visto casos de encefalopatía asociada con una deficiencia de Tiamina en pacientes que no tienen un historial de abuso de alcohol. (61)

### **Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC o CHF por sus siglas en ingles)**

La etiología de la insuficiencia cardíaca es compleja, pero existe evidencia clara para el rol que juegan los micronutrientes, particularmente la Tiamina. (62) La deficiencia de Tiamina, lleva al un mal funcionamiento del metabolismo de células del músculo cardíaco. Subsecuentemente, los niveles de piruvato y ácido láctico aumentan, dando como resultado una acidosis metabólica, vasodilatación y retención de líquido y sodio (causando edema). Esta forma de insuficiencia cardíaca se conoce como "wet beriberi" y es una condición reversible con *suplementación* de Tiamina.

Otras causas de "wet beriberi" pueden incluir el uso de medicamentos para padecimientos cardíacos (específicamente la furomisida y el digoxina), algunos de los cuales disminuyen la absorción de Tiamina en los mucositos (células en los músculos). Niveles bajos de Tiamina en la sangre, han sido detectados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que han sido tratados con diuréticos de asa. (63) La suplementación de Tiamina en pacientes con ICC mejora la fracción de eyección ventricular izquierda y aumenta la presión arterial en un promedio de 10 mm Hg, dando marcha atrás a la patología cardíaca vista en pacientes con beriberi. (64)

### **Humor y Desempeño Cognitivo**

Dos estudios apuntan al beneficio de la Tiamina sobre el humor y el desempeño cognitivo. El primero fue controlado, prueba de un año en el que a 127 adultos jóvenes se les suministro 15 mg de Tiamina, además de otros tipos de vitaminas B en dosis de 10 veces la recomendación diaria. (65) El estudio encontró que la asociación más significativa fue entre la mejora en la función cognitiva y el incremento de niveles de Tiamina en mujeres. Considere que basado en el diseño de esta prueba, no es posible determinar si la Tiamina por si sola o en combinación con otros tipos de Vitamina B contribuyeron al resultado de una mejor en el desempeño cognitivo. Otra prueba controlada, suministro a 80 adultas mayores con un nivel de Tiamina en el mínimo requerido, 10 mg de Tiamina diariamente por 10 semanas. (66) Se pudo ver un mejoramiento en el grupo experimental, comparado con la evaluación base y el placebo, un incremento de apetito, peso corporal, ingesta de energía y bienestar en general,

sueno durante el día reducido, mejoras en los patrones de sueño, disminución de fatiga y mayores niveles de actividad.

## **RIBOFLAVINA**

La Riboflavina, también conocida como vitamina B2, juega un papel importante en la energía del metabolismo, y en el metabolismo de grasas, cuerpos letones, carbohidratos y proteínas. Es necesario para una gran variedad de procesos a nivel celular. La Riboflavina también es utilizada en diversas situaciones clínicas y terapéuticas.

El uso de altas dosis de Riboflavina parece ser suficientemente útil o en compañía de bloqueadores beta en la prevención de migrañas. (67-69) La Riboflavina también ha sido usada como ayuda para el dolor muscular. (70)

En combinación con luz ultravioleta, la Riboflavina ha mostrado ser efectiva al reducir la habilidad de patógenos dañinos en la sangre de causar enfermedades. (71-73) Cuando se aplica luz ultravioleta a productos sanguíneos que contienen Riboflavina, los ácidos nucleicos en los patógenos son afectados, dejándolos sin posibilidad de multiplicarse y causar daños. (73, 74) El tratamiento de Riboflavina y luz ultravioleta ha mostrado ser efectiva para inactivar patógenos en plaquetas y plasma y está bajo desarrollo de aplicación en unidades de sangre. Debido a que las plaquetas y los glóbulos rojos no cuentan con un núcleo (no tienen un ADN el cual podría ser afectado) la técnica es bien utilizada para destruir ácido nucleico que contenga patógenos (incluyendo virus, bacteria, parásitos, y glóbulos blancos) en productos sanguíneos. (75)

Estudios recientes han demostrado la utilidad de la Riboflavina como terapia para retrasar o parar el progreso del desorden de Keratocono. Este proceso es llamado entrecruzamiento de colágeno corneal (CXL por sus siglas en inglés). Gotas de Riboflavina son aplicadas a la superficie corneal del paciente y se aplica una terapia de luz ultravioleta una vez que la Riboflavina ha penetrado la cornea. Esto induce al entrecruzamiento de colágeno, lo que aumenta la fuerza tensil de la cornea. (76,77)

## **NIACINA**

La Niacina, también conocida como ácido nicotínico, y se sabe que ayuda a incrementar el HDL y disminuye el colesterol total, triglicéridos, VLDL, LDL-C, y lipoproteínas. (78-79) La Niacina tiene un efecto favorable en el número de partículas de LDL. (80) Además, de también tener un efecto sobre los lípidos, la niacina también tiene un efecto favorable en la función endotelial y en marcadores de inflamación. (81) La Niacina alimenticia puede proteger en contra del Alzheimer y el declinamiento cognitivo relacionado con el envejecimiento. (82)

## **VITAMINA B6**

La Vitamina B6 es una vitamina soluble en agua y es parte del complejo grupo de la Vitamina B. Existe sete formas de vitamina B6. Fosfato de piridoxal (PLP por sus siglas en inglés), el cual es la forma activa, y sirve como cofactor en muchas reacciones de metabolismo de aminoácidos. Esto incluye la transaminación (movimiento de un grupo de aminoácidos de una molécula a otra), desaminación (ruptura de un grupo de aminoácidos) y decarboxilación (eliminación de un grupo carboxilo). El Fosfato de piridoxal también es necesario para la reacción enzimática que gobierna la liberación de glucosa durante la síntesis de glucógeno e histaminas, la regulación de expresión genética y la función y síntesis de hemoglobina. En general, la Comisión de Enzimas, ha catalogado más de 140 actividades dependientes de Fosfato de piridoxal, correspondiendo al 4% de todas las actividades enzimáticas clasificadas. (83) La piridoxina (PN) es la forma de vitamina B6 que más comúnmente se incluye en suplementos nutricionales.

## **Obesidad, Control de Peso y Diabetes**

En un estudio publicado por Nakamura y colegas en 2007 (84), El fosfato de piridoxal protegió a los riñones en un modelo de diabetes realizado en ratas, inhibiendo la formación de productos finales de glicación (AGEs por sus siglas en inglés). Los autores propusieron que el fosfato piridoxal puede ser un suplemento de ayuda en la prevención de la formación de productos finales de *glicación* y la complicación de diabetes tal como lo es la nefropatía y la retinopatía diabética.

## **Salud Cerebral**

La piridoxina mejoro el resultado de comportamiento y anatómico en un modelo de daño cerebral en ratas (85), con efectos dependientes de dosis de vitamina B6 en recuperación de funciones.

En un estudio que siguiere que la vitamina B6 puede ayudar a proteger al cerebro del desarrollo de placas beta amiloide asociadas con la enfermedad de Alzheimer, Hashim et al (86) hallo que cuatro diferentes complejos de vitamina B6 funcionaron como inhibidores de reacciones químicas oxidativas que se han identificado como precursores del Alzheimer.

## **Visión Saludable**

Datos de una prueba de tamaño significativo, al azar de mujeres con riesgo de padecimiento cardiovascular (87) sugiere que la suplementación diaria de acido fólico, piridoxina y cianocobalamina puede reducir el riesgo de degeneración macular relacionada con el envejecimiento.

## **Salud del Corazón**

Friso y sus colegas (88) revisaron el estado actual de conocimiento acerca de la relación entre la deficiencia de la vitamina B6 y el riesgo de cardiopatía cardiovascular. Altas dosis de piridoxina reduce los niveles de homocisteina y mejora el perfil lípido de pacientes con deficiencia renal crónica (89), disminuyendo así el riesgo de contraer cardiopatía *coronaria aterosclerótica*. Niveles bajos de vitamina B6 han sido asociados con el incremento de tromboembolismo venoso (VTE por sus siglas en inglés). (90)

## **Salud Digestiva**

La ingesta de vitamina B6 esta significativamente asociada con la severidad en los síntomas del síndrome de intestino irritable (IBS por sus siglas en inglés) en un estudio de tamaño importante publicado en el año 2011. (91) En este grupo, se observo una asociación inversa entre la ingesta de vitamina B6 y la severidad de los síntomas de IBS; síntomas severos fueron observados cuando había una ingesta reducida de vitamina B6.

## **VITAMINA B12**

La Vitamina B12, también es llamada cobalamina, y es una de las vitaminas más complicadas estructuralmente hablando. (92) Como todos los complejos de vitamina B, es soluble en agua. LA vitamina B12 fue reconocida gracias a su relación con la anemia perniciosa (93,94), un padecimiento autoinmune en el que las células parietales del estomago las cuales son responsables de liberar el factor intrínseco son destruidas. Debido a que el factor intrínseco es crucial para la absorción normal de la vitamina B12, la falta del factor intrínseco causa una deficiencia de vitamina B12.

La vitamina B12 juega un papel vital en el funcionamiento normal del cerebro y el sistema nervioso, (95,96) y en la formación de la sangre (97), pero además está involucrada en el metabolismo de cada célula del cuerpo humano. La vitamina B12 tiene un rol especial en la síntesis y regulación del ADN y también es necesario para la síntesis de ácidos grasos y en la producción de energía. Al disminuir los niveles de homocisteina en la sangre, la vitamina B12 puede ayudar a reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos. (98, 99)

## **ACIDO PATOTENICO (VITAMINA B5)**

El ácido Pantoténico es un complejo de la vitamina B el cual es soluble en agua y también llamado vitamina B5. Su nombre es derivado del griego “patonthen” lo que significa “en todas partes” debido a que pequeñas cantidades de esta vitamina pueden ser encontradas en casi todos los alimentos. (100) Artículos publicados y revisados por expertos en el ramo sugieren que el ácido Pantoténico provee beneficios de salud en términos de obesidad, control de peso y diabetes, apoyo adrenal, actividad anti microbial, acné, cicatrización y cáncer.

### **Obesidad y Control de Peso**

En un estudio hecho sobre ratones con y relacionado a obesidad experimental inducida, Naruta y sus colegas encontró que el ácido Pantoténico deriva acumulaciones de grasa reducidas al disminuir su Resistencia a la insulina y al activar la *lipólisis* (degradación de moléculas grasas) en serum y tejido adiposo. (101)

### **Apoyo Adrenal**

Un estudio realizado con ratas como modelo en el año 2008 (102), encontró que la suplementación de ácido Pantoténico mejora la habilidad de células adrenales de producir corticoesteronas y progesteronas. Además, el estudio encontró que la suplementación de ácido Pantoténico mejora la respuesta de la glándula adrenal al ACTH (“instrucciones” de la glándula pituitaria para producir corticoesteronas).

### **Actividad Antimicrobial**

Se ha encontrado que la provitamina pantotenol inhibe el crecimiento del parasite de malaria en los glóbulos rojos. (103)

### **Acné**

Un estudio pequeño publicado en 1990 sugiere que el Acido Pantoténico puede tener un efecto eficaz en el tratamiento en contra del acné vulgaris. Altas dosis de vitamina B5 han resuelto lesiones de acné reduciendo el tamaño del poro. (104)

### **Cicatrización**

Un estudio hecho en 1999, demostró varios efectos en cultivos celulares que se puede interpretar como mejoras en la cicatrización. (105) Cultivos celulares que han sido mantenidos con ácido Pantoténico tienen una mayor migración celular, y sus fibras corren direccionalmente con varias capas, mientras que los cultivos celulares que no cuentan con ácido Pantoténico cicatrizaron sin orden y con menor número de capas. Adicionalmente, la proliferación de celular aumento cuando existió una suplementación de ácido Pantoténico.

### **Cancer**

El Acido Pantoténico (vitamina B5) ha demostrado tener propiedades anti tumores bajo la influencia de radiación ionizante. (106) En estudios bien controlados de la bacteria E coli estos fueron los resultados reportados: (i) La vitamina B5 posee actividad anti-tumor, (ii) despide un fuerte efecto sinérgico sobre la mitomicina, y (iii) la especie oxidante (OH\*, O2\*-) parece ser la de mayor importancia en la iniciación del efecto observado. Es posible que el ácido Pantoténico pueda mejorar los efectos terapéuticos de la quimioterapia a través de este mecanismo.

