



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

Programa de Doctorado en Educación Física y Salud

FACULTAD DE DEPORTE

Departamento Ciencias de la Actividad Física y del deporte

EFFECTO DE UN SUPLEMENTO DE POLIFENOLES

Y CAFEÍNA SOBRE LA COMPOSICIÓN

CORPORAL, CALIDAD DE VIDA, SUEÑO Y

ESTADO DEL ÁNIMO EN ADULTOS CON

SOBREPESO Y OBESIDAD

**Autora:**

M<sup>a</sup> Del Carmen Agüera Bolea

**Directores:**

Dr. D. Pedro E. Alcaraz Ramón

Dra. Dña. M<sup>a</sup> Isabel Fortea Gorbe

Murcia, julio de 2017





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

Programa de Doctorado en Educación Física y Salud

FACULTAD DE DEPORTE

Departamento Ciencias de la Actividad Física y del deporte

EFFECTO DE UN SUPLEMENTO DE POLIFENOLES  
Y CAFEÍNA SOBRE LA COMPOSICIÓN  
CORPORAL, CALIDAD DE VIDA, SUEÑO Y  
ESTADO DEL ÁNIMO EN ADULTOS CON  
SOBREPESO Y OBESIDAD

**Autora:**

M<sup>a</sup> Del Carmen Agüera Bolea

**Directores:**

Dr. D. Pedro E. Alcaraz Ramón

Dra. Dña. M<sup>a</sup> Isabel Fortea Gorbe

Murcia, julio de 2017





# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Pedro E. Alcaraz Ramón y la Dra. Dña. María Isabel Fortea Gorbe como Directores<sup>(1)</sup> de la Tesis Doctoral titulada “EFECTO DE UN SUPLEMENTO DE POLIFENOLES Y CAFEÍNA SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL, CALIDAD DE VIDA, SUEÑO Y ESTADO DEL ÁNIMO EN ADULTOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD” realizada por Dña. M<sup>a</sup> Del Carmen Agüera Bolea en el Departamento de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 7 de julio de 2017.

Dr.D. Pedro E. Alcaraz Ramón

Dra. Dña. M<sup>a</sup> Isabel Fortea Gorbe



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, porque sin ellos no estaría aquí. Os quiero.

A mis suegros, porque me han cuidado como a una hija y sin ellos no habría llegado hasta aquí.

A mis directores de tesis, Pedro e Isabel, porque ellos son los verdaderos gigantes que me han acompañado en este camino. Gracias.

A Linda, por estar siempre pendiente ante cualquier duda que me surgía.

A Fytexia, porque sin ellos este proyecto no habría sido posible.

A todos los participantes del estudio por colaborar pacientemente.

A mi marido, porque ha sentido esta tesis como de su misma piel.

A mis tres hijos, porque esta tesis me otorgará el título de doctora, pero no hay título más grande que el de ser madre.



*"Si he logrado ver más lejos ha sido porque he subido a hombros de gigantes"*

*Isaac Newton*



Agüera Bolea, M<sup>a</sup> Del Carmen (2017). "Efecto de un suplemento de polifenoles y cafeína sobre la composición corporal, la calidad de vida, sueño y estado del ánimo en adultos con sobrepeso y obesidad". Murcia: Universidad Católica de Murcia; Tesis Doctoral sin publicar.

## RESUMEN

La obesidad es un problema a nivel mundial que lleva consigo un riesgo aumentado de diferentes enfermedades como diabetes, hipercolesterolemia, enfermedades cardiovasculares, cáncer así como un aumento del gasto sanitario. A pesar de las medidas que existen para que las personas con sobrepeso y obesidad reduzcan el peso corporal estas no son suficientes, siendo necesario alternativas de fácil acceso y que no produzcan efectos secundarios en las personas. Entre ellos los más estudiados por sus múltiples beneficios demostrados en la literatura científica son los polifenoles, potentes antioxidantes que se encuentran de forma abundante en las frutas y verduras. Existen muchos suplementos en el mercado pero son pocos los aprobados por la EFSA y que tengan ensayos clínicos significativos realizados en personas. Por todo esto, el objetivo de la presente tesis doctoral fue analizar el efecto de un suplemento alimenticio natural compuesto de polifenoles, cafeína y B<sub>3</sub> (Fiit-ns®, Fytexia, Montpellier, Francia), sobre la composición corporal, marcadores bioquímicos, la calidad de vida y del sueño, así como en el estado del ánimo en personas con sobrepeso y obesidad grado I.

