



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Efectos de la ingesta de lácteos enriquecidos de forma natural con selenio y omega-3 en una muestra de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico: un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo

Effects of the intake of dairy products naturally enriched with selenium and omega-3 polyunsaturated fatty acids in a sample of postmenopausal women with metabolic syndrome: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial

María Reyes Pérez Fernández¹, Ismael Martínez Ledo², José María Failde Garrido³, Sabela Varela Rodríguez¹, Natalia Calvo Ayuso¹ y Alberto José del Álamo Alonso⁴

¹Escuela Universitaria de Enfermería de Ourense. Servicio Gallego de Salud. Universidad de Vigo. Vigo. ²Departamento de Investigación y Desarrollo. Cooperativas Lácteos Unidas. Ames, A Coruña. ³Facultad de Educación y Trabajo Social. Universidad de Vigo. Ourense. ⁴Servicio de Atención Primaria Novoa Santos. Área Sanitaria de Ourense, Verín e O Barco de Valdeorras. Servicio Gallego de Salud. Ourense

Resumen

Introducción: el síndrome metabólico de las mujeres posmenopáusicas puede mejorar con una alimentación saludable.

Objetivos: evaluar si una intervención alimentaria con productos lácteos enriquecidos en selenio y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 aumenta los niveles de selenio y mejora los factores de riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

Material y métodos: ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y controlado, realizado en atención primaria. Captación: abril 2018, 46 mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico consumidoras habituales de lácteos. Aleatorización: 23 en el grupo de control y 23 en el grupo experimental. Intervención: consumo durante 3 meses de lácteos enriquecidos naturalmente con selenio y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (leche, yogur y queso fresco). Controles: consumo de lácteos convencionales. Variable principal: selenio en plasma; secundarias: criterios del síndrome metabólico. Número de registro 2018/256, Comité de Ética Galicia.

Resultados: finalizaron 23 mujeres en el grupo de control y 21 en el grupo de intervención. Aumentó el selenio en el grupo de intervención (7,2 µg/L, IC del 95 %: 3,7/10,8) frente al grupo de control (-4,5 µg/L, IC del 95 %: -8/-1) ($p < 0,001$) y disminuyó el colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (-2,3 mg/dl, IC del 95 %: -5,6/1) respecto al grupo de control (1,9 mg/dl, IC del 95 %: -0,7/4,5) ($p = 0,043$). Las mujeres del grupo experimental mejoraron respecto a su medición basal en perímetro de cintura ($p = 0,010$), índice de masa corporal ($p = 0,047$) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad ($p < 0,001$).

Conclusiones: una intervención con lácteos enriquecidos naturalmente con selenio y omega-3 en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico puede mejorar los niveles de selenio en plasma y de colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad.

Abstract

Introduction: metabolic syndrome in postmenopausal women can improve with a healthy diet.

Objectives: to evaluate whether a dietary intervention with dairy products naturally enriched with selenium and omega-3 polyunsaturated fatty acids increases selenium plasma levels and improves cardiovascular risk factors in postmenopausal women with metabolic syndrome.

Material and methods: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial carried out in GP surgeries. Recruitment: April 2018, 46 postmenopausal women with metabolic syndrome who were frequent dairy consumers. Randomization: 23 in control group and 23 in experimental group. Intervention: consumption of dairy products naturally enriched with selenium and omega-3 polyunsaturated fatty acids (milk, yogurt, fresh cheese) for three months. Controls took conventional dairy. Primary endpoint: plasma selenium levels; secondary endpoints: metabolic syndrome criteria. Registration number 2018/256, Galicia Ethics Committee.

Results: in all, 23 women in the control group and 21 in the intervention group completed the trial. Selenium increased in the intervention group (7.2 µg/L, 95 % CI, 3.7/10.8) compared to the control group (-4.5 µg/L, 95 % CI, -8/-1) ($p < 0.001$) and very low-density lipoprotein cholesterol decreased (-2.3 mg/dL, 95 % CI, -5.6/1) compared to the control group (1.9 mg/dL, 95 % CI, -0.7/4.5) ($p = 0.043$). Waist circumference ($p = 0.010$), body mass index ($p = 0.047$) and high-density lipoprotein cholesterol ($p < 0.001$) in the experimental group improved in comparison to baseline measurements.

Conclusions: an intervention with dairy products naturally enriched with selenium and omega-3 in a sample of postmenopausal women with metabolic syndrome can improve plasma selenium levels and very low-density lipoprotein cholesterol.

Palabras clave:

Ácidos grasos insaturados. Mujeres. Postmenopausia. Productos lácteos. Selenio. Síndrome metabólico.

Keywords:

Dairy products. Metabolic syndrome. Postmenopause. Selenium. Unsaturated fatty acids. Women.

Recibido: 14/03/2021 • Aceptado: 21/06/2021

Estudio realizado con fondos del Proyecto METASIN (código IDI-20150574), enmarcado en el Programa Estratégico de Consorcios de Investigación Empresarial Nacional (CIEN), Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, los análisis estadísticos, la interpretación de los resultados o el desarrollo y envío del manuscrito. el Programa Estratégico de Consorcios de Investigación.

Pérez Fernández MR, Martínez Ledo I, Failde Garrido JM, Varela Rodríguez S, Calvo Ayuso N, del Álamo Alonso AJ. Efectos de la ingesta de lácteos enriquecidos de forma natural con selenio y omega-3 en una muestra de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico: un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo. *Nutr Hosp* 2021;38(5):983-992

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03613>

Correspondencia:

María Reyes Pérez Fernández. Escuela Universitaria de Enfermería de Ourense. Servicio Gallego de Salud. Universidad de Vigo. Universidad de Vigo. C/ Ramón Puga 52-54. 32005 Ourense
e-mail: María.Reyes.Perez.Fernandez@sergas.es

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM), que afecta aproximadamente al 30 % de la población femenina mayor de 50 años y que en la posmenopausia se asocia con un aumento destacado del riesgo cardiovascular (1), se ha definido como un grupo de factores de riesgo cardiometabólico y comorbilidades que transmiten una alta probabilidad de enfermedad cardiovascular y diabetes de tipo 2 (2). Entre las medidas a llevar a cabo para combatir este síndrome está sin duda realizar una alimentación más saludable. Se ha estudiado que una mayor cantidad circulante de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI ω -3) está inversamente asociada al riesgo de desarrollar el SM (3), y por esta causa, desde hace unos años se está recomendando mejorar la proporción de AGPI dentro del consumo diario de grasas (4).