## **ACIDO FOLICO**

El Acido Fólico (también conocido como vitamina B9) y el folato (la forma de vitamina B9 que ocurre de manera natural en el cuerpo) son formas de vitamina B9 y son solubles en agua. (107) El acido Fólico y el folato son esenciales en numerosas funciones del cuerpo. El Folato ayuda a producir y mantener las células nuevas. (108) El cuerpo humano necesita folato para sintetizar, reparar y metilizar el ADN. También ayuda a prevenir cambios en el ADN que podrían resultar en Cáncer. (109) Ambos adultos y niños necesitan folato para producir glóbulos rojos normales y prevenir anemia. (110) El Folato es esencial para el metabolismo de la homocisteína y ayuda mantener niveles normales de este amino acido.

### **Prevención de Defectos Congénitos**

El acido Fólico es muy importante durante el embarazo para la prevención de defectos del tubo neural (111) y otros defectos congénitos incluyendo paladar hendido. (112)

### **Cardiopatía**

Una deficiencia de Folato, vitamina B12 o vitamina B6 puede aumentar los niveles de homocisteína en la sangre. El suplemento de Folato ha mostrado disminuir el nivel de homocisteína y mejorar la función endotelial. (113-115) Existe evidencia que apoya el rol de suplementar con Acido Fólico para ayudar a disminuir los niveles de homocisteína. Existe por lo menos un estudio que relaciona al bajo consumo de folato por dieta con un incremento de riesgo de tener eventos coronarios. (116) En la actualidad existen pruebas clínicas en marcha para probar que la suplementación de Folato reduce este tipo de eventos.

### **Acido Fólico y Cáncer**

Existen datos que asocian a bajos niveles de Folato en la sangre con un mayor riesgo de tener cáncer. (117) Debido a que el Folato está involucrado en la síntesis, reparación y funcionamiento del ADN, nuestro mapa genético. Se ha sospechado que la deficiencia de Folato en el cuerpo puede causar daño al ADN, lo cual puede resultar en Cáncer. (117) Diversos estudios han asociado dietas bajas o carentes de Folato con un incremento en el riesgo de tener cáncer de mama, de páncreas y de colon. (118, 119)

## **BIOTINA**

La Biotina es una vitamina que es parte del complejo B también llamada B7, y que es soluble en agua. (120, 121) La Biotina sirve como cofactor, o coenzima para enzimas que son importantes en la síntesis de ácidos grasos y de aminoácidos como la isoleucina y la valina, y juega un papel importante en la gluconeogénesis (producción de glucosa).

La Biotina es necesaria para muchos procesos fisiológicos, incluyendo el crecimiento de células, la producción de ácidos grasos y el metabolismo de grasas y aminoácidos. Juega un papel importante en el ciclo del acido cítrico, el proceso por el cual la energía bioquímica es generada durante la respiración aeróbica. La Biotina también es conocida por ser una ayuda para mantener la homeostasis glucosa (el proceso de mantener el nivel de azúcar en la sangre constante). (122)

Un estudio publicado en 1999, propuso que la administración conjunta de altas dosis de Biotina y de picolinato de cromo, puede ser de beneficio en el control de ambas diabetes de tipo I y tipo II. (123) De hecho en 2007, un estudio de doble vendaje, controlado con placebo encontró que la combinación de cromo y Biotina mejora los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia y diabetes mellitus tipo II. (124) Los beneficios se pudieron notar en la mejora de niveles de colesterol total y de niveles de colesterol LDL, HgbA1C y glucosa al ayunar. La Biotina también es de gran ayuda para reducir niveles de triglicéridos tanto en pacientes diabéticos como pacientes que no sufren de este padecimiento. (125)

Sugita sus colegas (126) encontraron que la Biotina reduce el *camino gluconeogénico* en el hígado (suprimió la producción de glucosa) al reducir la expresión genética involucrado en este proceso metabólico. Esto representa un mecanismo de control de glucosa mejorado, el cual es independiente al uso de insulina.

## **TAURINA**

La Taurina es un aminoácido que juega un papel importante en muchos procesos biológicos, incluyendo la señalización de calcio, el metabolismo de la bilis y estabilización de la membrana celular. (127) Es crucial para el funcionamiento cardiovascular y para el desarrollo de diferentes sistemas. La Taurina provee protección en contra de la toxicidad del glutamato (128) y puede ayudar a prevenir convulsiones epilépticas. (129) Existen datos que indican que también puede ayudar en la prevención de la obesidad. (130-132) Un estudio del 2004 mostro que la suplementación de taurina ayuda a reducir los niveles de colesterol y el peso corporal en adultos jóvenes. (133) Diversos estudios han demostrado que la taurina funciona como un antioxidante (134,135) y puede ayudar a prevenir los efectos oxidativos de la exposición a metales pesados, incluyendo al cadmio y plomo. (129)

## **INOSITOL**

Aun cuando a veces sea considerado entre las vitaminas B, el Inositol es técnicamente un carbohidrato. Su formula química es C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>. (137) El Inositol y algunas de sus funciones de mono y poli fosfatos son la base de un numero de moléculas señaladoras y de moléculas mensajeras secundarias. Estas están involucradas en varios procesos biológicos incluyendo:

- Transducción de señal de Insulina (138)
- Formación del cito esqueleto
- Guía Nerviosa (Epsin)
- Calcio intracelular (Ca<sup>2+</sup>) control de concentración (139)
- Mantenimiento potencial de membrana celular (140)
- Modulación de actividad de Serotonina
- Separación de grasas y reducción de colesterol en la sangre (141)
- Expresión Genética(142,143)

El Inositol ha sido estudiado en varias condiciones psiquiátricas, incluyendo la depresión (144) desordenes de pánico (145), y desorden de obsesión compulsiva (146), y ha mostrado ser tener un efecto benéfico como ayuda en los tres desordenes. Estudios de laboratorio de hexafosfato de Inositol (IP6) muestran propiedades significativas anti cáncer (147), pero estudios clínicos en realizados con humanos todavía no han sido publicados.

## **L –TEANINA**

La L Teanina es un aminoácido también llamado *gamma-glutamiletilamida* . Tiene una relación cercana al acido glutámico y es hallado casi exclusivamente en la plata del te *Camellia sinensis*. La L-Teanina es sintetizada en la raíz de la planta y se concentra en las hojas, en donde es convertida a polifenoles por los rayos solares. (148)

### **Propiedad Relajante**

La L-Teanina cruza la barrera de sangre del cerebro. En ratas, ha demostrado incrementar la producción de serotonina y dopamina. (149) También incrementa la actividad de ondas alfa, un cambio en el cerebro asociado con el incremento de relajación. (150) Un estudio pequeño, realizado en Japón, con estudiantes de Universidad como objeto de estudio, hallo un incremento en el sentido de relajación con una alza de actividad de ondas alfa en el cerebro dentro de un espacio de tiempo de 40 minutos seguido de la ingesta de 200 mg de L-Teanina. (150) También se piensa que la L-Teanina es responsable de que el té verde sea frecuentemente usado como una bebida de relajación, aun cuando contiene más cafeína

que el propio café. Otro estudio, realizado en ratas, encontró que la L- Teanina parece contrarrestar el efecto estimulante de la cafeína hasta cierto grado. (152)

### **Presión Sanguínea Saludable**

Estudio en ratas hipertensas, demostraron una reducción de presión arterial después de la administración intravenosa L-Teanina. (152,153) Estudios adicionales son necesarios para entender su efecto en humanos.

### **Cáncer**

Ha habido muchos estudios que han investigado los beneficios potenciales de la L-Teanina como adjunto en la terapia contra el cáncer. (154-157). Estos estudios muestran que la L-Teanina puede incrementar la potencia de la quimioterapia, al mismo tiempo que protege las células del daño que esta ocasiona.

### **Obesidad**

Un estudio realizado en ratones, demostró que los componentes del té verde, incluyendo las catequinas, cafeína y la L-Teanina, en un número de distintas combinaciones, reducen el aumento de peso en animales alimentados con una dieta estándar. . (158)

## **COLINA**

La Colina es un nutriente esencial soluble en agua. (159-163) y es normalmente incluido en el grupo de la vitamina B. La Colina es la molécula precursora del acetilcolina, un neurotransmisor el cual está involucrado con muchas funciones incluyendo la de la memoria y el control muscular.

La Colina debe ser consumida a través de dieta para que el cuerpo pueda mantenerse saludable. (164) Es usada en la manufactura de componentes estructurales de la membrana celular del cuerpo. En 1998, El Comité de Alimentos y Nutrición del Instituto de Medicina, estableció recomendaciones de ingesta de colina, estimando que la ingesta adecuada es de 550 mg por día para hombres y 425mg para mujeres. La encuesta de Revisión de Salud y Nutrición Nacional del 2005 mostro que solo 2% de las mujeres post menopáusicas consumía la ingesta recomendada de colina. (165)

La Colina ha sido usada en el tratamiento de desordenes del hígado, (166, 167) Alzheimer, (168) y desorden bipolar. (169) En algunos estudios la colina ha sido usada como suplemento en el tratamiento de hepatitis, glaucoma, (170) aterosclerosis, y algunos padecimientos neurológicos. (160) En literatura más antigua, así como en estudios recientes, la colina también ha mostrado tener un efecto positivo en aquellos que sufren de alcoholismo (171,172)

## **CONCLUSION**

Kyäni Sunrise™ es un suplemento nutricional líquido que contiene numerosas vitaminas. Existe evidencia científica y medica sustancial que apoya el uso de estas vitaminas para alcanzar una salud y bienestar óptimos. Para obtener mas información acerca de Kyäni Sunrise™ y los otros productos Kyani, por favor [www.kyaniscience.com](http://www.kyaniscience.com)

## REFERENCIAS

1. Institute of Medicine. (2001). Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington, DC.
2. Gerster H. (1997). Vitamin A-functions, dietary requirements and safety in humans. *Int J Vitam Nutr Res* 67:71-90.
3. Futoryan T, Gilchrest BE. (1994). Retinoids and the skin. *Nutr Res* 52:299-310.
4. Hinds TS, West WL, Knight EM. (1997). Carotenoids and retinoids: A review of research, clinical, and public health applications. *J Clin Pharmacol* 37:551-8.
5. Ross AC, Gardner EM. (1994). The function of vitamin A in cellular growth and differentiation, and its roles during pregnancy and lactation. *Adv Exp Med Biol* 352:187-200.
6. Ross AC. (1999). Vitamin A and retinoids. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th Edition (edited by Shils ME, Olson J, Shike M, Ross AC). Lippincott Williams and Wilkins, New York, pp. 305-27.
7. Ross AC, Stephensen CB. (1996). Vitamin A and retinoids in antiviral responses. *FASEB J* 10:979-85.
8. Semba RD. (1998). The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutr Rev* 56:S38-48.
9. Ross DA. (1998). Vitamin A and public health: Challenges for the next decade. *Proc Nutr Soc* 57:159-65.
10. Harbige LS. (1996). Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease. *Nutr Health* 10:285-312.
11. de Pee S, West CE. (1996). Dietary carotenoids and their role in combating vitamin A deficiency: A review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 50 Suppl 3:S38-53.
12. Bendich A, Olson JA. Biological actions of carotenoids. (1989). *FASEB J* 3:1927-32.
13. Olson JA, Kobayashi S. (1992). Antioxidants in health and disease: Overview. *Proc Soc Exp Biol Med* 200:245-7.
14. Olson JA. (1996). Benefits and liabilities of vitamin A and carotenoids. *J Nutr* 126:1208S-12S.
15. Pavia SA, Russell RM. (1999). Beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. *J Am Coll Nutr* 18:426-33.
16. Traber MG. Vitamin E. (2006). In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins R, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, pp.396-411.
17. Rezk BM, Haenen GR, Van Der Vijgh WJ, Bast A. (2004). The extraordinary antioxidant activity of vitamin E phosphate. *Biochim Biophys Acta* 1683(1-3):16-21.
18. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. (2000). Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press.
19. Gao X, Wilde PE, Lichtenstein AH, Bermudez OI, Tucker KL. (2006). The maximal amount of dietary  $\alpha$ -tocopherol intake in U.S. adults (NHANES 2001-2002). *J Nutr* 136:1021-6.
20. Sunrise\_Vitamin\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL 13
21. Interagency Board for Nutrition Monitoring and Related Research. (1995). Third Report on Nutrition Monitoring in the United States. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
22. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Zee RY, Buring JE. (2007). Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study. *Circulation* 2007;116:1497-1503.
23. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. (1993). Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 328:1444-9.
24. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliovaara M, Aromaa A. (1994). Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 139:1180-9.
25. Lee I-M, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. (2005). Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 294:56-65.
26. Age-Related Eye Disease Study Research Group. (2001). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age