Para ello, se llevó a cabo un ensayo clínico doble ciego, con un diseño cuasi-experimental con evaluación pre-post y con asignación aleatoria de los sujetos a los grupos que compusieron la muestra. Un total de 72 sujetos formaron parte del estudio, 35 pertenecientes al grupo experimental y 37 al grupo control. Durante 16 semanas tuvieron que tomar dos cápsulas al día media hora antes de las comidas, y llevar un podómetro para controlar los pasos diarios. Se midieron parámetros antropométricos (altura, peso, índice de masa corporal, índice de obesidad central), marcadores bioquímicos (ALT, AST, GGT, urea, creatinina, sodio, potasio, fructosamina, LDH, homocisteína, glucosa, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) y la calidad de vida, calidad del sueño y el estado del ánimo se midieron con los cuestionarios SF-36, EAI-8 y POMS,

respectivamente. Los resultados obtenidos reflejan una reducción significativa del peso corporal en el grupo experimental, así como de la masa grasa y la grasa del mediotorso. La obesidad abdominal también se redujo de forma significativa, no se alteraron los marcadores bioquímicos y la mejora de la calidad de vida de los sujetos aumentó en 4 puntos. La calidad del sueño y el estado del ánimo no se vieron perjudicados por el consumo del suplemento.

Palabras clave: obesidad, sobrepeso, polifenoles, antioxidantes, suplementos dietéticos, peso corporal, calidad de vida, obesidad abdominal, cafeína.

Agüera Bolea, M<sup>a</sup> Del Carmen (2017). "Effect of a polyphenol and caffeine supplement on body composition, quality of life, sleep and mood in overweight and obese adults". Murcia: Universidad Católica de Murcia; Unpublished Doctoral Thesis.

### ABSTRACT

Obesity is a global problem that carries with it an increased risk of different diseases such as diabetes, hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, cancer as well as an increase in health costs. Despite the measures that exist for people who are overweight or obese to reduce body weight, these are not enough, and, it is necessary to seek alternatives that are easily accessible and do not produce side effects. In the scientific literature, polyphenols have been identified to provide multiple benefits as they are potent antioxidants found abundantly in fruits and vegetables. There are many supplements on the market but few that are EFSA approved and have significant clinical trials to support their effectiveness. The aim of this dissertation was to analyze the effect of a natural dietary supplement composed of polyphenols, caffeine and B3 (Fiit-ns®, Fytexia, Montpellier, France) on body composition, biochemical markers, quality of life and sleep, as well as in the state of mind who are overweight or have degree I obesity.

A double-blinded clinical trial with a quasi-experimental design with pre-post evaluation was carried out. Subjects were randomly assigned to one of the groups: control or experimental. A total of 72 subjects partook in the study, 35 belonging to the experimental group and 37 to the control group. For 16 weeks, subjects took two capsules per day, a half an hour before meals, and wore a pedometer to monitor daily steps. Anthropometric parameters (height, weight, BMI, Central Obesity Index), biochemical markers (ALT, AST, GGT, urea, creatinine, sodium, potassium, fructosamine, LDH, homocysteine, glucose, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides), quality of life, sleep quality and mood were measured using the SF-36, EAI-8 and POMS questionnaires, respectively. The results obtained showed a significant reduction of body weight in the experimental group, as well as fat mass and mid-trunk fat. Abdominal obesity was also significantly reduced, biochemical markers were not altered and subjects' quality of life improved by 4 points. The quality of sleep and mood were not altered by the consumption of the supplement.

Key words: obesity, overweight, polyphenols, antioxidants, dietary supplements, body weight, quality of life, abdominal obesity, caffeine.



## ÍNDICE GENERAL

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES	5
AGRADECIMIENTOS	7
CITA	9
RESUMEN	11
ABSTRACT	13
ÍNDICE GENERAL	15
SIGLAS Y ABREVIATURAS	23
ÍNDICE DE FIGURAS	25
ÍNDICE DE TABLAS	27
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	31
<b>II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	36
2.1. Obesidad	40
<b>2.1.1. Definición y prevalencia</b>	44
<b>2.1.2. Etiopatogenia</b>	45
<b>2.1.3. Genética y obesidad</b>	46
<b>2.1.4. Hormonas y obesidad</b>	46
2.2. Clasificación de la obesidad	47
<b>2.2.1. Clasificación según el IMC</b>	47
<b>2.2.2. Clasificación de acuerdo a la distribución de la grasa corporal</b>	48
<b>2.2.3. Clasificación de acuerdo a la celularidad del tejido adiposo</b>	49
<b>2.2.4. Clasificación cardiometabólica</b>	49
<b>2.2.5. Clasificación según priorización terapéutica</b>	50
2.3. Comorbilidades de la obesidad	52
2.4. Diagnóstico de obesidad	57
<b>2.4.1. Anamnesis</b>	57
<b>2.4.2. Exploración física y estudios complementarios</b>	58