Por otra parte, el síndrome metabólico se ha asociado con la obesidad (5) y esta se ha relacionado con un aumento del estrés oxidativo y un estado proinflamatorio que aumenta los requerimientos de antioxidantes, entre ellos el selenio (6). La ingesta diaria recomendada de este microelemento en adultos está regulada en la Unión Europea por el Reglamento 1169/2011, que establece en su ANEXO XIII la cantidad de 55 μ g diarios (7); no obstante, esta cifra no asegura que se cumplan los estándares mínimos entre las diferentes poblaciones. Es de destacar la opinión de los expertos (8), que eleva esta recomendación para adultos hasta 70 μ g/día, aunque este valor también se ha considerado conservador e insuficiente (9). En España se han realizado pocos estudios sobre los niveles poblacionales de selenio y se ha considerado que el 25 % de la población no alcanzan el valor recomendado (10). Por este motivo se puede considerar beneficioso el consumo de alimentos que contengan una cantidad significativa de este esencial oligoelemento.

Por los argumentos anteriormente mencionados, el objetivo del presente estudio fue evaluar si el consumo de productos lácteos, enriquecidos de forma natural con AGPI ω -3 y selenio (11), aumenta los niveles en plasma del mismo y consigue mejorar los factores de riesgo cardiovascular en una muestra de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO, ÁMBITO Y PACIENTES

El estudio se ha diseñado como un ensayo clínico aleatorizado (ECA), triple ciego y controlado por placebo. La investigación se ha realizado en el ámbito de la atención primaria, en tres centros de salud urbanos. Las mujeres participantes fueron captadas por el personal médico de dichos centros durante los meses de abril, mayo y junio de 2018, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Una vez firmado el consentimiento informado, en el mes de julio todas las mujeres se sometieron a diferentes mediciones.

Como criterios de inclusión se contemplaron: mujeres posmenopáusicas (con más de 12 meses de amenorrea espontánea) de edades comprendidas entre los 50 y 65 años de edad,

con capacidad de decidir, que tomaran habitualmente lácteos y estuviesen diagnosticadas de síndrome metabólico, según la definición de este síndrome (12), que requiere cumplir al menos tres de los cinco criterios siguientes: 1) Perímetro de cintura \geq 88 cm. 2) Glucemia \geq 100 mg/dl o recibir fármacos antidiabéticos. 3) Presión arterial sistólica (PAS) \geq 130 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) $>$ 85 mmHg o recibir fármacos antihipertensivos. 4) Trigliceridemia \geq 150 mg/dl. 5) c-HDL en suero $<$ 50 mg/dl. Los criterios de exclusión fueron tener antecedentes de enfermedad cardiovascular y/o trombosis, y un diagnóstico establecido o sospecha clínica de insuficiencia renal o hepática, infecciones crónicas, enfermedades hemáticas, enfermedad tiroidea o diabetes de tipo I. También se excluyeron las mujeres en tratamiento con estatinas y/o terapia hormonal sustitutoria, las que consumían suplementos alimenticios del tipo de los AGPI ω -3, las intolerantes y/o alérgicas a la lactosa y/o a las proteínas de vaca, las que tuviesen una enfermedad o situación psíquica que desaconsejase su participación o imposibilitase el desplazarse de forma autónoma, las que en el último año hubiesen participado en otro ensayo clínico con medicamentos o en otros estudios experimentales, y por último las mujeres que no firmasen el consentimiento informado.

INTERVENCIÓN

Las mujeres del estudio, además de ser instruidas para mantener su dieta habitual, recibieron en su domicilio en la primera semana de septiembre de 2018, y luego cada 15 días y durante tres meses, un lote de productos lácteos compuesto de leche, yogures y queso fresco. Así mismo se adjuntaba un folleto informativo con instrucciones para consumir estos alimentos dentro de las pautas dietéticas recomendadas (8): una ración diaria de 200 ml de leche en el desayuno, 1 yogur diario en el almuerzo o la cena y 250 g de queso fresco repartido en dos o tres veces a la semana. Las mujeres del grupo de control recibieron productos lácteos elaborados con leche entera convencional (queso y yogur) y semidesnatada (leche), mientras que las mujeres del grupo intervención recibieron productos lácteos elaborados con la leche a estudio, rica en selenio y en AGPI ω -3, entera (queso y yogur) y semidesnatada (leche). Un miembro del equipo investigador se encargó de monitorizar el seguimiento, llamando por teléfono una vez a la semana a las participantes.

Finalizado el periodo de intervención de 3 meses se repitieron las determinaciones iniciales.

La leche a estudio, marca Única, comercializada desde el año 2009, nació como resultado de la colaboración de la empresa Feiraco con la Universidad de Santiago de Compostela en el desarrollo de un proyecto financiado por el gobierno autonómico gallego (13). El objetivo de dicho proyecto era conseguir un nuevo tipo de leche que tuviese una composición más saludable. Para ello, los investigadores alimentaron al ganado con raciones equilibradas que incluyeran una cantidad significativa de semillas de lino, que constituyen una fuente de AGPI ω -3, y con levadura selenizada, como fuente de selenio orgánico. De este modo, el

producto final, la leche, estaba enriquecida de forma natural con selenio y AGPI ω -3 (11). Con el aporte diario de productos lácteos Única, las mujeres del grupo experimental suplementaban la dieta con una media de 52,4 μ g/día de selenio, 39,6 μ g/día por encima de la media que las mujeres del grupo de control; 500,5 mg de AGPI ω -3, 393,8 mg más que los controles, y 15,5 g de grasas saturadas, -3,2 g por debajo de los controles. La composición de ambas leches puede observarse en la tabla I.

RESULTADOS Y CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

La variable a valorar primaria fue el nivel de selenio en plasma; como variable de valoración secundaria se consideró la mejora de los criterios del síndrome metabólico. Por tanto, el tamaño de la muestra se calculó esperando encontrar diferencias positivas de selenio en plasma y, asumiendo que estas diferencias fuesen de en torno al 50 % entre el grupo control y el grupo experimental, se incluyeron 20 sujetos en cada grupo para un nivel de confianza del 95 %, con una potencia del 83 % para detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Debido a los posibles abandonos o pérdidas durante el seguimiento, finalmente se incluyeron 23 pacientes por grupo.

ALEATORIZACIÓN, ASIGNACIÓN Y ENMASCARAMIENTO

Una vez finalizadas las mediciones basales de todas las mujeres, la muestra se dividió de forma aleatoria en dos grupos paralelos: grupo de control y grupo de intervención. Para la asignación aleatoria de los sujetos a cada uno de los dos grupos se utilizó una secuencia generada por un software específico manejado por un técnico ajeno al estudio. El proceso de enmascaramiento fue de

triple ciego, es decir, ni las mujeres participantes, ni el personal investigador (incluyendo el encargado de entregar los productos y el que realiza e interpreta las mediciones), ni el analista supieron en ningún momento a qué grupo pertenecían las pacientes.

Todos los productos del estudio (lácteos Única y lácteos convencionales) mantuvieron un formato y etiquetado similar. El enmascaramiento finalizó en el momento en que se realizó la última interpretación de los datos del último sujeto incluido y antes de iniciar el análisis estadístico.