- related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 119:1417-36.
26. Gropper SS, Smith JL, Grodd JL. (2004). *Advanced Nutrition and Human Metabolism* (4th ed.). Belmont, CA, USA: Thomson Wadsworth. pp. 260.275.
  27. Olmedo JM, Yiannias JA, Windgassen EB, Gornet MK (2006). Scurvy: a disease almost forgotten. *Int J Dermatol* 45 (8): 909.13.
  28. Carr AC, Fre B. (1999). Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 69:1086-1107.
  29. Peterkofsky B. (1991). Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr* 54 (6 Suppl): 1135S.1140S.
  30. Kivirikko KI, Myllyla R. (1985). Post-translational processing of procollagens. *Annals of the New York Academy of Sciences* 460: 187.201.
  31. Rath, M; Pauling, L. (1990). Immunological evidence for the accumulation of lipoprotein(a) in the atherosclerotic lesion of the hypoascorbemic guinea pig. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87:9388.9390.
  32. Kha, K-T, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Day N. (2001). Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet* 357 (9257): 657.63.
  33. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. (2007). Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention: Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 297: 842.857.
  34. Qiao YL, Dawsey SM, Kamangar F, Fan JH, Abnet CC, Sun XD, et al. (2009). Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. *J Natl Cancer Inst* 101:507-18.
  35. Preedy VR; Watson RR; Sherma Z. (2010). *Dietary Components and Immune Function (Nutrition and Health)*. Totowa, NJ: Humana Press. pp. 36. Sunrise\_Vitamin\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL 14
  36. Pauling L. (1971). The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68:2678-81.
  37. Douglas RM, Hemila H. (2005). Vitamin C for preventing and treating the common cold. *PLoS Med* 2:e168.
  38. Douglas RM, Hemila H, Chalker E, Treacy B. (2007). Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD000980.
  39. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. (2006). Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and Effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab* 50:85-94.
  40. Hemila H. (2007). The role of vitamin C in the treatment of the common cold. *Am Fam Physician* 76:1111-1115.
  41. Jacob RA, Sotoudeh G. (2002). Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care* 5:66-74.
  42. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. (2008). Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD004183.
  43. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. gCurrent Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *h Physiological Reviews*. 78.4 (October 1998): 1193-1231.
  44. "Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D" (<http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind/>) . Office of Dietary Supplements (ODS). National Institutes of Health (NIH). <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind/>. Retrieved 2011-12-26.
  45. Chung M, Balk EM, Brendel M, et al.(2009). Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evidence report/technology assessment* 183: 1.420.
  46. Pittas AG, Chung M, Trikalinos, et al. (2010). "Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes.". *Annals of Internal Medicine* 152: 307.14.
  47. Chung M, Balk EM, Brendel M, et al. (2009). Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evidence report/technology assessment* (183): 1.420.

48. Reference Intakes for Calcium and Vitamin D (2011) Page 5  
([http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id=13050&page=5Dietary](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=13050&page=5Dietary))
49. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al., (2011). Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults.". *Cochrane database of systematic reviews (Online)* (7): CD007470.
50. Tuohimaa P. (2009). Vitamin D and aging. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 114: 78-84.
51. Heaney RP, Holick MF. (2011). Perspective: Why the IOM Recommendations for Vitamin D are Deficient. *Journal of Bone and Mineral Research* 26: 455-7.
52. Lonsdale D, Schamberger RJ. (1980). Red cell transketolase as indicator of nutritional deficiency. *Am J Clin Nutr* 33:205-211.
53. Schwartz RA, Gross M, Lonsdale D, Schamberger RJ. (1979). Transketolase activity in psychiatric patients. *J Clin Psychiatry* 40:427-429. Sunrise\_Vitamin\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL15
54. Chen MF, Chen LT, Gold M, Boyce HW Jr. (1996). Plasma and erythrocyte thiamin concentration in geriatric outpatients. *J Am Coll Nutr* 15:231-236.
55. Baines M. (1978). Detection and incidence of B and C vitamin deficiency in alcohol-related illness. *Ann Clin Biochem* 15:307-312.
56. Thomson AD, Jeyasingham M, Pratt O, Shaw GK. (1987). Nutrition and alcoholic encephalopathies. *Acta Med Scand Suppl* 717:55-65.
57. Leevy CM. Thiamin deficiency and alcoholism. (1982). *Ann NY Acad Sci* 378:316-326.
58. Meador K, Nichols ME, Franke P, et al. (1993). Evidence for a central cholinergic effect of high dose thiamine. *Ann Neurol* 34:724-726.
59. Butterworth RF, Gaudreau C, Vincelette J, et al. (1991). Thiamine deficiency and Wernicke's encephalopathy in AIDS. *Metab Brain Dis* 6:207-212.
60. Tang AM, Graham NM, Kirby AJ, et al. (1993). Dietary micronutrient intake and risk of progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1)-infected homosexual men. *Am J Epidemiol* 138:937-951.
61. Lindboe CF, Loberg EM. (1989). Wernicke's encephalopathy in non-alcoholics. An autopsy study. *J Neurol Sci* 90:125-129.
62. Witte KK, Clark AL, Cleland JG. (2001). Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol* 37:1765-1774.
63. Brady JA, Rock CL, Horneffer MR. (1995). Thiamine status, diuretic medications and the management of congestive heart failure. *J Am Diet Assoc* 95:541-544.
64. Seligmann H, Halkin H, Raucfleisch S, et al. (1991). Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study. *Am J Med* 91:151-155.
65. Benton D, Fordy J, Haller J. (1995). The impact of long term vitamin supplementation on cognitive functioning. *Psychopharmacol* 117:298-305.
66. Smidt LJ, Cremin FM, Clifford AJ. (1991). Influence of thiamin supplementation on the health and general well-being of an elderly Irish population with marginal thiamin deficiency. *J Gerontol* 46:M180.
67. Sandor PS, Afra J, Ambrosini A, Schoenen J. (2000). Prophylactic treatment of migraine with betablockers and riboflavin: differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials. *Headache* 40:30-5.
68. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts, M. (1998). Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 50:466-70.
69. Taylor FR. (2011). Nutraceuticals and headache: the biological basis. *Headache* 51:484-501.
70. Bertollo CM, Oliveira AC, Rocha LT, Costa KA, Nascimento EB Jr, Coelho MM. (2006). Characterization of the antinociceptive and anti-inflammatory activities of riboflavin in different experimental models. *Eur J Pharmacol.* 547:184-91.
71. Ruane, PH; Edrich, R; Gampp, D; Keil, SD; Leonard, RL; Goodrich, RP. (2004). Photochemical Inactivation of Selected Viruses and Bacteria in Platelet Concentrates Using Riboflavin and Light. *Transfusion* 44:877-885. Sunrise\_Vitamin\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL16
72. Goodrich RP, et al. (2006). The Mirasol PRT System for Pathogen Reduction of Platelets and Plasma: An Overview of Current Status and Future Trends. *Transfusion and Apheresis Science* 35: 5-17.

73. Goodrich RP, et al. (2006). Chapter 5: The Antiviral and Antibacterial Properties of Riboflavin and Light: Applications to Blood Safety and Transfusion Medicine. *Flavins: Photochemistry and Photobiology*, Vol. 6, Royal Society of Chemistry; Cambridge, United Kingdom. E Silva and AM Edwards, editors.
74. Kumar V, Lockerbie O, Keil SD, et al. (2004). Riboflavin and UV-Light Based Pathogen Reduction: Extent and Consequence of DNA Damage at the Molecular Level. *Photochemistry and Photobiology* 80: 15.21.
75. Hardwick CC, Herivel TR, Hernandez SC, Ruane PH, Goodrich RP. (2004). Separation, Identification and Quantification of Riboflavin and Its Photoproducts in Blood Products Using High-Performance Liquid Chromatography With Fluorescence Detection: A Method to Support Pathogen Reduction Technology. *Photochemistry and Photobiology* 80: 609.615.
76. Kanellopoulos AJ. (2009). Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. *J Refract Surg* 25:1034-7.
77. Moren H, Malmso M, Mortensen J, Ohrstrom A. (2010). Riboflavin and ultraviolet a collagen crosslinking of the cornea for the treatment of keratitis. *Cornea* 29:102-4.
78. Hochholzer W, Berg DD, Giugliano RP. 2011. The Facts Behind Niacin. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 5:227-240.
79. van der Hoorn JW, de Haan W, Berbee JF, Havekes LM, Jukema JW, Rensen PC, Princen HM. (2008). Niacin increases HDL by reducing hepatic expression and plasma levels of cholesteryl ester transfer protein in APOE\*3Leiden.CETP mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 28:2016-22.
80. Jafri H, Karas RH, Kuvin JT. (2009). Effects of niacin on LDL particle number. *Clin Lipidology* 4:565-571.
81. Wu BJ, Yan L, Charlton F, Witting P, Barter PJ, Rye KA. (2010). Evidence that niacin inhibits acute vascular inflammation and improves endothelial dysfunction independent of changes in plasma lipids. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 30:968-75.
82. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Scherr PA, Tangney CC, Hebert LE, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N. (2004). Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 75:1093-9.
83. Enzyme Nomenclature (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>)
84. Nakamura S, Li H, Adijiang A, Pischetsrieder M, Niwa T. (2007). Pyridoxal phosphate prevents progression of diabetic nephropathy. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 22: 2165-74.
85. Kuypers NJ, Hoane MR. (2010). Pyridoxine administration improves behavioral and anatomical outcome after unilateral contusion injury in the rat. *Journal of Neurotrauma*. 27: 1275-82.
86. Hashim A, Wang L, Juneja K, Ye Y, Zhao Y, Ming LJ. gVitamin B6s inhibit oxidative stress caused by Alzheimer's disease-related Cu(II)-fA-amyloid complexes-cooperative action of phospho-moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 21.21 (01 November 2011): 6430-2.
87. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, Manson JE. (2009). Folic acid, pyridoxine, Sunrise\_Vitamin\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL 17 and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Archives of Internal Medicine* 169: 335-41.
88. Friso S, Lotto V, Corrocher R, Choi SW. (2012). Vitamin b6 and cardiovascular disease. *Subcellular Biochemistry* 56: 268-290.
89. de Gomez Dumm NT, Giammona AM, Touceda LA. (2003). Variations in the lipid profile of patients with chronic renal failure treated with pyridoxine. *Lipids in Health and Disease* 2: 7.
90. Hron G, Lombardi R, Eichinger S, Lecchi A, Kyrle PA, Cattaneo M. (2007). Low vitamin B6 levels and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Haematologica* 92: 1250-3.
91. Ligaarden SC, Farup PG. (2011). Low intake of vitamin B6 is associated with irritable bowel syndrome symptoms. *Nutrition Research*. 31: 356-61.
92. Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin B12" (<http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminb12>) Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminb12>. Last accessed January 19, 2012.
93. Pernicious anemia: MedlinePlus Medical Encyclopedia. (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000569.htm>) Last accessed January 19, 2012.
94. Lahner E, Annibale B. (2009). Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view *World J. Gastroenterol* 15 (41): 5121.8.

95. Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, et al. (2008). Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology* 71 (11): 826.32.
96. Smith AD, Refsum H. Vitamin B-12 and cognition in the elderly. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 89.2 (February 2009): 707S-11S.
97. Wickramasinghe SN. (1995). Morphology, biology and biochemistry of cobalamin- and folate-deficient bone marrow cells. *Bailliere's Clinical Haematology* 8 (3): 441.59.
98. Bonaa KH et al. (2006). Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 354 (15): 1578.88.
99. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. (2006). Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *The New England Journal of Medicine* 354 (15): 1567.77.
100. Linus Pauling Institute at Oregon State University. Micronutrient Information Center. "Pantothenic Acid." Last accessed 28 December 2011. (<http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/pa/>)
101. Naruta E, Buko V. (2001). Hypolipidemic effect of pantothenic acid derivatives in mice with hypothalamic obesity induced by aurothioglucose. *Experimental and Toxicologic Pathology* 53:393-398.
102. Jaroenporn S, Yamamoto T, Itabashi A, Nakamura K, Azumano I, Watanabe G, Taya K. (2008). Effects of pantothenic acid supplementation on adrenal steroid secretion from male rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 31:1205-1208.
103. Saliba KJ, Ferru I, Kirk K. (2005). Provitamin B5 (pantothenol) inhibits growth of the intraerythrocytic malaria parasite. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49:632-637.
104. Leung L. (1995). Pantothenic acid deficiency as the pathogenesis of acne vulgaris. *Med Hypotheses* 44:490.2. Sunrise\_Vitamin\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL 18
105. Weimann B. J., Hermann D. (1999). Studies on wound healing: Effects of calcium D-pantothenate on the migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 69:113-119.
106. Schittl H, Getoff N. (2007). Radiation-induced antitumor properties of vitamin B5 (pantothenic acid) and its effect on mitomycin C activity: experiments in vitro. *Oncology Research* 16:389-394.
107. "Dietary Supplement Fact Sheet: Folate." (<http://ods.od.nih.gov/factsheets/folate.asp>) . Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/folate.asp>.
108. Kamen B. (1997). Folate and antifolate pharmacology. *Semin Oncol* 24:S18-30-S18-39.
109. Fenech M, Aitken C, Rinaldi J. (1998). Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. *Carcinogenesis* 19:1163-71.
110. Zittoun J. (1993). Anemias due to disorder of folate, vitamin B12 and transcobalamin metabolism. *Rev Prat* 43:1358-63.
111. Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, Morland K, Harris JA. (1995). Periconceptual vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology* 6:219-26.
112. Van Rooij IA., Ocke MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. (2004). Periconceptual folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Prev. Med.* 39, 689.694.
113. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Payne N, Durrant HJ, Lewis MJ, Goodfello J. (2002). Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine. *Circulation* 105:22-6.
114. Doshi SN, McDowell IFW, Moat SJ, Lang D, Newcombe RG, Kredean MB, Lewis MJ, Goodfellow J. (2001). Folate improves endothelial function in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1196-1202.
115. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D, McPartlin J, Scott J. (2001). Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med* 161:695-700.
116. Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. (2001). Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: The kuopio ischemic heart disease risk factor study. *Circulation* 103:2674-80.
117. Jennings E. (1995). Folic acid as a cancer preventing agent. *Med Hypothesis* 45:297-303.
118. Freudenheim JL, Gramh S, Marshall JR, Haughey BP, Cholewinski S, Wilkinson G. (1991). Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. *Int J Epidemiol* 20:368-74.
119. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, Speizer FE, Willett

- WC. (1998). Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 129:517-24.
120. Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. (2009). Biotin. *Biofactors* 35 (1): 36.46.  
Sunrise\_Vitamin\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL 19
121. Thompson J., Manore M, Sheeshka J. (2010). Nutrients involved in energy metabolism and blood health. In Bennett G, Swieg C, et al. *Nutrition: A functional Approach*. Toronto: Pearson Canada, pp. 353-62.
122. Higdon J. (2003). Biotin. An evidence-based approach to vitamins and minerals. Thieme. ISBN 9781588901248.
123. McCarty MF. (1999). High-dose biotin, an inducer of glucokinase expression, may synergize with chromium picolinate to enable a definitive nutritional therapy for type II diabetes. *Medical Hypotheses*. 52:401-406.
124. Albarracin C, Fuqua B, Geohas J, Juturu V, Finch MR, Komorowski JR. (2007). Combination of chromium and biotin improves coronary risk factors in hypercholesterolemic type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blind randomized clinical trial. *Journal of the Cardiometabolic Syndrome*. 2:91-97.
125. evilla-Monsalve C, Zendejas-Ruiz I, Islas-Andrade S, Baez-Saldana A, Palomino-Garibay MA, Hernandez-Quiroz PM, Fernandez-Mejia C. (2006). Biotin supplementation reduces plasma triacylglycerol and VLDL in type 2 diabetic patients and in nondiabetic subjects with hypertriglyceridemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 60:182-5.
126. Sugita Y, Shirakawa H, Sugimoto R, Furukawa Y, Komai M. (2008). Effect of biotin treatment on hepatic gene expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 72:1290-8.
127. Birdsall TC. (1998). Therapeutic applications of taurine. *Alternative Medicine Review* 3 (2): 128.36.
128. Leon R, Wu H, Jin Y, Wei J, Buddhala C, Prentice H, Wu JY. (2008). Protective function of taurine in glutamate-induced apoptosis in cultured neurons. *Journal of Neuroscience Research* 87:1185-1194.
129. Gurer H, Ozgunes H, Saygin E, Ercal N. (2001). Antioxidant effect of taurine against lead-induced oxidative stress. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 41: 397.402.
130. Ide T, Kushiro M, Takahashi Y, Shinohara K, Cha S. (2002). mRNA expression of enzymes involved in taurine biosynthesis in rat adipose tissues. *Metabolism: Clinical and Experimental* 51(9):1191-7.
131. Tsuboyama-Kasaoka N, Shozawa C, Sano K, Kamei Y, Kasaoka S, Hosokawa, Y, Ezaki O. (2006). Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) deficiency creates a vicious circle promoting obesity. *Endocrinology* 147 (7): 3276.84.
132. Choi MJ, Kim JH, Chang KJ. (2006). The effect of dietary taurine supplementation on plasma and liver lipid concentrations and free amino acid concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 583:235.42.
133. Zhang M, Bi, LF, Fang, JH, Su XL, Da G, Kuwamori T, Kagamimori S. (2004). Beneficial effects of taurine on serum lipids in overweight or obese non-diabetic subjects. *Amino Acids* 26 : 267.71.
134. Green TR, Fellman JH, Eicher AL, Pratt KL. (1991). Antioxidant role and subcellular location of hypotaurine and taurine in human neutrophils. *Biochimica et Biophysica Acta* 1073: 91.7.
135. Zhang M, Izumi I, Kagamimori S, Sokejima S, Yamagami T, Liu Z, Qi B. (2004). "Role of taurine supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress in healthy young men". *Amino Acids* 26:203.7.
136. Sinha M, Manna P, Sil PC. (2008). Taurine protects the antioxidant defense system in the erythrocytes of cadmium treated mice. *BMB Reports* 41: 657.63.  
Sunrise\_Vitamin\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL 20
137. Merck Index, 11th Edition, 4883.
138. Lerner J. (2002). D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res* 3 (1): 47.60.
139. Gerasimenko JV et al. (2006). Bile Acids Induce Ca<sup>2+</sup> Release from Both the Endoplasmic reticulum and Acidic Intracellular Calcium Stores through Activation of Inositol Trisphosphate Receptors and Ryanodine Receptors. *Journal of Biological Chemistry* 281:40154-40163.
140. Kukuljan M, Vergara L, Stojilkovic SS. (1997). Modulation of the kinetics of inositol 1,4,5-

- triphosphate-induced ( $\text{Ca}^{2+}$  i) oscillations by calcium entry in pituitary gonadotrophs. *Biophysical Journal* 72 (2 Pt 1): 698-707.
141. Rapiejko PJ, Northup JK, Evans T, Brown JE, Malbon CC. (1986). G-proteins of fat-cells. Role in hormonal regulation of intracellular inositol 1,4,5-trisphosphate. *The Biochemical Journal* 240:35-40.
  142. Shen X, Xiao H, Ranallo R, Wu WH, Wu C. (2003). Modulation of ATP-dependent chromatin remodeling complexes by inositol polyphosphates. *Science* 299 (5603):112-4.
  143. Steger, DJ, Haswell, ES, Miller, AL, Wentz S, O'Shea EK. (2003). Regulation of chromatin remodeling by inositol polyphosphates. *Science* 299 (5603): 114-6.
  144. Benjamin J, Agam G, Levine J, Bersudsky Y, Kofman O, Belmaker RH. (1995). Inositol treatment in psychiatry. *Psychopharmacology Bulletin* 31:167-75.
  145. Benjamin J, Levine J, Fux M, Aviv A, Levy D, Belmaker RH. (1995). Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorder. *The American Journal of Psychiatry* 152:1084-6.
  146. Fux M, Levine J, Aviv A, Belmaker RH. (1996). Inositol treatment of obsessive compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry* 153:1219-21.
  147. Vucenic I, Shamsuddin AM. (2003). Cancer inhibition by inositol hexaphosphate (IP6) and inositol: from laboratory to clinic. *The Journal of Nutrition*.133 (Suppl 1):3778S-3784S.
  148. L-Theanine. *Alt Med Rev* 10:136-138. 2005.
  149. Yokogoshi H, Kobayashi M, Mochizuki, M, Terashima T. (1998). Effect of theanine,  $\gamma$ -glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. *Neurochem Res* 23:667-673.
  150. Ito K, Nagato Y, Aoi N, et al. (1998). Effects of L-theanine on the release of alpha-brain waves in human volunteers. *Nippon Nogeikagaku Kaishi* 72:153-157, 1998.
  151. Kakuda T, Nozawa A, Unno T, et al. (2000). Inhibiting effects of theanine on caffeine stimulation evaluated by EEG in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem* 64:287-293.
  152. Yokogoshi H, Kobayashi M. (1998). Hypotensive effect of  $\gamma$ -glutamylmethylamide in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 62:1065-1068.
  153. Yokogoshi H, Kato Y, Sagesaka YM, et al. (1995). Reduction effect of theanine on blood pressure and brain 5-hydroxyindoles in spontaneously hypertensive rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 59:615-618. Sunrise\_Vitamin\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL 21
  154. Sugiyama T, Sadzuka Y. (2003). Theanine and glutamate transporter inhibitors enhance the antitumor efficacy of chemotherapeutic agents. *Biochim Biophys Acta* 1653:47-59.
  155. Sadzuka Y, Sugiyama T, Suzuki T, Sonobe T. (2001). Enhancement of the activity of doxorubicin by inhibition of glutamate transporter. *Toxicol Lett* 123:159-167.
  156. Sugiyama T, Sadzuka Y, Nagasawa R, et al. (1999). Membrane transport and antitumor activity of pirarubicin, and comparison with those of doxorubicin. *Jpn J Cancer Res* 90:775-780.
  157. Sugiyama T, Sadzuka Y. (2004). Theanine, a specific glutamate derivative in green tea, reduces the adverse reactions of doxorubicin by changing the glutathione level. *Cancer Lett* 212:177-184.
  158. Zheng G, Sayama K, Okubo T et al. (2004). Anti-obesity effects of three major components of green tea, catechins, caffeine and theanine, in mice. *In Vivo* 18: 55-62.
  159. Higdon J. Choline (<http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/choline/>), Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute, Oregon State University
  160. Zeisel SH, da Costa KA. (2009). Choline: an essential nutrient for public health. *Nutrition Reviews* 67: 615-23.
  161. Choline ([http://www.pdrhealth.com/drug\\_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/cho\\_0283.shtml](http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/cho_0283.shtml)) PDRHealth
  162. Choline (<http://www.abc.net.au/rn/talks/8.30/helthrpt/stories/s119524.htm>) (An interview with Steven Zeisel, Editor-in-Chief of the *Journal of Nutritional Biochemistry*), Radio National Health Report with Norman Swan, Monday 17 April 2000.
  163. ([http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id=6015&page=390](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=6015&page=390)) Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline (1998), Institute of Medicine.
  164. <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/choline>. Choline (at Linus Paulin Inst)
  165. Fischer LM, da Costa KA, Kwock L, Galanko J, Zeisel SH. (2010). Dietary choline requirements of women: effects of estrogen and genetic variation. *Am J Clin Nutr* 92:1113-9.