<b>2.4.3. Evaluación de la adiposidad global y regional</b>	58
<b>2.4.4. Métodos instrumentales para la medición de la composición corporal</b>	58
2.4.4.1. <i>Absorciometría con rayos X de doble energía (DXA)</i>	59
2.4.4.2. <i>Antropometría</i>	59
2.4.4.3. <i>B.I.A (Impedancia Bioeléctrica)</i>	60
2.5. Tratamiento obesidad	61
<b>2.5.1. Tratamiento terapéutico</b>	61
<b>2.5.2. Modificaciones alimentarias</b>	61
<b>2.5.3. Complementos alimenticios</b>	62
<b>2.5.4. Probióticos y prebióticos</b>	63
<b>2.5.5. Soporte psicológico. Terapia cognitivo conductual</b>	63
<b>2.5.6. Actividad física</b>	64
<b>2.5.7. Tratamiento quirúrgico de la obesidad</b>	64
<b>2.5.8. Tratamiento farmacológico</b>	65
2.6. Calidad de vida	68
2.7. Los polifenoles	70
<b>2.7.1. Clasificación de los polifenoles y fuentes alimentarias</b>	72
2.7.1.1. <i>Ácidos fenólicos</i>	73
2.7.1.2. <i>Flavonoides</i>	76
2.7.1.3. <i>Clasificación flavonoides</i>	79
2.7.1.4. <i>Lignanos</i>	81
2.7.1.5. <i>Estilbenos</i>	82
<b>2.7.2. Biosíntesis de los polifenoles</b>	83
<b>2.7.3. Biodisponibilidad de los polifenoles</b>	86
2.7.3.1. <i>Absorción</i>	86
2.7.3.2. <i>Metabolismo</i>	88
2.7.3.3. <i>Eliminación</i>	92
<b>2.7.4. Mejora de la biodisponibilidad de los polifenoles</b>	93

<b>2.7.5. Papel biológico de los polifenoles e implicaciones en la salud</b>	95
2.7.5.1. <i>Propiedades antioxidantes de los polifenoles</i>	98
2.7.5.2. <i>Propiedades antimicrobianas de los polifenoles</i>	99
2.7.5.3. <i>Polifenoles y enfermedades cardiovasculares</i>	100
2.7.5.4. <i>Polifenoles y enfermedades neurodegenerativas</i>	101
2.7.5.5. <i>Polifenoles y cáncer</i>	102
2.7.5.6. <i>Polifenoles y propiedades antidiabéticas</i>	103
2.7.5.7. <i>Polifenoles y efectos anti-envejecimiento</i>	104
2.7.5.8. <i>Polifenoles y propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras</i>	104
2.7.5.9. <i>Otros efectos</i>	104
2.8. Efectos de los polifenoles en la obesidad	105
<b>2.8.1. Polifenoles de la canela</b>	107
<b>2.8.2. Curcumina</b>	108
<b>2.8.3. Resveratrol</b>	108
<b>2.8.4. Polifenoles del té</b>	109
<b>2.8.5. Quercetina</b>	111
2.9. Productos intervinientes en el suplemento alimenticio natural.	112
<b>2.9.1. <i>Citrus paradisi</i></b>	112
<b>2.9.2. <i>Vitis vinifera</i></b>	113
<b>2.9.3. <i>Camellia sinensis</i></b>	115
<b>2.9.4. <i>Daucus carota</i></b>	115
<b>2.9.5. <i>Paullinia cupana</i></b>	116
<b>2.9.6. Cafeína</b>	117
<b>2.9.7. Vitamina B<sub>3</sub> o niacina</b>	119
<b>III. OBJETIVOS</b>	122
<b>IV. METODOLOGÍA</b>	128
4.1. Diseño del estudio	128

4.2. Población	130
<b>4.2.1. Población de estudio</b>	130
<b>4.2.2. Técnicas de muestreo</b>	131
<b>4.2.3. Tamaño de la Muestra</b>	132
<b>4.2.4. Exclusión de sujetos del estudio</b>	133
<b>4.2.5. Pérdidas pre-randomización</b>	133
<b>4.2.6. Método de asignación de sujetos a los grupos de suplementación</b>	133
<b>4.2.7. Técnicas de enmascaramiento y ciego</b>	134
4.3. Procedimiento de recogida de datos	135
4.4. Variables	136
<b>4.4.1. Composición corporal</b>	136
<i>4.4.1.1. Antropometría</i>	136
<b>4.4.2. Absorciometría de rayos X de doble energía</b>	137
<b>4.4.3. Calidad de vida</b>	137
<b>4.4.3. Calidad del sueño</b>	137
<b>4.4.4. Estado del ánimo</b>	137
<b>4.4.5. Frecuencia cardiaca</b>	137
<b>4.4.6. Actividad física</b>	137
<i>4.4.6.1. Cuestionario IPAQ</i>	138
<i>4.4.6.2. Podómetro</i>	138
<b>4.4.7. Dieta</b>	138
<b>4.4.8. Marcadores bioquímicos</b>	139
4.5. Garantía de la calidad de los datos	140
4.6. Test utilizados en la investigación de estudio	141
<b>4.6.1. Cuestionario de Salud SF-36</b>	141
<b>4.6.2. Test IPAQ</b>	142
<b>4.6.3. Escala Atenas de Insomnio (EAI-8)</b>	144
<b>4.6.4. Test de POMS</b>	146
4.7. Intervención y desarrollo del estudio	148