MEDICIONES

A todas las pacientes se les tomó basalmente información relacionada con aspectos sociodemográficos y del estilo de vida. Las variables antropométricas se midieron en dos ocasiones con los mismos sistemas de medición y por el mismo personal. Se estudiaron: talla en cm (estadiómetro SECA 217), peso (kg) y porcentaje de grasa corporal (Tanita SC-240MA), siguiéndose el protocolo establecido para las mediciones por bioimpedancia (14); el índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso en kg dividido por la altura en metros al cuadrado (kg/m^2). El perímetro de la cintura se midió con cinta antropométrica en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca en espiración. Se recogieron también parámetros hemodinámicos, PAS, PAD y frecuencia cardíaca (FC), con el tensiómetro Omrom M-2, siguiendo las recomendaciones del protocolo internacional (15).

A todas las mujeres se les tomaron muestras de sangre en el laboratorio del hospital de referencia tras 12 horas de ayuno. Se estudiaron: c total (mg/dl), c-LDL (mg/dl), c-HDL (mg/dl), colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), glucosa (mg/dl), insulina ($\mu\text{U}/\text{ml}$), evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR), nivel de selenio en plasma ($\mu\text{g}/\text{L}$) y AGPI ω -3 (mg).

Tabla I. Composición de los lácteos del estudio y sus diferencias para una ración/día de 200 ml de leche, 125 g de yogur y 71 g de queso fresco

Composición de lácteos	Lácteos a estudio	Lácteos convencionales	Diferencia entre ambos
Grasas totales (g)	26,7	26,7	0
Grasas saturadas (g)	15,5	18,7	-3,2
Grasas insaturadas (g)	11,2	8	3,2
Grasas monoinsaturadas (g)	8,8	6,3	2,5
Grasas poliinsaturadas (mg)	2080,7	1253,7	826,9
Omega-3 (mg) CDR: 2 g de ALA	500,5	106,1	393,8
Selenio (μg)	52,4	12,7	39,6

CDR: cantidad diaria recomendada; ALA: ácido alfa-linolénico; g: gramos; mg: miligramos; μg : microgramos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron análisis descriptivos (expresando las variables continuas en forma de media e intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) y desviación estándar (DS), y las cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes; como test de comparaciones se usó la *t* de Student para muestras independientes y apareadas. Para las variables que no seguían una distribución normal (test de Shapiro-Wilks) se usaron los test no paramétricos de la U de Mann-Whitney y de Wilcoxon. Se realizó el test ANOVA de medidas repetidas de dos factores para evaluar la interacción entre el tiempo de la intervención (pre y postintervención) y el tipo de intervención (control frente a experimental). Se realizaron análisis por intención de tratar para mantener las ventajas de la aleatorización respecto a las variables, conocidas o no, que pudiesen influir en los resultados, y análisis por protocolo. Las pérdidas del estudio se analizaron separadamente.

Para el análisis de la información se elaboró una base de datos con el programa Data-entry 4.0, que fue analizada con el programa informático SPSS 19.0.

ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos del estudio se han llevado a cabo con arreglo a las estipulaciones de la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de Galicia (Nº de registro 2018/256).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASEALES DE LAS PARTICIPANTES

De las 688 mujeres diagnosticadas de SM en los tres centros de salud participantes, 558 (81,5 %) no cumplían los criterios de inclusión, 22 (3,2 %) no pudieron ser contactadas y 62 (9 %) no aceptaron participar. Por último, fueron 46 las mujeres que iniciaron el estudio, finalizándolo 44 (tasa de abandono del 4,3 %), 23 en el grupo control y 21 en el grupo experimental. Los 2 casos perdidos en el grupo experimental no quisieron continuar el estudio una vez finalizada la toma de los datos basales. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo del estudio según CONSORT.

En la tabla II se pueden observar las características epidemiológicas de ambos grupos antes de iniciar la intervención, así como su homogeneidad, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres de ambos brazos, excepto para la variable de presión arterial sistólica.

RESULTADO PRIMARIO

Al analizar la variable primaria del estudio, el nivel de selenio en plasma, hemos observado que este ha aumentado de forma

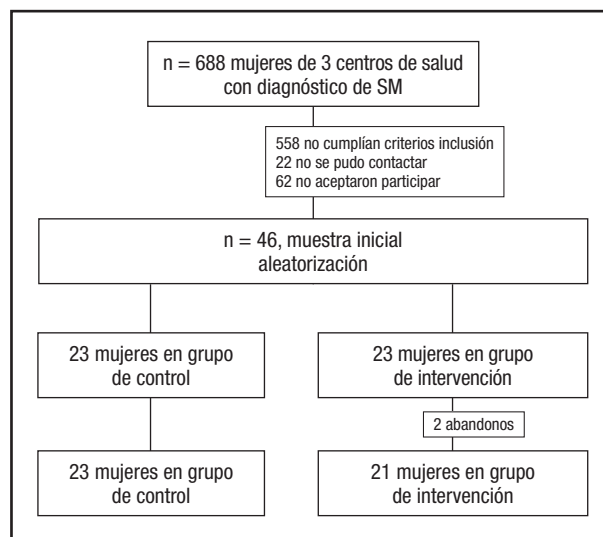


Figura 1.

Diagrama de flujo del estudio según CONSORT.

significativa en el grupo experimental, pasando de 99,8 µg/L (IC 95 %: 93,6/106,1) a 107,5 µg/L (IC 95 %: 102/113) ($p \leq 0,001$). En los controles se observa así mismo una reducción también significativa, pasando de 103,1 µg/L (IC 95 %: 98,2/108,1) a 98,6 µg/L (IC 95 %: 93,5/103,7) ($p = 0,014$). Del mismo modo, al comparar la diferencia de medias de selenio en plasma entre los controles (-4,5 µg/L; IC 95 %: -8/-1) y el grupo experimental (7,2; IC 95 %: 3,7/10,8), la diferencia también resulta significativa ($p \leq 0,001$) (Tablas III y IV).

RESULTADOS SECUNDARIOS

Niveles de AGPI ω -3

Ambos grupos aumentaron sus niveles de AGPI ω -3 de forma significativa; el grupo de control pasó de 5,7 mg (IC 95 %: 4,8/6,5) a 8,2 mg (IC 95 %: 7,3/9,1) ($p = 0,001$) y el grupo experimental de 5 mg (IC 95 %: 4,4/5,7) a 8,3 mg (IC 95 %: 7,4/9,1) ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos una vez finalizada la intervención (Tablas III y IV).