166. Tolvanen T, Yli-Kerttula T, Ujula T, et al. (2010). Biodistribution and radiation dosimetry of [(11)C]choline: a comparison between rat and human data. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 37: 874.83.
167. Behari J, Yeh TH, Krauland L, et al. (2010). Liver-specific beta-catenin knockout mice exhibit defective bile acid and cholesterol homeostasis and increased susceptibility to diet-induced steatohepatitis. *The American Journal of Pathology* 176:744.53.
168. Van Beek AH, Claassen JA. (2010). The cerebrovascular role of the cholinergic neural system in Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research* 221: 537.542.
169. Ongur D, Prescot AP, Jensen JE, et al. (2010). T2 relaxation time abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Magnetic Resonance in Medicine* 63: 1.8.
170. Chan KC, So KF, Wu EX. (2009). Proton magnetic resonance spectroscopy revealed choline reduction in the visual cortex in an experimental model of chronic glaucoma. *Experimental Eye Research* 88: 65.70. Sunrise\_Vitamin\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL 22



## Kyäni Sunset™:

La Ciencia detrás de Kyäni Sunset™

Barrie Tan, PhD

La información y productos de los que se da referencia en este documento no han sido evaluados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés). Los productos Kyäni no buscan diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad o condición médica. La información en este documento es una fuente de material de referencia e información científica con fines educativos solamente. Si usted padece de alguna condición médica, recomendamos consultar con su médico antes de consumir cualquier suplemento alimenticio nuevo

# Kyäni Sunset™:

## La Ciencia detrás de Kyäni Sunset™

Kyäni Sunset™ contiene la forma más pura de Vitamina E llamada Tocotrienoles. Los Tocotrienoles contenidos en Kyäni Sunset™ vienen del arbusto de Anato de Sudamérica. Los beneficios para la salud que los Tocotrienoles proveen son vastos y están bien documentados. Adicionalmente, Kyäni Sunset™ contiene Omega-3s, Astaxantina, y Vitaminas A y D. Juntos, trabajan de manera conjunta como protección al 20-30% de lípidos en nuestro cuerpo, especialmente protegiendo a la membrana de cada celular. Por favor note que este documento se refiere a la fórmula de Kyäni Sunrise™ para los Estados Unidos. El producto destinado para algunos países en el extranjero pueden tener variaciones en su fórmula.

### **Omega-3:**

Una dosis diaria de Kyäni Sunset™ contiene 500mg de omega-3s derivado de una combinación perfecta de Salmon Silvestre Sockeye de Alaska y otros peces silvestres. El Omega-3 es un ácido graso polinsaturado el cual es vital para el desarrollo cerebral, la función nerviosa, la anti inflamatoria, pero en particular ayuda a mantener la salud cardiovascular y cardiometabólica. El consumo de Omega-3 está asociado con la reducción de riesgo de cardiopatía coronaria, de susceptibilidad a arritmia por isquemia y la disminución de frecuencia cardíaca acompañada por mejora en la eficiencia miocárdica, mientras que el Omega-3 provee glóbulos rojos que llegan a las extremidades arteriales. En combinación con los Tocotrienoles, el Omega-3 mejora el dióxido de carbono (O<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>) y los desechos de nutrientes son intercambiados de manera eficiente. El Omega-3 y los Tocotrienoles trabajan juntos para reducir niveles elevados de triglicéridos que son frecuentemente un problema en desórdenes metabólicos como la diabetes y la prediabetes. Además, los Tocotrienoles pueden ser de ayuda evitando el aumento de niveles del colesterol LDL.

**Tabla 1. Efectos del EPA y DHA en Lípidos Séricos**

Omega-3	LDL	Triglicéridos	HDL
EPA	-	↓	-
DHA	-	↓↓	↑
Tocotrienoles	↓↓	↓↓	↑

### **Astaxantina:**

El Salmon Silvestre Sockeye contenido en Kyäni Sunset™ tiene la más alta concentración natural de Astaxantina que cualquier otro pez puede tener sin tener el colorante sintético cantaxantina, frecuentemente encontrado en el salmón de criadero. LA Astaxantina es un carotenoides, y como tal da al Salmon Silvestre Sockeye proveniente de Alaska su brillante color rojo. También es considerado como un antioxidante eficaz soluble en lípidos, el cual protege membranas del daño de radicales libres en piel, ojos y el endotelio [3-7].

### **En resumen:**

Kyäni Sunset™ es un eficaz suplemento que combina los beneficios nutricionales del Anato Amazónico libre de Tocoferoles y una mezcla de Omega-3 que proviene del Salmon Silvestre Sockeye de Alaska y otros peces silvestres de Alaska. El Tocotrienol del Anato es la forma más eficaz de Vitamina E usada como apoyo para obtener beneficios de salud en contra de padecimientos relacionados con el envejecimiento, mientras el Omega-3 repone la carencia de nutrientes en los alimentos de la era

moderna, estando este cargado de Omega-6. Juntos, la combinación de Tocotrienol-Omega 3 en Kyäni Sunset™ optimiza la plataforma complementaria de salud- anti envejecimiento, anti inflamatorio, antioxidante- promoviendo todo esto la salud al corazón, arterias, ojos, nervios y células.

### Referencias:

1. Wei, M.Y. and T.A. Jacobson, Effects of Eicosapentaenoic Acid Versus Docosahexaenoic Acid on Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Atheroscler Rep*, 2011.
2. Setnikar, I., P. Senin, and L.C. Rovati, Antiatherosclerotic efficacy of policosanol, red yeast rice extract and astaxanthin in the rabbit. *Arzneimittelforschung*, 2005. 55(6): p. 312-7.
3. Pashkow, F.J., D.G. Watumull, and C.L. Campbell, Astaxanthin: a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2008. 101(10A): p. 58D-68D.
4. Fassett, R.G. and J.S. Coombes, Astaxanthin, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease. *Future Cardiol*, 2009. 5(4): p. 333-42.
5. Yuan, J.P., et al., Potential health-promoting effects of astaxanthin: a high-value carotenoid mostly from microalgae. *Mol Nutr Food Res*, 2011. 55(1): p. 150-65.
6. Suganuma, K., et al., Astaxanthin attenuates the UVA-induced up-regulation of matrixmetalloproteinase-1 and skin fibroblast elastase in human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*, 2010. 58(2): p. 136-42.



# Kyäni Nitro FX™ y Kyäni Nitro Xtreme™:

La Ciencia detrás de los Precursores del Oxido Nítrico de Kyäni

Clair A. Francomano, M.D.

Abbas Qutab, MBBS, D.C., PhD, OMD

Thomas Burke, PhD

La información y productos de los que se da referencia en este documento no han sido evaluados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés). Los productos Kyäni no buscan diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad o condición médica. La información en este documento es una fuente de material de referencia e información científica con fines educativos solamente. Si usted padece de alguna condición médica, recomendamos consultar con su médico antes de consumir cualquier suplemento alimenticio nuevo.

# Kyäni Nitro FX™ Y Kyäni Nitro Xtreme™:

## La Ciencia detrás de Los Precursores del Oxido Nítrico de Kyäni

El Oxido Nítrico (NO por sus siglas en ingles) es una molécula gaseosa de corta vida que juega un papel clave en numerosos procesos biológicos esenciales para la salud humana. A partir de Octubre del 2011, mas de 112,000 artículos referentes al Oxido Nítrico fueron listados en PubMed, la Biblioteca Nacional de Medicina. Ambos, Kyäni Nitro FX™ y Kyäni Nitro Xtreme™ contienen concentrados de la planta de noni, la cual tiene altos niveles de nitratos y nitritos. Estas moléculas funcionan como precursores del Oxido nítrico. Este documento se refiere a los procesos bioquímicos en lo que los nitratos y nitritos se convierten a Oxido Nítrico, así como la funciones fisiológicas con la que contribuye el Oxido Nítrico a través del cuerpo. Además, este documento también expondrá los ingredientes adicionales que hacen de Kyäni Nitro Xtreme™ aun más eficaz que Kyäni Nitro FX™. Por favor note que este documento se refiere a la formula de Kyäni Nitro FX™ y Kyäni Nitro Xtreme™ para los Estados Unidos. El producto destinado para algunos países en el extranjero pueden tener variaciones en su formula.

### **Historia:**

El papel que juega el Oxido Nítrico en la biología humana, fue reconocido por primera vez en (1-3) y fue cubierto por la Publicación de Medicina de Nueva Inglaterra en 1993 y (4,5). La importancia de este descubrimiento fue subrayado en 1998 por el Premio Nobel en Fisiología o Medicina a los tres científicos involucrados en este descubrimiento: Robert Furchgott, Louise Ignarro y Ferid Murad.

El gas Nitrógeno (N<sub>2</sub>) es el elemento de mayor abundancia en la atmosfera y en esta forma, representa la mayor concentración de nitrógeno en nuestro planeta. El ciclo del nitrógeno sirve para convertir el gas nitrógeno (N<sub>2</sub>) a una forma que puede ser usada en procesos biológicos. En este primer paso, el nitrógeno atmosférico es convertido en Ión amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), un proceso llamado fijación. El amonio es entonces modificado para ser un número de diferentes óxidos nitrógenos, incluyendo los nitritos (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) y nitratos (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>). El proceso de identificación termina el ciclo: Los Nitratos son reducidos primero a nitritos, oxido nítrico, oxido nitroso y finalmente otra vez en gas (N<sub>2</sub>), el cual puede ser difuminado en la atmosfera. Como un gas, el oxido Nítrico tiene una corta vida pero aun así tiene la capacidad de activar un importante número de enzimas. Estas enzimas activadas causan efectos mediados que pueden mantenerse por varias horas. Cualquier Oxido Nítrico que no es utilizado inmediatamente en un proceso biológico es rápidamente convertido a nitratos y nitritos. Los pasos metabólicos en el ciclo del nitrógeno dependen en gran forma de la bacteria existente, la cual tiene vías metabólicas que no son halladas en plantas o animales para catalizar los diferentes pasos del ciclo.

### **Vías de producción del Oxido Nítrico:**

La arginina, como amino acido fue el primer precursor reconocido en la síntesis del oxido nítrico. Una via metabólica catalizada por enzimas llamada oxido nítrico sintasa (NOSs) convierte a la arginina en oxido nítrico a través de un proceso complejo de 5 pasos. Sin embargo, en 1994 dos grupos de investigación independiente, descubrieron que el oxido nítrico puede ser producido independientemente de la existencia del oxido nítrico sintasa o de la (6,7). Estos grupos de investigación descubrieron que la ingesta de nitratos mejoraba en gran manera la producción de oxido nítrico. Altas concentraciones de oxido nítrico son producidas por nitratos a través de la acidez del estomago. Este proceso depende, en parte, de los nitratos derivados de la saliva. En el tracto gastrointestinal, la circulación del nitrógeno que contiene moléculas ocurren de la siguiente manera: Cualquier nitrato que escapa la conversión a Oxido Nítrico en el estomago entra en la circulación o pasa al intestino Delgado en donde es absorbido hacia la circulación; subsecuentemente los nitratos son depositados en la glándulas salivares y la saliva que contiene nitratos es secretada en la boca. La bacteria en la boca convierte ("reduce") nitratos a nitritos

(8). El proceso de reducción de nitratos también ocurre en el corazón (9) y otros múltiples sistemas de órganos en todo el cuerpo.

Se piensa que la generación de Oxido Nítrico está relacionada con muchos procesos biológicos. Entre esas funciones fisiológicas que se sabe son dependientes de la señalización de Oxido Nítrico están la regulación del flujo sanguíneo (10), señalización celular, y la respuesta a la hipoxia, o bajos niveles de oxígeno (11,12). (A diferencia de la vía basada en la arginina para la producción del oxido nítrico, la vía nitrato-nitrito-Oxido Nítrico es regulada por su *estado hipóxico*.) Otras funciones conocidas como altamente dependientes de la concentración de Oxido Nítrico incluyen la inhibición de la capacidad adhesiva de las plaquetas(13), función pulmonar (14), capacidad inmunológica (15), regulación del metabolismo (energía) (16), transmisión nerviosa (17), y percepción del dolor (18). Un bajo nivel de Oxido Nítrico está relacionado con diferentes padecimientos del sistema cardiovascular así como la obesidad, hipertensión e hiperlipidemia.