<b>4.7.1. Duración del estudio</b>	148
<b>4.7.2. Fases del estudio</b>	149
<b>4.7.3. Visita de reclutamiento</b>	150
<b>4.7.4. Fase experimental</b>	152
4.7.4.1. <i>Primera visita (visita de preevaluación)</i>	152
4.7.2.1.1. <i>Muestras sanguíneas</i>	152
4.7.4.2. <i>Segunda y sexta visita (Semana 1 y semana 16)</i>	153
4.7.4.2.1. <i>Tratamiento de las muestras sanguíneas</i>	153
4.7.4.2.2. <i>Recomendaciones nutricionales y cálculo de calorías</i>	154
4.7.4.2.3. <i>Medidas antropométricas</i>	156
4.7.4.2.3. <i>Radioabsorciometría de doble energía (DXA)</i>	156
4.7.4.2.4. <i>Análisis de impedancia bioeléctrica (BIA)</i>	157
4.7.4.2.4. <i>Analizador de grasa visceral</i>	158
4.7.4.2.5. <i>Actividad física</i>	159
4.7.4.2.6. <i>Cuestionarios</i>	159
4.7.4.2.7. <i>Tercera visita (Semana 4)</i>	159
4.8. Consentimiento informado y confidencialidad de los datos	160
4.9. Evaluación beneficio-riesgo	160
4.10. Productos de investigación/suplementación	161
<b>4.10.1 Suplementación administrada</b>	161
<b>4.10.2. Idoneidad del producto de investigación</b>	161
<b>4.10.3. Tratamientos previos y concomitantes</b>	164
<b>4.10.4. Manejo y suministro de productos del estudio</b>	164
<b>4.10.5. Evaluación del cumplimiento</b>	164
4.11. Procesamientos y análisis de los datos	165
<b>4.11.1. Análisis de regresión logística</b>	165
<b>V. RESULTADOS</b>	168
5.1. Inclusión y participación en el estudio	170
5.2. Descripción de la muestra	170

5.3. Características de los parámetros antropométricos al inicio y a lo largo del estudio	174
<b>5.3.1. Peso corporal al inicio del estudio</b>	174
<b>5.3.2. Índice de Masa Corporal al inicio del estudio</b>	175
<b>5.3.3. Variación de peso corporal a lo largo del estudio</b>	176
<b>5.3.4. Variación total de masa grasa corporal a lo largo del estudio</b>	177
<b>5.3.5. Variación total de la grasa del mediotorso a lo largo del estudio</b>	178
<b>5.3.6. Variación del índice de obesidad central (ICO) a lo largo del estudio</b>	179
5.4. Análisis de los test empleados en el estudio	180
<b>5.4.1. Puntuación total del Cuestionario de Salud (SF-36) a lo largo del estudio</b>	180
5.4.1.1. <i>Escala de Función Física</i>	181
5.4.1.2. <i>Escala de rol físico</i>	182
5.4.1.3. <i>Escala de Dolor Corporal</i>	183
5.4.1.4. <i>Escala de Salud General</i>	184
5.4.1.5. <i>Escala de Vitalidad</i>	185
5.4.1.6. <i>Escala de Función Social</i>	185
5.4.1.7. <i>Escala de rol emocional</i>	186
5.4.1.8. <i>Escala de Salud Mental</i>	187
<b>5.4.2. Cuestionario Escala Atenas de Insomnio (EAI-8)</b>	188
<b>5.4.3. Cuestionario POMS</b>	190
5.5. Evaluación de la seguridad	190
<b>5.5.1. Parámetros de la función del hígado</b>	191
5.5.1.1. <i>Alanina transaminasa (ALT)</i>	191
5.5.1.2. <i>Aspartato aminotransferasa (AST)</i>	191
5.5.1.3. <i>Gamma glutamiltransferasa (GGT)</i>	192
<b>5.5.2. Parámetros de la función renal</b>	192

5.5.2.1. Urea	192
5.5.2.2. Creatinina	193
5.5.2.3. Sodio (Na) <sup>+</sup>	193
5.5.2.4. Potasio (K) <sup>+</sup>	194
<b>5.5.3 Valoración de los parámetros metabólicos a lo largo del estudio</b>	195
5.5.3.1. Fructosamina	195
5.5.3.2. LDH (Lactato deshidrogenasa)	196
5.5.3.3. Homocisteína	197
5.5.3.4. Otros parámetros bioquímicos	197
<b>5.5.4. Valoración de las variables de control</b>	198
5.5.4.1. Variación de la actividad física (IPAQ)	198
5.5.4.2. Variación en los pasos diarios (podómetro)	201
5.5.4.3. Frecuencia cardíaca	202
5.5.4.4. Ingesta de calorías recomendada y declarada al inicio del estudio	203
5.5.4.5. Ingesta dietética recomendada e ingesta dietética informada	204
<b>VI. DISCUSIÓN</b>	208
6.1. Discusión de la metodología empleada	210
6.1.1. Composición corporal	211
6.1.2. Calidad de vida	215
6.1.3. Marcadores bioquímicos	218
<b>VII. CONCLUSIONES</b>	228
<b>VIII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b>	232
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	236
<b>X. ANEXOS</b>	288