Variables antropométricas

Respecto a la grasa corporal, en las mujeres del grupo experimental no se observaron cambios después de la intervención; sin embargo, sí ha disminuido el perímetro de la cintura, siendo antes de 109 cm (IC 95 %: 102/115,9) y después de 106,1 cm (IC 95 %: 100,1/112,2) ($p = 0,010$). Del mismo modo, también se ha reducido de forma significativa el IMC, presentando antes 34,3 m/kg² (IC 95 %: 31,1/37,5) y después 33,4 m/kg² (IC 95 %: 30,7/36,1) ($p = 0,047$). Por otra parte, las mujeres del grupo de

Tabla II. Comparación de las características sociodemográficas y epidemiológicas basales (T0) de ambos grupos con su valor p

Variables	Grupo de control T0 (n = 23) media e IC 95 %	Grupo de intervención T0 (n = 23) media e IC 95 %	Valor p
<i>Convivencia, n (%)</i>			
Sola	4 (17,4%)	5 (21,7%)	0,500
Pareja/familia	19 (82,6%)	18 (78,3%)	
<i>Ocupación, n (%)</i>			
Activa	10 (43,5%)	10 (43,5%)	0,617
No activa	13 (56,5%)	13 (56,5%)	
<i>Nivel de estudios, n (%)</i>			
No universitarios	20 (87%)	19 (82,6%)	0,500
Universitarios	3 (13%)	4 (17,4%)	
<i>Criterios de SM n (%)</i>			
C-cintura	23 (100%)	23 (100%)	1
C-presión arterial	22 (95,7%)	20 (87%)	0,304
C-HDL	11 (47,8%)	16 (69,6%)	0,115
C-triglicéridos	5 (21,7%)	10 (43,5%)	0,104
C-glucemia	17 (73,9%)	17 (73,9%)	0,631
<i>Número de criterios</i>			
3	16 (69,6%)	11 (47,8%)	0,280
4	5 (21,7%)	7 (30,4%)	
5	2 (8,7%)	5 (43,5%)	
<i>Antropométricas</i>			
Peso (kg)	84,6 (77,5/91,7)	84,4 (75,2/93,6)	0,967
IMC (kg/m ²)	33,9 (31,1/36,7)	34,3 (31,1/37,5)	0,838
Grasa corporal (%)	42,9 (40,5/45,2)	42,7 (39,7/45,7)	0,923
Cintura (cm)	109,9 (104/115,8)	109 (102,1/115,9)	0,831
<i>Hemodinámicas</i>			
Presión sistólica (mmHg)	141,6 (135,8/147,4)	131,3 (124,8/137,8)	0,018
Presión diastólica (mmHg)	86,4 (82,7/90)	83,8 (80,5/87,1)	0,292
Frecuencia cardíaca (p/m)	75,2 (70,4/80)	76,7 (71,5/81,9)	0,661
<i>Bioquímicas</i>			
C total (mg/dL)	209,4 (194,3/224,5)	227,2 (212/242,4)	0,093
c-LDL (mg/dL)	130,7 (115,2/146,1)	147,3 (132,9/161,7)	0,110
c-HDL (mg/dL)	54,7 (49,4/60,1)	51,9 (47/56,8)	0,424
c-VLDL (mg/dL)	23,4 (19,7/27,1)	27,8 (23,3/32,3)	0,119
Triglicéridos (mg/dL)	129,6 (96,6/162,7)	139 (116,3/161,6)	0,637
Glucosa (mg/dL)	119,1 (98,4/139,9)	110 (101,4/117,6)	0,681
Insulina (µU/mL)	12 (7,7/16,2)	9,7 (5,9/13,5)	0,419
HOMA-IR	3,6 (2,3/4,8)	2,7 (1,5/3,9)	0,331
Selenio, µg/L	103,1 (98,2/108,1)	99,8 (93,6/106,1)	0,386
AGPI ω-3	5,7 (4,8/6,5)	5 (4,4/5,7)	0,216

T0: preintervención; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %; n: número; %: porcentaje; SM: síndrome metabólico; C-cintura: criterio de cintura; C-presión arterial: criterio de presión arterial; c-HDL: criterio de lipoproteínas de alta densidad; C-triglicéridos: criterio de triglicéridos; C-glucemia: criterio de glucemia; IMC: índice de masa corporal; kg: kilogramos; m: metros; cm: centímetros; mmHg: milímetros de mercurio; p/m: pulsaciones por minuto; mg/dL: miligramos por decilitro; µU/mL: microunidades por mililitro; µg/L: microgramos por litro; c total: colesterol total; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad; c-VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HOMA-IR: índice HOMA de resistencia a la insulina; AGPI ω-3: ácido graso poliinsaturado omega-3. Valor p calculado con los test del chi cuadrado, de Wilcoxon y de la t de Student para muestras independientes.

control no presentaron cambios en las mismas variables al observar las mediciones de los dos periodos (Tabla III). Al comparar

estos datos entre ambos grupos una vez finalizada la intervención, estos no han presentado cambios significativos (Tabla IV).

Tabla III. Variables analizadas en los grupos de control e intervención antes y después de la intervención, con su valor de p. ANOVA de medidas repetidas. Datos expresados en medias e intervalos de confianza del 95 %

Variables	Grupo de control, media e IC 95 %			Grupo de intervención, media e IC 95 %			ANOVA ^a		η ²
	T0 n = 23	T1 n = 23	p	T0 n = 23	T1 n = 21	p	F	p	
Antropométricas									
Peso (kg)	84,6 (77,5/91,7)	85,1 (77,3/92,8)	0,690	84,4 (75,2/93,6)	83 (74,6/91,5)	0,064	1,88	0,178	0,043
IMC (kg/m ²)	33,9 (31,1/36,7)	33,8 (30,9/36,7)	0,668	34,3 (31,1/37,5)	33,4 (30,7/36,1)	0,047	2,41	0,128	0,054
Grasa corporal (%)	42,9 (40,5/45,2)	43,7 (41,5/46)	0,110	42,7 (39,7/45,7)	42,7 (40,1/45,3)	0,971	1,78	0,190	0,041
Cintura (cm)	109,9 (104/115,8)	108,4 (102,7/114,2)	0,153	109 (102/115,9)	106,1 (100,1/112,2)	0,010	0,28	0,596	0,007
Hemodinámicas									
Presión sistólica, mmHg	141,6 (135,8/147,4)	131,4 (124,9/137,8)	< 0,001	131,3 (124,8/137,8)	129 (124,9/133,2)	0,347	6,07	0,018	0,126
Presión diastólica, mmHg	86,4 (82,7/90)	84,4 (80,1/88,8)	0,203	83,8 (80,5/87,1)	84,2 (80,6/87,8)	0,739	1,48	0,230	0,034
Frecuencia cardiaca (p/m)	75,2 (70,4/80)	72,5 (68/76,9)	0,201	76,7 (71,5/81,9)	76,1 (72/80,2)	0,737	0,81	0,373	0,019
Bioquímicas									
c total (mg/dl)	209,4 (194,3/224,5)	211,6 (196,5/226,7)	0,709	227,2 (212/242,4)	229,4 (215/243,9)	0,698	0,00	0,994	0,000
c-LDL (mg/dl)	130,7 (115,2/146,1)	127,2 (112,7/141,7)	0,746	147,3 (132,9/161,7)	147,1 (133,2/161)	0,971	0,05	0,824	0,001
c-HDL (mg/dl)	54,7 (49,4/60,1)	57,4 (52,3/62,4)	0,025	51,9 (47/56,8)	57 (51,9/62)	< 0,001	2,96	0,093	0,066
c-VLDL (mg/dl)	23,4 (19,7/27,1)	27,1 (21,5/32,6)	0,149	27,8 (23,3/32,3)	25,5 (20,8/30,2)	0,157	4,37	0,043	0,096
Triglicéridos (mg/dl)	129,6 (96,6/162,7)	133,2 (106,3/160,2)	0,604	139 (116,3/161,6)	127,6 (104,1/151,1)	0,171	2,03	0,161	0,046
Glucosa (m/dL)	119,1 (98,4/139,9)	113 (101,2/124,7)	0,456	110 (101,4/117,6)	112 (102,7/119,5)	0,359	0,77	0,386	0,018
Insulina (µU/mL)	12 (7,7/16,2)	14,6 (9,9/19,3)	0,080	9,7 (5,9/13,5)	10,6 (7,2/14,1)	0,076	1,19	0,282	0,027
HOMA-IR	3,6 (2,3/4,8)	4,5 (2,8/6,1)	0,190	2,7 (1,5/3,9)	3 (1,9/4,1)	0,084	0,78	0,382	0,019
Selenio µg/L	103,1 (98,2/108,1)	98,6 (93,5/103,7)	0,014	99,8 (93,6/106,1)	107,5 (102/113)	< 0,001	27,57	0,000	0,396
AGPI ω-3	5,7 (4,8/6,5)	8,2 (7,3/9,1)	0,001	5 (4,4/5,7)	8,3 (7,4/9,1)	< 0,001	0,68	0,412	0,016