Como sea que el Oxido Nítrico sea producido (ya sea por la L-arginina o por nitratos) puede ser oxidado para producir nitratos y nitritos, para lograr concentraciones de nitratos por lo menos dos órdenes de magnitud, más altas que la de los nitritos. Esto se debe en parte, a la diferencia en la media de las vidas de estas dos moléculas; la vida media de un nitrato es de 5-6 horas, mientras que la media de de la vida de un nitrito es solamente de 20 minutos.

En humanos, vegetales, especialmente en vegetales de hoja verde, se encuentra una fuente rica de nitratos. Estudios han encontrado que la concentración sistémica de nitratos se incrementa de manera importante luego de la ingesta de estos vegetales. De hecho, en un estudio se observó que una porción de vegetales de hoja verde contiene más nitratos que los que pueden ser formados por la L-arginina y por todas las enzimas de sintasa de oxido nítrico en conjunto durante un día (12). La planta de noni, de la cual están hechos nuestros productos, Kyäni Nitro FX™ y Kyäni Nitro Xtreme™ es particularmente una buena fuente de nitratos y nitritos. .

Hasta 25% de los nitratos circulantes son absorbidos por las glándulas salivares, y los nitratos son concentrados en una cantidad de 10-20 en la saliva (8). Después que los nitratos son ingeridos y absorbidos a través del estomago y el intestino delgado, la concentración salivaría es muy alta (19,20). La bacteria existente en la boca convierte los nitratos a nitritos a través de un conjunto particular de enzimas que no son halladas en células humanas. Cuando la saliva es tragada y entra al ambiente *ácido* del estomago, parte de los nitratos son convertidos a acido nitroso (HNO<sub>2</sub>) que se descompone a la forma de oxido nítrico (6,7). Un bajo nivel de pH (La acides del estomago) y complejos de reducción como el acido ascórbico y polifenoles mejoran esta reacción. La mayoría de los nitritos en la saliva, no son convertidos a Oxido Nítrico, pero son transportados al torrente sanguíneo. De manera interesante, los nitritos circulantes pueden ser absorbidos por células que recubren a los vasos sanguíneos y así entonces son convertidos a oxido nítrico.

### **El Oxido Nítrico en el estomago:**

Se piensa que la alta concentración de oxido nítrico en el estomago puede constituir la primera línea de defensa en contra de patógenos potenciales, debido a que se sabe que el oxido nítrico en altas concentraciones mata bacteria (21). Oxido nítrico gástrico también juega un rol importante en el control de flujo sanguíneo a las células del estomago, así como la producción de mucosa, la cual es muy importante para proteger el recubrimiento de la pared del estomago de daños por el ambiente ácido (22,23).

Pacientes con afecciones serias en las unidades de cuidados intensivos, los cuales están conectados a respiradores no producen mucha saliva, y no tragan mucho de la saliva que producen. Además, son frecuentemente tratados con fuertes antibióticos para prevenir infecciones, así como bloqueadores H<sub>2</sub> o inhibidores de protones los cuales incrementan el nivel de pH en el estomago. Estos pacientes tienen niveles de oxido nítrico en el estomago extremadamente bajos (24,25) y por lo tanto tienen un alto riesgo de desarrollar úlceras estomacales e infecciones por bacteria en el estomago. Un estudio descubrió que el nivel de oxido nítrico puede ser incrementado al suministrar oxido nítrico a través de la sonda de

alimentación; los niveles de nitritos circulantes también aumentan en estos pacientes (24) La ventaja de cualquier estrategia que aumente el óxido nítrico en pacientes con afecciones serias debe ser obvia.

### **Bioactivación de los Nitritos:**

Más allá del proceso simple que ocurre en el estómago al sumar un protón a los nitritos y crear ácido nitroso, existen múltiples vías enzimáticas en el cuerpo que sirven para convertir nitritos sistémicos a óxido nítrico (11,12). Moléculas y enzimas, incluyendo la hemoglobina, mioglobina, neuroglobina, azantina, oxidoreductasa, aldehído oxidasa, anhidrasa carbónica, óxido nítrico endotelial (eNOS) y las enzimas en la mitocondria juegan todas un rol en la activación de nitritos en el cuerpo. Diversas vías tienen diferentes roles en diferentes tejidos, en diferentes momentos, dependiendo de un sin número de factores incluyendo el pH, oxígeno y la concentración de radicales libres de oxígeno. Mientras que el rol importante de la hemoglobina al transportar oxígeno a través del cuerpo ha sido reconocido por largo tiempo, la interacción entre la hemoglobina y el óxido nítrico fue reconocido de manera más reciente. La capacidad de entrelazar oxígeno que tiene la hemoglobina afecta su habilidad de convertir nitritos a óxido nítrico (26-28). Gladwyn y sus colegas demostraron que la Bioactivación de los nitritos (esto es, la conversión a óxido nítrico) está más activa durante periodos de desoxigenación rápida. Esto permite un mecanismo en el que el cuerpo puede producir óxido nítrico con condiciones en la que hay un nivel de oxígeno bajo, dando como resultado en un aumento de dilatación de los vasos sanguíneos, mayor flujo y por lo tanto mayor concentración de oxígeno a tejidos hipóxicos. El autor sugiere que esto puede ser una de los mecanismos utilizados por el cuerpo para incrementar la vasodilatación en tiempos de hipoxia (26). Otra ruta de producción de óxido nítrico ocurre en los glóbulos rojos que usan la enzima de sintasa de óxido nítrico (eNOS) para producir óxido nítrico de la L-arginina. Los pacientes que están anémicos, también tienen el riesgo de sufrir de eventos asociados con un bajo nivel de óxido nítrico, incluyendo la hipertensión. Dada la evidencia de que el óxido nítrico puede ser generado por vegetales de hoja verde y por Kyäni Nitro FX™ y Kyäni Nitro Xtreme™, esto puede proveer una manera nutricional para apoyar la salud óptima de pacientes con anemia.

La Mioglobina es también conocida por ser una parte importante en la Bioactivación de nitritos. En el caso de isquemia en el miocardio, la mioglobina convierte los nitritos a Óxido Nítrico en el músculo del corazón de manera muy similar que en el espacio intravascular. Estudios han demostrado que los nitritos tienen un efecto cardio protector mediado a través de la mioglobina (29). Una molécula similar en el sistema nervioso, llamada neuroglobina, también tiene la habilidad de convertir nitritos a Óxido Nítrico a través del proceso de reducción. Diversas proteínas, incluyendo la azantina oxidasa (30), y otras enzimas mitocondriales (31-35), y las enzimas citocromo P450 (36), también juegan un papel importante en la reducción de nitritos a Óxido Nítrico. Como se ha mencionado, una de las enzimas involucradas en la producción de Óxido Nítrico de la arginina, eNOS, puede también convertir nitritos a Óxido Nítrico bajo las condiciones adecuadas, incluyendo niveles de oxígeno bajos y bajo pH.

### **En resumen:**

Hay múltiples mecanismos a través de los que los nitritos pueden ser convertidos a óxido nítrico y otros óxidos nítricos. La dependencia de producción de óxido nítrico, del óxido nítrico sintasa, es de cierta manera dependiente de los niveles de oxígeno y pH. Sin embargo, las vías enzimáticas involucradas en la reducción de nitritos es altamente dependiente en bajos niveles de oxígeno y pH, situación en la que el óxido nítrico es sintetizado y puede no funcionar de manera óptima.

### **Nitratos, Nitritos y el Sistema Cardiovascular:**

Los primeros reportes de dilatación de arterias coronarias por dosis farmacológicas de nitritos inorgánicos fueron publicados casi 100 años (37). Recientes estudios han descubierto un efecto vasodilatador de menor nivel de nitritos circulantes (38-41) Nitritos orgánicos, derivados de plantas, son mucho más potentes que los nitritos inorgánicos. La conversión preferencial de nitritos a Óxido Nítrico bajo condiciones de hipoxia puede ser de gran importancia para aplicaciones clínicas en el cuidado de pacientes con isquemia en el miocardio (39, 40,42).

Estudios múltiples han demostrado que el incremento de consumo de frutas y verduras proveen un efecto cardio protector (43-46). También ha sido demostrado que el nitrato sódico inorgánico, administrado en cantidades que corresponden a la cantidad presente en una porción de un vegetal rico en nitrato, reduce la presión en la sangre en 4mm Hg (47) y tuvo un efecto comparable en la presión sistólica en un estudio realizado más tarde con un mayor número de participantes (48). En un modelo de presión sanguínea alta y de padecimiento renal inducido por el bloqueo crónico de óxido nítrico, la suplementación de nitritos mejoró la presión en la sangre y una dosis bajas de nitritos administrados de manera oral protegieron al cuerpo en contra de daños al riñón (49).

La administración de nitratos, ya sea inorgánicos o a través de fuentes naturales, ha demostrado tener efectos terapéuticos demostrables en diversos sistemas orgánicos en distintas especies, incluyendo los humanos. Estos incluyen mejores parámetros cardiovasculares en modelos de ratas y ratones con isquemia cardíaca (50-52), disminución de formación de úlcera y mejor secreción de mucosa en un modelo de úlcera gástrica en ratas (53,54), disminución de agregación plaquetaria, disminución de presión arterial, mejoramiento de la función endotelial, disminución del consumo de oxígeno con ejercicio moderado o alto, y una mayor eficiencia de trabajo en estudios humanos (55-62). La administración de nitritos inorgánicos ha mostrado tener un amplio rango de beneficios de salud en estudios con roedores, caninos y humanos (29, 36, 38, 49, 63-75)

En estudios con modelos de sepsis de ratones, o infecciones bacterianas diseminadas, causando baja presión de manera peligrosa o *choque* séptico, la administración de nitritos mejoró la posibilidad de sobrevivencia y redujeron el daño mitocondrial, el daño del tejido por infarto, la hipotermia y el estrés oxidativo (75).

Debido a que el óxido nítrico es un gas, es posible administrarlo a través de su inhalación, y esta manera ha sido la utilizada para tratar infantes con presión sanguínea alta en la circulación pulmonar (76). En estudios animales, los nitritos inhalados también han mejorado la hipertensión en la circulación pulmonar (42).

### **Estudios de Trasplante cardíaco:**

En un modelo de ratas de trasplante cardíaco, la suplementación de tipo oral de nitritos prolongó la sobrevivencia del injerto de 50 días, en animales en una dieta controlada a 120 días en animales que recibieron suplementación de nitritos en el agua que tomaban. Los animales que recibieron una dieta baja en nitritos tuvieron como tiempo de sobrevivencia del aloinjerto, un promedio de 31 días (64).

### **Efecto Antimicrobial:**

La habilidad del Óxido Nítrico para actuar en contra de múltiples patógenos bacterianos ha sido bien establecido (77-79). En un modelo animal de fibrosis cística, los nitritos fueron exitosos para diseminar la infección común causada por la bacteria de *pseudomonas aeruginosa* (80).

La conversión de nitritos a óxido nítrico en orina acidificada puede ser la razón por la que la vitamina C en el jugo del Arándano es un agente exitoso en la prevención y tratamiento de infecciones de vías urinarias (81). En el laboratorio, la combinación de la vitamina C con los nitritos es comparable a los antibióticos (82). Carlsson y sus colegas usaron nitritos y ácido ascórbico en un modelo de laboratorio de vías urinarias, exitosamente eliminando dos diferentes tipos de E Coli, la cual estaba creciendo en la orina (83).

### **Consideraciones nutricionales:**

Debido a que existe amplia cantidad de información de que la administración de nitratos y/o nitritos proveen un beneficio sustancial en diversas situaciones clínicas, además de que muchos estudios epidemiológicos han mostrado similares beneficios por el consumo de dietas ricas en frutas y vegetales,

ha sido especulado que los nitratos pueden ser el ingrediente activo en dietas tales como la Mediterránea (43) o la dieta rica en frutas y vegetales promovida por el Programa Nutricional para frenar la Hipertensión (DASH por sus siglas en ingles) (44).

### **Kyäni Nitro Xtreme™:**

Kyäni Nitro Xtreme™ contiene una mayor concentración de nitratos que la que contiene Kyäni Nitro FX™. De hecho, KyäniNitro Xtreme™ contiene por los menos tres y media veces mas nitratos que Kyäni Nitro FX™. El contenido mayor de nitratos ayudar a producir un efecto más profundo en el cuerpo.