## SIGLAS Y ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferasa
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
AST	Aspartato aminotransferasa
BIA	Impedancia Eléctrica
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades 10 edición
CV	Calidad de Vida
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DORICA	Estudio de Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular
DXA	Absorciometría de Rayos X de Energía Doble
EAI	Escala Atenas de Insomnio
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EGCG	Epigallocatequina-3-galato
ENRICA	Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular
ENSA	Encuesta de Salud
FEMEDE	Federación Española de Medicina del Deporte
FTO	Gen asociado a la masa grasa y obesidad
GREC	Grupo Español de Cineantropometría
Hb1Ac	Hemoglobina glicosilada
HCG	Gonadotropina coriónica humana
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
ICO	Índice de obesidad central

IMC	Índice de masa corporal
IPAQ	Cuestionario Internacional de Actividad Física
ISAK	Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
Met-min/semana	Metabólicos-minutos por semana
MET	Microscopía electrónica de transmisión
MG	Masa grasa
NHANES	Encuesta nacional de examen de salud y nutrición
OB	Obesidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
PC	Perímetro de la cintura
Pm	Pulsaciones minuto
POMS	Profile of Mood States (Perfil del estado del ánimo)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SNC	Sistema Nervioso Central
SP	Sobrepeso
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TG	Triglicéridos
TMB	Tasa de Metabolismo Basal
UCAM	Universidad Católica San Antonio de Murcia
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

## ÍNDICE DE DE FIGURAS

Figura 1. La obesidad como enfermedad multifactorial.	40
Figura 2. Mapa de la prevalencia de obesidad en población adulta.	43
Figura 3. Distinción de la obesidad androide y ginoide por distribución de la grasa corporal.	48
Figura 4. Alteraciones asociadas a la obesidad.	54
Figura 5. Enfermedades relacionadas con la obesidad.	56
Figura 6. Estructura química de un ácido hidroxibenzoico.	73
Figura 7. Estructura química de un ácido hidroxicinámico.	74
Figura 8. Estructura química de curcumina.	75
Figura 9. Estructura química del secoisolariciresinol y del matairesinol.	80
Figura 10. Estructura química lariciresinol y del pinoresinol.	81
Figura 11. Estructura química del resveratrol.	82
Figura 12. Ruta de biosíntesis del p-cumaril-CoA.	83
Figura 13. Ruta de biosíntesis de polifenoles.	84
Figura 14. Liberación, absorción, distribución y eliminación de polifenoles mediante diferentes vías.	90
Figura 15. Papel y funciones de los polifenoles y propiedades.	96
Figura 16. Partes de la molécula de catequina responsables de la actividad. neutralizante de radicales libres mediante donación de protones y posterior estabilización de la molécula de flavonoide.	97
Figura 17. Acción ácidos grasos poliinsaturados sobre la inflamación relacionada con la obesidad.	110
Figura 18. Diagrama de flujo del estudio.	128
Figura 19. Participante realizándose la prueba de impedancia bioeléctrica.	156
Figura 20. Ejemplo de los resultados obtenidos de la medición IMC con Tanita.	157
Figura 21. Obtención del perímetro de la cintura mediante Tanita ViScan.	157

Figura 22. HPLC.	162
Figura 23. Imagen de cápsula suplemento Fiit-ns®.	162
Figura 24. Imagen de cápsula placebo.	162
Figura 25. Diagrama de flujo del estudio.	171
Figura 26. Análisis pre-post del peso corporal entre el grupo experimental y el grupo control.	175
Figura 27. Análisis pre-post masa grasa corporal entre el grupo experimental y grupo control.	176
Figura 28. Análisis pre-post de la grasa del mediotorso entre el grupo experimental y grupo control.	177
Figura 29. Análisis pre-post ICO entre el grupo control y el grupo experimental.	178
Figura 30. Comparación total de la puntuación SF-36 entre grupo experimental y grupo control a lo largo del estudio.	180
Figura 31. Puntuación en la escala función física entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	181
Figura 32. Puntuaciones obtenidas en la escala salud general entre el grupo control y el grupo experimental a lo largo del estudio.	183
Figura 33. Puntuaciones obtenidas en la escala de vitalidad entre el grupo control y el grupo experimental a lo largo del estudio.	184
Figura 34. Puntuaciones obtenidas en la escala de salud mental.	187