T0: preintervención; T1: postintervención; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %; ANOVA de medidas repetidas; η²: tamaño del efecto; n: muestra; IMC: índice de masa corporal; kg: kilogramos; m: metros; cm: centímetros; mmHg: milímetros de mercurio; p/m: pulsaciones por minuto; mg/dl: miligramos por decilitro; µU/ml: micro unidades por mililitro; µg/L: microgramos por litro; c total: colesterol total; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad; c-VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HOMA-IR: resistencia a la insulina; AGPI ω-3: ácido graso polinsaturado omega-3. Valor de p calculado utilizando el test de t de Student para muestras relacionadas.

Tabla IV. Contraste de las diferencias de medias entre ambos grupos al finalizar la intervención (T1- T0) y sus valores de p. Datos expresados en medias e intervalos de confianza del 95 %

Variables	Grupo de control, n = 23 Δ (T1-T0)] e IC 95 %	Grupo de intervención, n = 21 Δ (T1-T0)] e IC 95 %	p
<i>Antropométricas</i>			
Peso (kg)	0,4 (-1,8/2,7)	-1,3 (-2,8/0,1)	0,178
IMC (kg/m ²)	-0,1 (-0,7/0,4)	-0,9 (-1,8/0)	0,128
Grasa corporal (%)	0,9 (-0,2/1,9)	0 (-0,8/0,8)	0,190
Cintura (cm)	-2 (-4,7/0,8)	-2,9 (-4,9/-0,8)	0,596
<i>Hemodinámicas</i>			
Presión sistólica (mmHg)	-10,2 (-14,8/-5,6)	-2,3 (-7,2/2,6)	0,018
Presión diastólica (mmHg)	-1,9 (-5/1,1)	0,4 (-2,1/2,9)	0,230
Frecuencia cardíaca (p/m)	-2,7 (-7,1/1,6)	-0,6 (-4,4/3,1)	0,450
<i>Bioquímicas</i>			
c total (mg/dl)	2,2 (-9,8/14,1)	2,2 (-9,6/14,1)	0,994
c-LDL (mg/dl)	-2 (-14,3/10,4)	0,2 (-10,8/10,5)	0,824
c-HDL (mg/dl)	2,6 (0,4/4,9)	5 (3,2/6,9)	0,093
c-VLDL (mg/dl)	1,9 (-0,7/4,5)	-2,3 (-5,6/1)	0,043
Triglicéridos (mg/dl)	3,6 (-10,6/17,8)	-11,3 (-28/5,3)	0,161
Glucosa (m/dL)	-6,2 (-23/-10,7)	1,5 (-3,6/6,7)	0,391*
Insulina (μU/mL)	2,7 (-0,3/5,7)	0,9 (-0,1/1,9)	0,282
HOMA-IR	0,7 (-0,5/1,9)	0,2 (0/0,5)	0,452
Selenio μg/L	-4,5 (-8/-1)	7,2 (3,7/10,8)	< 0,001
AGPI ω-3	2,5 (3,8/1,2)	3,2 (4,4/2)	0,412

Δ: media; T0: preintervención; T1: postintervención; IC: intervalo de confianza del 95 %; n: muestra; IMC: índice masa corporal; kg: kilogramos; m: metros; cm: centímetros; mmHg: milímetros de mercurio; p/m: pulsaciones por minuto; mg/dL: miligramos por decilitro; μU/mL: microunidades por mililitro; μg/L: microgramos por litro; c total: colesterol total; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad; c-VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HOMA-IR: resistencia a la insulina; AGPI ω-3: ácido graso poliinsaturado omega-3. Valor de p calculado utilizando el test de la t de Student para muestras independientes y el test de la U de Man-Whitney*.

Variables hemodinámicas

En la evolución de las variables hemodinámicas no se han observado cambios ni en la PAD ni en la FC (Tablas III y IV). Tampoco se ha observado variación en la PAS del grupo experimental. Sin embargo, en el grupo de control ha disminuido significativamente después de la intervención, pasando de 141,6 mmHg (IC 95 %: 135,8/147,4) a 131,4 mmHg (IC 95 %: 124,9/137,8), $p < 0,001$. Por otra parte, el resultado de la comparación de la PAS entre ambos grupos no se ha tomado en consideración al no ser estos basalmente homogéneos (Tablas III y IV).

Variables bioquímicas

Respecto al perfil lipídico, se han encontrado cambios significativos en el c-HDL, que ha aumentado en las mujeres de ambos grupos, siendo mayor la diferencia en el caso de las mujeres del grupo de intervención, siendo antes de 51,9 mg/dL (IC 95 %: 47/56,8) y después de 57 mg/dL (IC 95 %: 51,9/62) ($p < 0,001$), que en los controles, antes con 54,7 mg/dL (IC 95 %: 49,4/60,1) y después con 57,4 mg/dL (IC 95 %: 52,3/62,4) ($p = 0,025$) (Tabla III).

Al comparar las diferencias de medias en el perfil lipídico entre ambos grupos, el c-VLDL ha disminuido en el grupo experimental de forma significativa (controles: 1,9; IC 95 %: -0,7/4,5 y experimental: -2,3; IC 95 %: -5,6/1) ($p = 0,043$) (Tabla IV).