Además,

Kyäni ha incluido cinco ingredientes adicionales en Kyäni Nitro Xtreme™. Estos ingredientes son: la coenzima CoQ10, Niacina, Magnesio, Zinc y Cromo. Cada ingrediente fue incluido para mejorar la producción de oxido nítrico en el cuerpo.

### **CoQ10:**

La coenzima Q10 es un nutriente soluble en grasas presente en virtualmente cada célula del cuerpo pero es frecuentemente escasa a causa de diversos medicamentos incluyendo las estatinas utilizadas para tratar el colesterol elevado (84). Debido a que es vital para la producción de adenosin trifosfato (ATP)(X), el cual es 90% de la energía en el cuerpo, se puede ver que cualquier persona que hace ejercicio con regularidad, necesita producir tanto ATP como sea posible (85). El Adenosin trifosfato es necesario para la función muscular y nerviosa. Con un nivel ATP disminuido usted se sentiría fatigado más rápido. La coenzima CoQ10 ha mostrado reducir la aterosclerosis (endurecimiento de las arterias), padecimiento de angina y la insuficiencia cardiaca congestiva. Por lo tanto la coenzima CoQ10 es de gran beneficio en el tratamiento y prevención de desordenes cardiovasculares (CVD por sus siglas en ingles) (86). Finalmente, la coenzima CoQ10 es benéfica para pacientes con diabetes, disfunción inmune, padecimiento periodontal, cáncer de mama y próstata y aquellas personas con diversas afecciones neurológicas. Hasta Octubre 1 del 2011, existen 354 revisiones en cuanto a los efectos médicos de esta coenzima. El lector que esté interesado en un problema particular, es invitado a realizar una búsqueda en el sitio de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). El noni, basado en nitratos, mostro causar mejoría en la circulación y en llevar la coenzima a las células del cuerpo para que se puedan llevar a cabo las funciones antes mencionadas.

### **Niacina:**

La Niacina juega un papel importante en la liberación de energía de los carbohidratos. También ayuda a descomponer la proteínas y las grasas, en la síntesis de grasas y ciertas hormonas y en la formación de los glóbulos rojos. Los glóbulos rojos contienen oxígeno y oxido nítrico así que al agregar niacina a Kyäni Nitro Xtreme™ se incrementa la posibilidad de que el oxido nítrico estará disponible para ser depositado en el tejido periférico. La niacina también aumenta el flujo sanguíneo a la sangre, llamado "enjuague" a través del incremento de ácido araquidónico y prostaglandinas. Gracias a esto, se logra la vasodilatación por la niacina contenida en Kyäni Nitro Xtreme™ así como de los nitratos y nitritos. Diversos estudios también muestran que la niacina es efectiva en contra de más de un tipo de carcinogénico. Un ejemplo denota que pacientes de cáncer de mama tiene niveles más bajos de lo normal de niacina. Si todo esto no fuera suficiente, la niacina disminuye tanto el colesterol como los triglicéridos en la sangre. Existe evidencia que la niacina puede ayudar a prevenir padecimientos cardiovasculares, específicamente el riesgo de un paro cardíaco; también puede ser un contribuyente en el tratamiento del padecimiento de arteria coronaria. Muchos médicos sugieren que al comenzar una suplementación de niacina, en una etapa temprana de la vida se puede prevenir, o marcadamente retrasar el desarrollo de padecimientos de corazón. De hecho, la FDA (Food and Drug Administration por sus siglas en ingles) ha aprobado un medicamento que tiene como base la niacina por esta indicación. Finalmente, la niacina es uno de los pilares de los nucleósidos, nucleótidos y ácidos nucleicos ARN y AND. En resumen, la niacina puede ayudar a prevenir diversos tipos de cáncer, ayuda a estabilizar el sistema nervioso, asegura la motilidad y absorción de nutrientes en el intestino y ayuda a regular la producción hormonal. (87-90)

**Magnesio:**

Un meta análisis de 20 pruebas al azar sugiere que el magnesio ayuda a mantener la presión sanguínea sistólica y diastólica (92). Además, el magnesio agiliza el metabolismo de la glucosa retrasando o previniendo el aumento de glucosa en la (hiperglicemia/diabetes). Esto no es un fenómeno que se dé en un corto plazo. En un estudio de 15 años, que involucro a 4,637 jóvenes adultos, la ingesta mayor de magnesio estuvo relacionada a una función cardiovascular saludable y la utilización de la glucosa. El magnesio también juega un papel importante en la conversión de carbohidratos, proteína y grasas a energía, en la síntesis de proteínas y en la síntesis de material genético dentro de cada célula. También apoya la relajación y contracción de los músculos si como la transmisión nerviosa. Al parecer, ciertas personas en los Estados Unidos no consume suficiente magnesio o están perdiéndolo a través de la orina en un alto índice debido a que los niveles de plasma son bajos en la mayoría de los adultos (93).

**Zinc:**

El Zinc es un componente que tiene numerosas enzimas que juegan un papel importante en la síntesis de proteínas, en el control de la azúcar en la sangre, en la estimulación de la cicatrización y en mantener la función cerebral en óptimas condiciones. El Zinc es importante para el mantenimiento de una piel saludable, el sistema inmune, nervioso, digestivo y reproductivo, el código genético y para mantener el nivel de vitamina A en la sangre normal. Finalmente el Zinc es necesario para el crecimiento saludable de un feto y en los hombres un agente de ayuda para la salud de la próstata. Los Institutos Nacionales de Salud tienen resumido de manera brillante los beneficios de dietas que contienen Zinc y las consecuencias devastadoras de la deficiencia del mismo (94). Por favor, revise este resumen y podrá ver porque Kyäni ha incorporado Zinc a la formula de Kyäni Nitro Xtreme™.

**Cromo:**

El Segundo problema mas serio que enfrenta la poblacion de hoy en dia es la obesidad( despues de padecimientos cardiovasculares). El cromo ayuda en la absorción de azúcar en la sangre hacia el musculo y otras células y por lo tanto ayuda a mantener niveles nodrmales de azúcar en la sangre. Tambien reduce el riesgo de resistencia a la insulina. Por lo que reduce el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Menor riesgo de diabetes resulta en menos posibilidades de padecimiento cardiovascular, menos problemas de visión(retinopatía), menos problemas de rinon, menos problemas gastrointestinales, menos neuropatía(dolor y perdida de sensibilidad), menos caídas y una mejor oportunidad de ejercitarse, la cual es recomendada por la Asociacion Americana de Diabetes (95). Finalmente el cromo ayuda en el control de peso y apoya el mantenimiento de una masa corporal magra. El valor del cromo en el problema de obesidad que enfrenta el mundo occidental no puede ser de mayor importancia(96).

**En resumen:**

Por esto, existen múltiples estudios en la literatura médica claramente documentando numerosos beneficios de salud de la ingesta de nitratos y nitritos. Kyäni Nitro FX™ y Kyäni Nitro Xtreme™ proveen una fuente lista para tomar de nitratos y nitritos orgánicos en una forma conveniente y fácilmente accesible. Ambos son producidos en instalaciones de fabricación con estándares GMP con concentraciones de nitratos y nitritos altamente reproducibles. Kyäni Nitro Xtreme™, el cual contiene niveles más altos de contenido de noni, esta diseñado para proveer un mayor impacto en la producción de oxido nítrico por un periodo de tiempo más largo y tienen ingredientes adicionales que ayudan a la producción y utilización del oxido nítrico en el cuerpo. Estos incluyen la coenzima CoQ10, magnesio, zinc, cromo y niacina, así como un ingrediente con propiedades diseñado para facilitar la absorción.

Kyäni recomienda que Kyäni Nitro FX™ sea tomado en forma diaria, mientras que el uso de Kyäni Nitro Xtreme™ debe ser reservado para días más exigentes. Kyäni Nitro FX™ tiene un sabor menos fuerte y contiene los beneficios de producción del oxido nítrico. . Kyäni Nitro Xtreme™ tiene un efecto mas rápido con una duración más larga de producción de oxido nítrico. Su sabor es más fuerte. También contiene ingredientes adicionales que ayudan a aumentar la producción de oxido nítrico y mejora la habilidad de

Usar el óxido nítrico. Quienes tienen vidas o circunstancias más exigentes, como los atletas, profesionistas o aun padres muy ocupados podrán beneficiarse usando Kyäni Nitro Xtreme™.

## Referencias:

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-6, 1980.
2. Ignarro IJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:9265-9, 1987.
3. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327:524-6, 1987.
4. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 329:2002-12, 1993.
5. Murad F. Shattuck Lecture. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N Eng J Med* 355: 2003-11, 2006.
6. Lundberg JO, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Intra-gastric nitric oxide production in humans: Measurements in expelled air. *Gut* 35:1543-6, 1994.
7. Benjamin N, O'Driscoll F, Dougall H, Duncan C, Smith L, Golden M, McKenzie H. Stomach NO synthesis. *Nature* 368:502, 1994.
8. Spiegelhalder B, Eisenbrand G, Preussman R. Influence of dietary nitrate on nitrite content of human saliva: Possible relevance to in vivo formation of N-Nitroso compounds. *Food Cosmet Toxicol* 14:545-8, 1976.
9. Zweier FL, Li H, Samouilov A, Liu X. Mechanisms of nitrate reduction to nitric oxide in the heart and vessel wall. *Nitric Oxide* 22:83-90, 2010.
10. Bian K, Doursout MF, Murad F. Vascular system: Role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 10:302-10, 2008.
11. Van Faassen EE, Bahrami S, Feelisch M, et al. Nitrite as regulator of hypoxic signaling in mammalian physiology. *Med Res Rev* 29:683-741, 2009.
12. Lundberg JO, Gladwin MT, Ahluwalia A et al. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. *Nat Chem Biol* 5:865-9, 2009.
13. Alonso D, Radomski MW. Nitric oxide, platelet function, myocardial infarction and reperfusion therapies. *Heart Fail Rev* 8:47-54, 2003.
14. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 84:731-65, 2004.
15. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol* 2:907-16, 2007.
16. Moncada S, Erusalimsky JD. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:214-20, 2002.
17. Calabrese V, Mancuso C, Calvani M et al. Nitric oxide in the central nervous system: Neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 8:766-75, 2007.
18. Miclescu A, Gordh T. Nitric oxide and pain: "Something old, something new." *Acta Anaesthesiol Scand* 53:1107-20, 2009.
19. Lundberg JO, Govoni M. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 37:395-400, 2004.
20. Govoni M, Jansson EA, Weitzberg E, Lundberg JO. The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash. *Nitric Oxide* 19:333-7, 2008.
21. Fang FC. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: Concepts and controversies. *Nat Rev Microbiol* 2:820-32, 2004.
22. Bjorne HH, Petersson J, Phillipson M, et al. Nitrite in saliva increases gastric mucosal blood flow and mucus thickness. *J Clin Invest* 113:106-14, 2004.
23. Petersson J, Phillipson M, Jansson EA, et al. Dietary nitrate increases gastric mucosal blood flow and mucosal defense. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 292:G718-24, 2007.
24. Bjorne H, Govoni M, Tornberg DC, Lundberg JO, Weitzberg E. Intra-gastric nitric oxide is abolished in intubated patients and restored by nitrite. *Crit Care Med* 33:1722-7, 2005.
25. Bolvin MA, Flack CA, Kennedy JC, Iwamoto GK. Etiology of decreased gastric nitric oxide in the critically ill. *J Invest Med* 54: 484-9, 2006.
26. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin

- vasodilates the human circulation. *Nat Med* 9:19-505, 2003. Nitro\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL 9
27. Nagababu E, Ramasamy S, Abernethy Dr, Rifkind JM. Active nitric oxide produced in the red cell under hypoxic conditions by deoxyhemoglobin-mediated nitrite reduction. *J Biol Chem* 278:46349-56, 2003.
  28. Huang Z, Shiva S, Kim-Shapiro DB et al. Enzymatic function of hemoglobin as a nitrite reductase that produces NO under allosteric control. *J Clin Invest* 115:2099-107, 2005.
  29. Hendgen-Cotta UB, Merx MW, Shiva S, et al. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Proc Nat Acad Sci USA* 105:10256-61, 2008.
  30. Godber BL, Doel JJ, Spkota GP, Blake DR, et al. Reduction of nitrite to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidoreductase. *J Biol Chem* 275:7757-63, 2000.
  31. Kozlov AV, Staniek K, Nohl H. Nitrite reductase activity is a novel function of mammalian mitochondria. *FEBS Lett* 454:127-30, 1999.
  32. Castello PR, David PS, McClure T, Crook Z, Poyton R. Mitochondrial cytochrome oxidase produces nitric oxide under hypoxic conditions: Implications for oxygen sensing and hypoxic signaling in eukaryotes. *Cell Metab* 3:277-87, 2006.
  33. Nohl H, Staniek K, Sobhian B, et al. Mitochondria recycle nitrite back to the bioregulator nitric monoxide. *Acta Biochim Pol* 47:913-21, 2000.
  34. Li H, Cul H, Kundu TK, Alzawahra w, Zweler JL. Nitric oxide production from nitrite occurs primarily in tissues not in the blood: Critical role of xanthine oxidase and aldehyde oxidase. *J Biol Chem* 283:17855-63, 2008.
  35. Golwala NH, Hodenette C, Murthy SN, Nossaman BD, Kadowitz PH. Vascular responses to nitrite are mediated by xanthine oxidoreductase and mitochondrial aldehyde dehydrogenase in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 87:1095-101, 2009.
  36. Kozlov AV, Dietrich B, Nohl H. Various intracellular compartments cooperate in the release of nitric oxide from glycerol trinitrate in liver. *Br. J Pharmacol* 139:989-97, 2003.
  37. Butler AR, Reelisch M. Therapeutic uses of inorganic nitrite and nitrate: From the past to the future. *Circulation* 117:2151-9, 2008.
  38. Mack AK, McGowan VR, Tremonti CK, et al. Sodium nitrite promotes regional blood flow in patients with sickle cell disease: A phase I/II study. *Br J Haematol* 142:971-8, 2008.
  39. Ingram TI, Pinder AG, Bailey DM, et al. Low-Dose sodium nitrite vasodilates hypoxic human pulmonary vasculature by a means that is not dependent on a simultaneous elevation in plasma nitrite. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298:H331-9, 2010.
  40. Maher AR, Milsom AB, Gunaruwan P, et al. Hypoxic modulation of exogenous nitrite-induced vasodilation in humans. *Circulation* 117:670-7, 2008.
  41. Dejam A, Hunter CJ, Tremonti C, et al. Nitrite infusion in humans and nonhuman primates: Endocrine effects, pharmacokinetics, and tolerance formation. *Circulation* 116:1821-31, 2007.
  42. Hunter CJ, Dejam A, Blood AB, et al. Inhaled nebulized nitrite is a hypoxia-sensitive NOdependent selective pulmonary vasodilator. *Nat Med* 10:1122-7, 2004.
  43. Willett WC. Diet and health: What should we eat? *Science* 264:532-7, 1994.
  44. Liese Ad, Nichols M, Sun X, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Adherence to the DASH Diet is inversely associated with incidence of type 2 diabetes: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 32:1434-6, 2009.
  45. Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 134:1106-14, 2001.
  46. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 282:1233-9, 1999.
  47. Larsen FJ, Ekblom B, Sahlin K, Lundberg JO, Weitzberg E. Effects of dietary nitrate on blood pressure in healthy volunteers. *N Eng J Med* 355:2792-3, 2006.
  48. Larsen FJ, Weitzberg E, Lundberg JO, Ekblom B. Dietary nitrate reduces maximal oxygen consumption while maintaining work performance in maximal exercise. *Free Radic Biol Med* 48:342-7, 2010.
  49. Kanematsu Y, Yamaguchi K, Ohnishi H, et al. Dietary doses of nitrate restore circulating nitric oxide level and improve renal injury in L-NAME-induced hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 295:F1457-62, 2008.

50. Bryan NS, Calvert JW, Elrod JW, et al. Dietary nitrite supplementation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:19144-9, 2007. Nitro\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL 10
51. Jansson EA, Huang L, Malkey R, et al. A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis. *Nat Chem Biol* 4:411-7, 2008.
52. Petersson J, Carlstrom M, Schreiber O, et al. Gastroprotective and blood pressure lowering effects of dietary nitrate are abolished by an antiseptic mouthwash. *Free Radic Biol Med* 46:1068-75, 2009.
53. Myoshi M, Kasahara E, Park AM, et al. Dietary nitrate inhibits stress-induced gastric mucosal injury in the rat. *Free Radic Res* 37:85-90, 2003.
54. Jansson EA, Petersson J, Reinders C, et al. Protection from nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers by dietary nitrate. *Free Radic Biol Med* 42:108, 2007.
55. Webb AJ, Patel N, Loukogeorgakis S, et al. Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. *Hypertension* 51:784-90, 2008.
56. Larsen FJ, Ekblom B, Sahlin K, Lundberg JO, Weitzberg E. Effects of dietary nitrate on blood pressure in healthy volunteers. *N Engl J Med* 355:2792-3, 2006.
57. Richardson G, Hicks SI, O'Byrne S, et al. The ingestion of inorganic nitrate increases gastric S-nitrosothiol levels and inhibits platelet function in humans. *Nitric Oxide* 7:24-9, 2002.
58. Kapil V, Milsom AB, Okorie M, et al. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. *Hypertension* 56:274-81, 2010.
59. Larsen JF, Weitzberg E, Lundberg JO, Ekblom B. Effects of dietary nitrate on oxygen cost during exercise. *Acta Physiol (Oxf)* 191:59-66, 2007.
60. Vanhatalo A, Baily SJ, Blackwell JR, et al. Acute and chronic effects of dietary nitrate supplementation on blood pressure and the physiological responses to moderate-intensity and incremental exercise. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol* 299:R1121-31, 2010.
61. Bailey SJ, Fulford J, Vanhatalo A, et al. Dietary nitrate supplementation enhances muscle contractile efficiency during knee-extensor exercise in humans. *J Appl Physiol* 109:135-48, 2010.
62. Sobko T, Marcus C, Govoni M. Dietary nitrate in Japanese traditional foods lowers diastolic blood pressure in healthy volunteers. *Nitric Oxide* 22:136-40, 2010.
63. Jung KH, Chu K, Ko SY, et al. Early intravenous infusion of sodium nitrite protects brain against in vivo ischemia-reperfusion injury. *Stroke* 37:2744-50, 2006.
64. Zhan J, Nakao A, Sugimoto R, et al. Orally administered nitrite attenuates cardiac allograft rejection in rats. *Surgery* 146:155-65, 2009.
65. Webb A, Bond R, McLean P, et al. Reduction of nitrite to nitric oxide during ischemia protects against myocardial ischemia-reperfusion damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:13683-8, 2004.
66. Duranski MR, Greer JJ, Dejam A, et al. Cytoprotective effects of nitrite during in vivo ischemiareperfusion of the heart and liver. *J Clin Invest* 115:1232-40, 2005.
67. Shiva S, Sack MN, Greer JJ, et al. Nitrite augments tolerance to ischemia/reperfusion injury via the modulation of mitochondrial electron transfer. *J Exp Med* 204:2089-102, 2007.
68. Ryan NS, Calvert JW, Elrod JW, et al. Dietary nitrite supplementation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:19144-9, 2007.
69. Gonzalez FM, Shiva S, Vincent PS, et al. Nitrite anion provides potent cytoprotective and antiapoptotic effects as adjunctive therapy to reperfusion for acute myocardial infarction. *Circulation* 117:2986-94, 2008.
70. Dezfulian C, Shiva S, Alekseyenko A, et al. Nitrite therapy after cardiac arrest reduces reactive oxygen species generation, improves cardiac and neurological function, and enhances survival via reversible inhibition of mitochondrial complex I. *Circulation* 120:897-905, 2009.
71. Kumar D, Branch BG, Pattillo CB, et al. Chronic sodium nitrite therapy augments ischemia-induced angiogenesis and arteriogenesis. *Proc Nat Acad Sci USA* 105:7540-5, 2008.
72. Raat NJ, Noguchi Ac, Liu VB, et al. Dietary nitrate and nitrite modulate blood and organ nitrite and the cellular ischemic stress response. *Free Radic Biol Med* 47:510-7, 2009.
73. ripatara P, Patel NS, Webb A, et al. Nitrite-derived nitric oxide protects the rat kidney against ischemia/reperfusion injury in vivo: Role for xanthine oxidoreductase. *J Am Soc Nephrol*

- 18:570-80, 2007. Nitro\_Science\_White\_Paper-2.12-EN-ALL11
74. Milsom Ab, Patel NS, Mazzon E, et al. Role for endothelial nitric oxide synthase in nitrite-induced protection against renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Nitric Oxide* 22:141-8, 2010.
  75. Cauwels A, Buys ES, Thoonen R, et al. Nitrite protects against morbidity and mortality associated with TNF- or LPS-induced shock in a soluble guanylate cyclase-dependent manner. *J Exp Med* 206:2915-24, 2009.
  76. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 340:819-20, 1992.
  77. Lundberg JO, Weitzberg E, Cole JA, Benjamin N. Nitrate, bacteria and human health. *Nat Rev Microbiol* 2:593-602, 2004.
  78. Dykhuizen RS, Fraser A, McKenzie H, et al. *Helicobacter pylori* is killed by nitrite under acidic conditions. *Gut* 42:234-7, 1998.
  79. Dykhuizen RS, Frazer, Duncan C, et al. Antimicrobial effect of acidified nitrite on gut pathogens: Importance of dietary nitrate in host defense. *Antimicrob Agents Chemother* 40:1422-25, 1996.
  80. Yoon SS, Coakley R, Lau GW, et al. Anaerobic killing of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* by acidified nitrate derivatives under cystic fibrosis airway conditions. *J Clin Invest* 116:436-46, 2006.
  81. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* CD001321, 2008.
  82. Carlsson S, Govoni M, Wiklund NP, Weitzberg E, Lundberg JO. In vitro evaluation of a new treatment for urinary tract infections caused by nitrate-reducing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3713-8, 2003.
  83. Carlsson S, Weitzberg E, Wiklund P, Lundberg JO. Intravesical nitric oxide delivery for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 49:2352-5, 2005.
  84. Folkers K, Langsjoen P, Willis R, Richardson P, Xia LJ, Ye CQ, Tamagawa H. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Nov; 87(22): 8931-4.
  85. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr*. 2001; 20: 591-8.
  86. Thomas SR, Witting PK, Stocker R. A role for reduced coenzyme Q in atherosclerosis? *Biofactors*. 1999; 9: 207-24
  87. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. The mechanism and mitigation of niacin-induced flushing *Int J Clin Pract*. 2009; 63: 1369–1377.
  88. Jacobson EL. Niacin deficiency and cancer in women. *J Am Coll Nutr* August 1993; 12: 412-416.
  89. Crouse JR 3rd. New developments in the use of niacin for treatment of hyperlipidemia: new considerations in the use of an old drug. *Coron Artery Dis*. 1996; 7: 321-6.
  90. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, Weissman NJ, Turco M. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009; 361(22): 2113-22.
  91. [http://www.niaspan.com/?s\\_mcid=google-niaspan-branded](http://www.niaspan.com/?s_mcid=google-niaspan-branded) (accessed 10/3/2011).
  92. Jee SH, Miller ER, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *American Journal of Hypertension* 2002; 15: 691-696.
  93. <http://www.magnesiumdirect.com/whymag.aspx> (accessed 10/01/2011)
  94. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/> (accessed 10/3/2011)
  95. <http://www.diabetes.org/food-and-fitness/fitness/> (accessed 10/3/2011).
  96. Cefalu WT, Hu FB. Role of Chromium in Human Health and in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2741-2751.

## PREGUNTAS MÉDICAS

Te presentamos un material sumamente importante sobre uso de los productos de Kyäni, de la mano de Doctores expertos en la Materia, recomendaciones, sugerencias y comentarios, que enriquecerán tu desenvolvimiento con el maravilloso Triangulo de la Salud de Kyäni.

### Vídeo

<https://globalimpactteam.com/modulobienestar/preguntas-medicas/>



Suscríbese a  Globalimpactteam

[www.globalimpactteam.com](http://www.globalimpactteam.com)



La escuela de negocios de la nueva economía