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la obesidad según la OMS (2012).	46
Tabla 2. Clasificación de la obesidad según la SEEDO 2007.	47
Tabla 3: Clasificaciones de la obesidad.	50
Tabla 4. Fármacos para el tratamiento de la obesidad actualmente aprobados para su uso por la FDA.	65
Tabla 5.A. Principales clases de compuestos fenólicos y su presencia en alimentos.	70
Tabla 5.B. Principales clases de compuestos fenólicos y su presencia en alimentos.	71
Tabla 6.A. Estructura química de las diferentes familias de flavonoides, fuentes alimentarias y dosis ingesta diaria.	76
Tabla 6.B. Estructura química de las diferentes familias de flavonoides, fuentes alimentarias y dosis ingesta diaria.	77
Tabla 7. Variables seguridad.	138
Tabla 8. Parámetros bioquímicos y valores de referencia.	139
Tabla 9. Principales características del cuestionario de salud SF-36.	141
Tabla 10. Categoría 1: intensidad de actividad física baja.	143
Tabla 11. Categoría 2: intensidad de actividad física moderada.	143
Tabla 12. Categoría 3: intensidad de actividad física alta.	143
Tabla 13. Cuestionario Escala Atenas de Insomnio.	145
Tabla 14. Estados incluidos en el cuestionario POMS.	147
Tabla 15. Mediciones realizadas a lo largo del estudio.	149
Tabla 16. Resumen de las visitas y seguimiento del estudio.	150
Tabla 17. Tubos utilizados para muestras de sangre.	152
Tabla 18. Cálculo de la tasa de metabolismo basal.	154
Tabla 19. Cálculo calorías según actividad.	154
Tabla 20. Composición química de Fiit-ns®.	161
Tabla 21. Número de participantes del grupo Fiit-ns® y grupo placebo.	170
Tabla 22. Comparación de la edad entre el grupo control y el grupo	172

experimental.

Tabla 23. Comparación del sexo entre el grupo control y el grupo experimental.	172
Tabla 24. Comparación de la altura entre el grupo control y el grupo experimental.	173
Tabla 25. Comparación del peso entre grupo control y grupo experimental al inicio del estudio.	174
Tabla 26. Comparación del IMC entre el grupo control y grupo experimental al inicio del estudio.	174
Tabla 27. Puntuaciones obtenidas en la escala de rol físico entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	182
Tabla 28. Puntuaciones obtenidas en la escala de dolor corporal entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	182
Tabla 29. Puntuaciones obtenidas en la escala función social entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	185
Tabla 30. Puntuaciones obtenidas en la escala de rol emocional entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	186
Tabla 31. Diferencia en la EAI entre grupo experimental y grupo placebo a lo largo del estudio.	188
Tabla 32. Diferencia entre el grupo Fiit-ns® y grupo experimental en el cuestionario POMS.	189
Tabla 33. Comparación de los valores de Alanina Transaminasa entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	190
Tabla 34. Comparación de los valores de Aspartato Aminotransferasa entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	190
Tabla 35. Comparación de los valores Gamma Glutamyltransferasa entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	191
Tabla 36. Comparación de los valores de urea entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	192
Tabla 37. Comparación de los valores de creatinina entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	192
Tabla 38. Comparación de los valores de sodio entre grupo control y	193

grupo experimental a lo largo del estudio.

Tabla 39. Comparación de los valores de potasio entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	193
Tabla 40. Valores totales de fructosamina.	194
Tabla 41. Valores totales de LDH	195
Tabla 42. Valores totales de homocisteína	196
Tabla 43. Diferencias entre grupo Fiit-ns® y grupo placebo a lo largo del estudio en glucose, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos.	197
Tabla 44. Puntuación Total IPAQ	198
Tabla 45. Puntuación IPAQ para intensidad baja.	199
Tabla 46. Puntuación IPAQ para intensidad moderada.	199
Tabla 47. Puntuación IPAQ para intensidad vigorosa.	200
Tabla 48. Comparación de pasos diarios entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	201
Tabla 49. Comparación de la frecuencia cardiaca entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	201
Tabla 50. Comparación de la ingesta de calorías recomendada entre grupo control y grupo experimental al inicio del estudio	202
Tabla 51. Comparación del consumo declarado cardiaca entre grupo control y grupo experimental al inicio del estudio.	203
Tabla 52. Comparación de la ingesta recomendada cardiaca entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	204
Tabla 53. Comparación de la ingesta informada entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.	204



# **I - INTRODUCCIÓN**



## I - INTRODUCCIÓN

La obesidad se define como una enfermedad en la que hay una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, clasificando como sobrepeso aquellos sujetos que presentan un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 25 y obesidad a aquellos con IMC igual o superior a 30 (OMS, 2012).

El comportamiento sedentario y las dietas desequilibradas han llevado a un excesivo aumento del peso corporal convirtiéndolo en el problema de salud crónico más común en todo el mundo y uno de los mayores retos de salud pública del siglo XXI (ENPE, 2016). En 2014, más de 1900 millones de adultos en el mundo tenían sobrepeso y más de 500 millones eran obesos. Centrando la vista en España, el 39,3% de la población sufre sobrepeso y el 21,6% obesidad, por lo que más de la mitad de la población (60,9%), muestra un aumento significativo de la sobrecarga ponderal, según datos del Estudio Nutricional de la Población Española (ENPE, 2016). La prevalencia de obesidad en población adulta en España se sitúa en tasas inferiores a las estimadas en Estados Unidos (35,1%), las más altas se sitúan en países de Oriente Medio y Golfo Pérsico (37,38%). En la Comunidad de Murcia, la prevalencia asciende al 41,5% para el sobrepeso y la obesidad al 23,9%. Además de causar diversas discapacidades físicas y problemas psicológicos, el sobrepeso y la obesidad, especialmente cuando la grasa se acumula en la región abdominal, aumentan drásticamente el riesgo de la persona a desarrollar enfermedades cardiovasculares, afectando dramáticamente a la esperanza de vida media. Otras enfermedades asociadas con esta patología son diabetes, hipertensión, alteraciones inflamatorias, cáncer, insuficiencia respiratoria y osteoartritis (Sánchez-Ballesta, Jiménez, Romero, Orea, Maldonado, Ureña et al., 2006). El sobrepeso y la obesidad tienen profundas consecuencias físicas, sociales y económicas adversas que pueden afectar negativamente a la calidad de vida, convirtiéndose en un punto importante tanto para los pacientes como para los sanitarios y los responsables políticos. Como resultado, la calidad de vida se ha convertido en un punto final importante evaluado en los estudios