No se han observado cambios significativos en las variables relacionadas con el metabolismo de la glucosa, ni en la evolución de cada grupo (Tabla III), ni entre ambos grupos una vez finalizada la intervención (Tabla IV).

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue evaluar si el consumo de productos lácteos enriquecidos de forma natural con selenio y AGPI ω-3, en una muestra de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, aumentaba los niveles de este oligoelemento a nivel plasmático (resultado principal) y conseguía mejorar los factores de riesgo cardiometabólico, objetivos que se han conseguido. Las mujeres del grupo experimental mejoraron con respecto a ellas mismas el perímetro de la cintura, el IMC, el c-HDL y el selenio, y este último parámetro, junto con el c-VLDL, también lo mejoraron con respecto a los controles.

Hace algunos años se realizó un estudio para comprobar si había deficiencia de selenio en la población española (16), estudio que situaba a la comunidad autónoma de Galicia entre las posibles afectadas. Atendiendo a estos antecedentes, se produce en Galicia (España) y comercializa en la Unión Europea y terceros países una leche enriquecida de forma natural con selenio y AGPI ω -3 que se ha utilizado en el presente estudio (13). En nuestro trabajo, las mujeres del grupo experimental presentaban básicamente una media de selenio en plasma de 98,4 $\mu\text{g/L}$ (IC 95 %: 92,3/104,4), similar a la reportada por Lu y cols. en su trabajo de casos y controles sobre el síndrome metabólico (17). Tres meses después de tomar los lácteos que aportaban una cantidad media de selenio de 52,4 $\mu\text{g/día}$, estas mujeres han pasado a tener en plasma 9,1 $\mu\text{g/L}$ más, resultado que está en línea con el trabajo de Hurts y cols. (18). Estos autores suplementaron uno de los brazos de su ECA con harina de cebollas cultivadas en suelos enriquecidos con selenio y mostraron, al igual que el presente estudio, que el incremento de este oligoelemento en la dieta puede mejorar los niveles plasmáticos del mismo. Curiosamente, las mujeres del grupo de control de nuestro trabajo disminuyeron su media tras la intervención, aspecto también observado en los controles del ECA de Faghihi y cols. (19). En ese trabajo, los autores estudiaban en una muestra de 70 sujetos con diabetes de tipo II el comportamiento de una suplementación de 200 $\mu\text{g/día}$ de selenio (mediante tabletas), pero en este caso, el placebo suministrado a los controles no contenía selenio. Este aspecto difiere de nuestro estudio, ya que los lácteos convencionales suministrados a las mujeres del grupo control aportaban una media de 12,7 $\mu\text{g/día}$ del microelemento, cantidad que, si bien podría ser limitada para producir incrementos relevantes del mismo a nivel plasmático, no tendría por qué ocasionar un descenso de la media una vez finalizado el estudio. Se podría argumentar ante este hecho que las mujeres participantes estaban diagnosticadas de síndrome metabólico y que en este síndrome la obesidad, que cursa como un estado proinflamatorio, resulta prevalente (20). También se sabe que, en circunstancias de inflamación sistémica, se pueden ver reducidas las concentraciones plasmáticas de selenio (21). No obstante, este infrecuente hallazgo requiere más investigación por parte de los autores.

Por otra parte, al estudiar el perímetro de la cintura y el IMC, nuestros resultados reflejan una mejora de ambas variables en las mujeres del grupo experimental, pues los dos parámetros se han reducido de forma significativa desde el inicio del estudio. Sin embargo, las mujeres del grupo de control no han variado en cuanto a estos mismos parámetros una vez finalizada la intervención. En la literatura se pueden encontrar resultados no coincidentes con los nuestros (22). No obstante, el trabajo de Wang y cols. (23) sí está en la misma línea. Estos autores observaron que una mayor ingesta de selenio, tanto en hombres como en mujeres, se asociaba inversamente a un menor perímetro de la cintura, IMC y porcentaje de grasa corporal. Así mismo, en el estudio de Zhong y cols. (24) también encontraron una asociación inversa entre la concentración del micronutriente con el IMC y la grasa corporal. Actualmente, como hemos comprobado, no hay consenso sobre la asociación entre el selenio y determinados

parámetros indicativos de obesidad. No obstante, en el presente estudio, las mujeres del grupo experimental alcanzaron una mayor concentración plasmática de selenio y en este grupo disminuyeron el perímetro de la cintura y el IMC, aspecto que coincide con una reciente revisión sistemática (25) en que parece que el selenio y las selenoproteínas juegan un papel esencial en la fisiología del tejido adiposo.

Respecto a los parámetros hemodinámicos, tanto la PAD como la FC no mostraron cambios después de la intervención, resultados coincidentes con otros estudios (26). Sin embargo, la PAS del grupo de control, que era en su medición basal significativamente superior a la del grupo de intervención, ha visto disminuido su valor de forma significativa tomando leche convencional. Este hecho se ha observado en diferentes trabajos y concretamente en una revisión sistemática (27) que informa de la inversa relación existente entre el consumo de productos lácteos y la hipertensión. Por otro lado, después de la intervención, la PAS de las mujeres del grupo experimental no se ha visto modificada y esta circunstancia podría deberse a que, aun partiendo de cifras patológicas, al estar estas próximas al rango de normalidad, este efecto reductor de los lácteos puede resultar limitado. Por último, la PAS de ambos grupos después de la intervención no se puede comparar, al no ser esta básicamente homogénea.

La relación entre selenio y perfil lipídico ha sido estudiada por diferentes investigadores y presenta resultados no concluyentes tanto en estudios longitudinales (28,17, 29) como en ECA (30-32). En el presente trabajo, las modificaciones del perfil lipídico se presentaron en dos parámetros. El c-HDL mejoró significativamente en ambos brazos del estudio, aunque el aumento fue superior en el grupo experimental. El otro parámetro, el colesterol VLDL, ha disminuido en las mujeres del grupo de intervención de forma significativa con respecto al grupo de control. En esta línea, es interesante recordar que muchos de los efectos beneficiosos de la leche y los derivados lácteos se deben a las interacciones entre los nutrientes y no solo a la acción de cada uno de esos nutrientes por separado (33); quizás por este motivo, la mejora de las cifras de c-HDL y VLDL ha podido producirse por estar enriquecida la leche con AGPI ω -3. No obstante, no hemos observado diferencias relevantes entre las mujeres de ambos grupos y ante este extraño hallazgo podríamos sugerir la siguiente explicación: por una parte, hemos elegido el perfil de ácidos grasos en las membranas de los eritrocitos y no en el suero sanguíneo por ser igualmente fácil de obtener y porque, en general, se acepta que son representativos de lo que ocurre en otras membranas en relación con la acumulación de omega-6 (ω -6) y ω -3 en su estructura. La funcionalidad a partir de la incorporación de los ácidos grasos ω -3 a las membranas celulares se ejerce a través de segundos mensajeros (eicosanoides) a partir de transformaciones enzimáticas (34). Una de ellas transforma el ω -3 de la leche (en su mayoría ácido linoléico) en sus derivados EPA y DHA para su posterior incorporación a la membrana. Esta ruta enzimática es compartida por ω -6 y ω -3, y su "entrada" a la transformación es por concurrencia competitiva, en función de la proporción entre ambos y la distinta afinidad enzimática por unos u otros. Esta cascada de transformación enzimática puede discriminar

negativamente a los ω -3 como consecuencia del metabolismo alterado, y esto podría explicar el pobre incremento de este ácido graso en las membranas eritrocitarias de las mujeres del grupo experimental. No obstante, los resultados positivos se podrían justificar porque existen otras vías de funcionalidad de los ω -3, como la vía epigenética, en la cual los ácidos grasos interactuarían directamente con los receptores nucleares, ejerciendo una modulación del metabolismo más específica que como elementos estructurales o reserva energética (34).

Por otra parte, y según sugieren Li y cols. (35), en el reemplazo de grasas saturadas por grasas no saturadas se observa una asociación inversa con las enfermedades cardiovasculares, siendo consistente esta observación con el trabajo publicado por Soto-Méndez y cols. (36), que han planteado que la fortificación de productos lácteos con fitosteroles y AGPI ω -3 parece ser un buen enfoque para mejorar los biomarcadores de riesgo cardiometabólico. Este hallazgo y otros en la misma línea (37) han supuesto que algunas importantes asociaciones, como la American Heart Association, planteen en sus guías sustituir los ácidos grasos saturados por los no saturados y, mejor aun, por los poliinsaturados (4).

Al igual que ocurre con las mediciones somáticas y con los lípidos en sangre, la asociación entre la suplementación con selenio y el metabolismo de la glucosa actualmente se considera controvertida (38). Esta variabilidad, e incluso contradicción, en los resultados obtenidos por diferentes investigadores podría tener su causa, entre otras, en el origen de la fuente de selenio utilizada (levadura selenizada, selenito de sodio o selenometionina sintética), los heterogéneos niveles basales de selenio en plasma de las poblaciones estudiadas o la variabilidad en las suplementaciones aportadas (38). En nuestro trabajo no hemos observado cambios significativos en los parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa, y estos se han mantenido en similares niveles después de la intervención, aspecto que coincide con otro reciente trabajo (39).

En cuanto a las fortalezas del presente estudio, destacaremos que la muestra era homogénea y con unas particularidades muy concretas, ya que el perfil de la mujer en la etapa posmenopáusica resulta muy diferente al de otras fases de la vida y en él se hacen patentes riesgos para la salud que necesitan estudiarse en profundidad (40). Además, debemos tener en cuenta que en gran parte de las investigaciones que tratan las patologías de la esfera cardiovascular se incluyen mayoritariamente varones y esta práctica dificulta un mejor conocimiento de esta enfermedad en las mujeres.

Otra particularidad a destacar del presente trabajo, es la característica especial del producto ensayado, que además de llevar más de 10 años comercializado, no se trata de un suplemento alimenticio sino de leche, un alimento completo, que además se distingue de otras leches por una alimentación específica aportada a las vacas y que estas incorporan de forma natural a los propios nutrientes de la leche.

Por otra parte, hasta el momento no se han realizado trabajos que valoren el efecto de una intervención alimentaria con lácteos enriquecidos de forma natural en selenio y AGPI ω -3 en mujeres

posmenopáusicas con síndrome metabólico. Si bien está reconocido el beneficioso efecto que supone el consumo de grasas con un perfil metabólicamente más saludable como los AGPI ω -3 (4), los suplementos de selenio han planteado cierta controversia. No obstante, la cantidad de selenio suplementada con los lácteos Única en este ensayo ha conseguido que las mujeres del grupo experimental alcanzasen cifras de selenio en plasma consideradas óptimas (8) e incluso pudiesen mejorar dos de los cinco criterios diagnósticos del síndrome metabólico.

Entre las limitaciones encontradas en el presente trabajo hemos de señalar que la muestra era pequeña y que, aunque permitió detectar diferencias significativas, el efecto de la intervención debe considerarse con cautela. Así mismo, al tratarse de una población local, la posibilidad de generalizar los hallazgos es limitada, ya que solo hubo un entorno de estudio. Por ello sería interesante realizar nuevos trabajos con muestras mayores y con participantes de lugares geográficos diversos. Por otra parte, aunque inevitable en los ECA, el posible sesgo de atrición, por el abandono de los sujetos a estudio durante la recolección de datos (dejar de participar, rehusar seguir colaborando, fallecimiento, cambio de ciudad, etc.), en nuestro estudio la tasa de abandono se situó en el 4,3 %, pudiéndose considerar este un valor aceptable.

CONCLUSIONES

Con este estudio se ha evidenciado que, en una muestra de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, una intervención alimentaria con lácteos enriquecidos de forma natural con selenio y AGPI ω -3 puede resultar una estrategia eficaz para mejorar el nivel plasmático de selenio y de c-VLDL, así como algunos de los parámetros definitorios del síndrome metabólico, como el perímetro de la cintura y el colesterol unido a HDL. Sería interesante comprobar si en una muestra más amplia se pueden confirmar estos resultados.

FINANCIACIÓN

Estudio realizado con fondos del Proyecto METASIN (código IDI-20150574), enmarcado en el Programa Estratégico de Consorcios de Investigación.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ismael Martínez Lede es empleado del Departamento de Investigación y Desarrollo de Cooperativas Lácteas Unidas. El resto de los autores no presentan ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santilli F, D'Ardes D, Guagnano MT, Davi G. Metabolic Syndrome: Sex Related Cardiovascular Risk and Therapeutic Approach. *Curr Med Chem* 2017;24:2602-27. DOI: 10.2174/0929867324666170710121145

2. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8838. DOI: 10.1097/MD.0000000000008838
3. Guo X, Li X, Shi M, Li D. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Metabolic Syndrome Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017;9:703. DOI: 10.3390/nu9070703
4. Yu E, Hu FB. Dairy products, dairy fatty acids, and the prevention of cardiometabolic disease: a review of recent evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20:24. DOI: 10.1007/s11883-018-0724-z
5. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol* 2018;34:575-84. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005
6. Wang Y, Gao X, Pedram P, Shahidi M, Du J, Yi Y, et al. Significant beneficial association of high dietary selenium intake with reduced body fat in the CODING study. *Nutrients* 2016;24. DOI: 10.3390/nu8010024
7. Unión Europea. Reglamento (UE) nº 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) nº 1924/2006 y (CE) nº 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE de la Comisión". *Diario Oficial De La Unión Europea* 2011;304:18-63.
8. European Food Safety Authority (EFSA) Dietary reference values for nutrients Summary report. *EFSA Supporting Publications* 2017;14(12):e15121E. DOI: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121
9. López-Bellido Garrido FJ, López Bellido L. Selenio y salud: valores de referencia y situación actual de la población española. *Nutr Hosp* 2013;28:1396-406. DOI: 10.3305/nh.2013.28.5.6634
10. Agencia Española de Nutrición y Seguridad Alimentaria. Evaluación Nutricional de la Dieta Española. I Energía y Macronutrientes. Sobre datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE). Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
11. Roibás L, Martínez I, Goris A, Barreiro R, Hospido A. An analysis on how switching to a more balanced and naturally improved milk would affect consumer health and the environment. *Sci Total Environ* 2016;566:685-97. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.05.141
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
13. Muñoz-Naveiro Ó, Domínguez-González R, Bermejo-Barrera A, Cocho de Juan JA, Fraga Bermúdez JM, Goris Pereiras A, et al. Selenium content and distribution in cow's milk supplemented with two dietary selenium sources. *J Agric Food Chem* 2005;53:9817-22. DOI: 10.1021/jf050155w
14. Soto Rodríguez A, García Soidán JL, Arias Gómez MJ, Leirós Rodríguez R, del Álamo Alonso A, Pérez-Fernández MR. Síndrome metabólico y grasa visceral en mujeres con un factor de riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp* 2017;34:863-8. DOI: 10.20960/nh.1085
15. Asmar R, Khabouth J, Topouchian J, El Feghali R, Mattar J. Validation of three automatic devices for self-measurement of blood pressure according to the International Protocol: The Omron M3 Intellisense (HEM-7051-E), the Omron M2 Compact (HEM 7102-E), and the Omron R3-I Plus (HEM 6022-E). *Blood Press Monit* 2010;15:49-54. DOI: 10.1097/MBP.0b013e3283354b11
16. Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G, et al. Reported dietary intake and food sources of zinc, selenium, and vitamins A, E and C in the Spanish population: Findings from the ANIBES study. *Nutrients* 2017;9:697. DOI: 10.3390/nu9070697
17. Lu Ch, Chang H, Yang K, Chiang C, Yao C, Huang K. Gender Differences with Dose-Response Relationship between Serum Selenium Levels and Metabolic Syndrome—A Case-Control Study. *Nutrients* 2019;11:477. DOI: 10.3390/nu11020477
18. Hurst R, Armah CN, Dainty JR, Hart DJ, Teucher B, Goldson AJ, et al. Establishing optimal selenium status: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91:923-31. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28169
19. Faghihi T, Radfar M, Barmal M, Amini P, Qorbani M, Abdollahi M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of selenium supplementation in patients with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, oxidative stress, and lipid profile. *Am J Ther* 2014;21:491-5. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318269175f
20. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol* 2018;34:575-84. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005
21. Duncan A, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DSJ. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr* 2012;95:64-71. DOI: 10.3945/ajcn.111.023812
22. Spina A, Guallar E, Rayman MP, Tigbe W, Kandala N, Stranges S. Anthropometric indices and selenium status in British adults: the UK National Diet and Nutrition Survey. *Free Radic Biol Med* 2013;65:1315-21. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.025
23. Wang Y, Gao X, Pedram P, Shahidi M, Du J, Yi Y, et al. Significant beneficial association of high dietary selenium intake with reduced body fat in the CODING study. *Nutrients* 2016;8:24. DOI: 10.3390/nu8010024
24. Zhong Q, Lin R, Nong Q. Adiposity and serum selenium in US adults. *Nutrients* 2018;10:727. DOI: 10.3390/nu10060727
25. Tinkov AA, Ajsuvakova OP, Filippini T, Zhou J, Lei XG, Gatiatulina ER, et al. Selenium and Selenoproteins in Adipose Tissue Physiology and Obesity. *Biomolecules* 2020;10:658. DOI: 10.3390/biom10040658
26. Kuruppu D, Hendrie HC, Yang L, Gao S. Selenium levels and hypertension: a systematic review of the literature. *Public Health Nutr* 2014;17:1342-52. DOI: 10.1017/S1368980013000992
27. Ralston RA, Lee JH, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *Journal of human hypertension* 2012;26:3-13. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jhh20113>
28. Oo SM, Misu H, Saito Y, Tanaka M, Kato S, Kita Y, et al. Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population. *Scientific Reports* 2018;8:1-10. DOI: 10.1038/s41598-018-35067-2
29. Liu A, Xu P, Gong C, Zhu Y, Zhang H, Nie W, et al. High serum concentration of selenium, but not calcium, cobalt, copper, iron, and magnesium, increased the risk of both hyperglycemia and dyslipidemia in adults: A health examination center based cross-sectional study. *J Trace Elem Med Biol* 2020;59:126470. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126470
30. Rayman MP, Stranges S, Griffin BA, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Effect of supplementation with high-selenium yeast on plasma lipids: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:656-65. DOI: 10.7326/0003-4819-154-10-201105170-00005
31. Cold F, Winther KH, Pastor-Barriuso R, Rayman MP, Guallar E, Nybo M, et al. Randomised controlled trial of the effect of long-term selenium supplementation on plasma cholesterol in an elderly Danish population. *Br J Nutr* 2015;114:1807-18. DOI: 10.1017/S0007114515003499
32. Duarte GBS, Reis BZ, Rogero MM, Vargas-Mendez E, Júnior FB, Cercato C, et al. Consumption of Brazil nuts with high selenium levels increased inflammation biomarkers in obese women: A randomized controlled trial. *Nutrition* 2019;63:162-8. DOI: 10.1016/j.nut.2019.02.009
33. Astrup A. Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies. *Am J Clin Nutr* 2014;99:1235S-42S. DOI: 10.3945/ajcn.113.073015
34. Sanhueza J, Durán S, Torres J. Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud. *Nutrición Hospitalaria* 2015;32:1362-75. DOI: 10.3305/nh.2015.32.3.9276
35. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1538-48. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.055
36. Soto-Méndez MJ, Rangel-Huerta OD, Ruiz-López MD, Martínez de Victoria E, Anguita-Ruiz A, Gil A. Role of functional fortified dairy products in cardiometabolic health: A systematic review and meta-analyses of randomized clinical trials. *Adv Nutr* 2019;10:S251-71. DOI: 10.1093/advances/nmz001
37. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1209-17. DOI: 10.3945/ajcn.116.134460
38. Ogawa-Wong AN, Berry MJ, Seale LA. Selenium and metabolic disorders: an emphasis on type 2 diabetes risk. *Nutrients* 2016;8:80. DOI: 10.3390/nu8020080
39. Najib FS, Poordast T, Nia MR, Dabbaghmanesh MH. Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis in women with gestational diabetes mellitus: A randomized, controlled trial. *Int J Reprod Biomed* 2019;18:57-64. DOI: 10.18502/ijrm.v18i1.6201
40. Duman M, Timur Taşhan S. The effect of sleep hygiene education and relaxation exercises on insomnia among postmenopausal women: A randomized clinical trial. *Int J Nurs Pract* 2018;24:e12650. DOI: 10.1111/ijn.12650