de sobrepeso y obesidad.

Entre las estrategias para conseguir reducir la obesidad se encuentran las modificaciones alimentarias, la actividad física moderada (Johns, Hartmann-Boyce, Jebb y Aveyard, 2014), los tratamientos farmacológicos (Apovian, Aronne, Bessesen, McDonnell, Murad, Pagotto et al., 2015), tratamientos quirúrgicos (Buchwald, Estok, Fahrbach, Banel, Jensen, Pories et al., 2009), terapias conductuales (Lam, Partridge y Allman-Farinelli, 2016), y complementos alimenticios (Sharifi, Eftekhari, Ostovan y Rezaianazadeh, 2017) y debido a la demanda cada vez mayor de la población, los suplementos naturales, ya que los efectos adversos derivados de los fármacos actuales han llevado a estudiar nuevas alternativas efectivas y seguras (Comerma-Steffensen, Grann, Andersen, Rungby y Simonsen, 2014).

Entre los suplementos naturales más estudiados por sus efectos sobre la salud, están los polifenoles, siendo responsables de los efectos de promoción de la salud que se les atribuye ya que los efectos biológicos de los polifenoles más estudiados han sido sus propiedades antioxidantes, entre otras (Chiva-Blanch y Visioli, 2012). Junto los polifenoles, otro compuesto natural que se ha usado tradicionalmente para la pérdida de peso es la cafeína, debido a sus mecanismos de acción para la pérdida de peso a través del aumento de la tasa metabólica, el gasto energético, la oxidación de lípidos y las actividades lipolíticas y termogénicas (Hall, 2012).

Los polifenoles son compuestos antioxidantes presentes en los alimentos vegetales de manera natural, accesibles en la dieta de las personas debido a su abundancia en una gran cantidad de alimentos donde sus propiedades antioxidantes, la neutralización de los radicales libres y la protección de las células frente al estrés oxidativo son los principales beneficios que se asocian a los polifenoles (Nguyen, Qiu, Cui, Goh, Mwangi, David et al., 2011).

El consumo de suplementos naturales con polifenoles y cafeína (Hursel, Viechtbauer, Dulloo, Tremblay, Tappy, Rumpler et al., 2011) para la pérdida de peso se debe principalmente a la combinación potenciada de sus efectos en la reducción del perfil inflamatorio a través de la utilización de agentes antioxidantes y antiinflamatorios, sobre la adipogénesis, induciendo la oxidación de grasas y regulación de la expresión génica (Kim, Kang y Lee, 2010) y

aumentando el gasto energético (Hursel, Viechtbauer, Dulloo, Tremblay, Tappy, Rumpler et al., 2011). Además, la evidencia de las últimas investigaciones, destacan el papel de los polifenoles y cafeína sobre la mejora de la calidad de vida debido a sus propiedades antiinflamatoria (Andújar, Recio, Giner, Cienfuegos-Jovellanos, Laghi, Muguerza et al., 2011), antimicrobianas (Rodrigo, Miranda, y Vergara, L, 2011), antidiabética (Pandey y Rizvi, 2009), anticancerígena (Weng y Yen, 2012), contra enfermedades cardiovasculares (Hollman, 2014), una mejora sobre el bienestar (Cases, Romain, Dallas, Gerbi, y Cloarec, 2015) pudiendo influir en la vasodilatación y la perfusión sanguínea en tejidos y órganos (Crozier, Stalmach y Lean, 2012) así como un efecto positivo sobre la salud mental, mejora del estado del ánimo (Bittencourt, Zeidán-Chuliá, Yatsu, Schnorr, Moresco y Kolling, 2014) y actuando en la calidad del sueño (Liu, Pukala, Musgrave, Williams, Dehle y Carver, 2013).

La mayoría de los estudios se han centrado en el papel de los polifenoles por un lado o de la cafeína por otro en las diferentes enfermedades derivadas de la obesidad y sobrepeso, pero muy pocos se han centrado en comprobar como actúan sobre la pérdida de peso corporal, mejora de la calidad vida y sobre la calidad del sueño, ambos compuestos de forma de conjunta. Por ello, el objetivo de la presente tesis doctoral, fue analizar los efectos de un suplemento alimenticio natural compuesto de polifenoles, cafeína y vitamina B<sub>3</sub> (Fiit-ns®, Fytexia, Montpellier, Francia), sobre la composición corporal, marcadores bioquímicos, la calidad de vida y del sueño, así como en el estado del ánimo en personas con sobrepeso y obesidad grado I.



## **II – REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**



## II – REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se ha realizado una revisión bibliográfica del sobrepeso y de la obesidad y de las diferentes intervenciones que se pueden llevar a cabo para clasificarla así como de los diferentes métodos tradicionales para la reducción de peso. En la actualidad, uno de los métodos en auge para la pérdida de peso son los suplementos naturales, entre los que destacan los polifenoles, debido a su gran variedad y fácil acceso y sobre todo, debido a las propiedades antiobesogénicas que se les han atribuido. A su vez, se ha profundizado en la importancia de la calidad de vida, la calidad del sueño y estados del ánimo que tienen las personas con sobrepeso y obesidad una vez son sometidos a un suplemento rico en polifenoles, con cafeína y vitamina B<sub>3</sub>.

### 2.1. Obesidad.

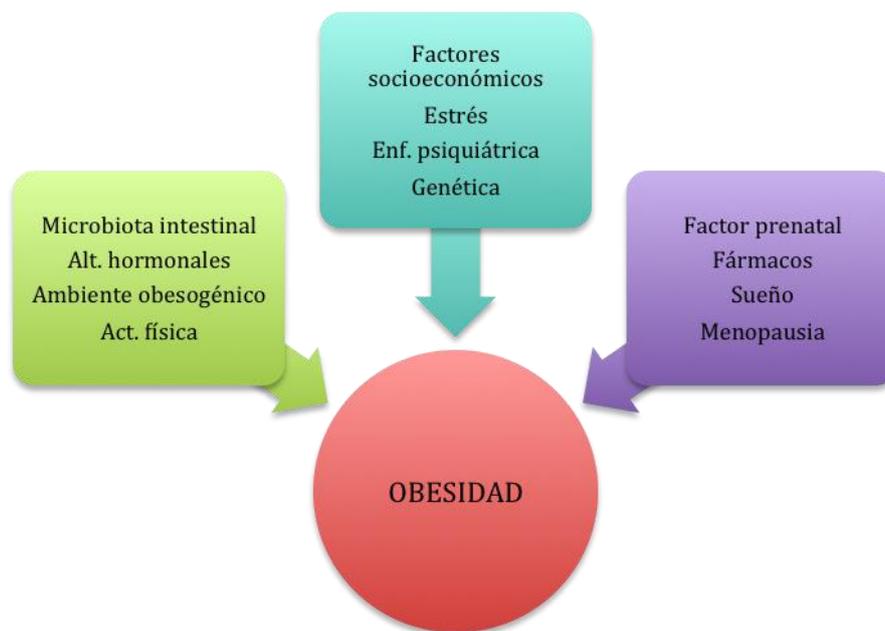
#### 2.1.1. Definición y prevalencia

La obesidad es definida como una enfermedad en la que hay una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (OMS, 2012) o lo que es lo mismo, por un porcentaje de masa grasa superior al 25% en hombres y al 33% en mujeres. Se clasifica en función del IMC (obesidad leve 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, moderada 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> y mórbida  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), el perímetro de cintura (obesidad abdominal  $\geq 102$  cm en hombres,  $\geq 88$ cm en mujeres; en bipedestación y sobre la cresta ilíaca) (Carmienke, Freitag, Pischon, Schlattmann, Fankhaenel, Goebel et al., 2013).

Desde la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) se promueve tanto el uso de clasificaciones de obesidad que unen descriptores antropométricos y clínicos (Garvey, Garber, Mechanick, Bray, Dagogo-Jack y Einhorn, 2014), como fórmulas matemáticas desarrolladas en población española para estimar el porcentaje de MG (Clínica Universidad de Navarra-*Body Adiposity Estimator*) (Gómez-Ambrosi, Silva, Catalán, Rodríguez, Galofré, Escalada et al.,

2012).

Debido a la relación entre el estilo de vida, los factores neuroendocrinos y la predisposición genética, la obesidad es considerada una enfermedad crónica de origen multifactorial (Figura 1) (Salas-Salvadó, Fernández-Ballart, Ros, Martínez-González, Fitó, Estruch et al., 2008; Pereira, Cazarolli, Lavado, Mengatto, Figueiredo, Guedes et al., 2011; Gerhauser, 2012).



**Figura 1.** La obesidad como enfermedad multifactorial. Fuente: elaboración propia.

Esta ganancia de peso provoca un aumento de las reservas en forma de grasa en el organismo en relación con el promedio normal para la edad, sexo, talla y complejión (Damcott, Sack y Shuldiner, 2003; Moreno-Aliaga, Santos, Marti y Martinez, 2005). En la actualidad, la obesidad es considerada como una de las alteraciones metabólicas con mayor repercusión tanto desde el punto de vista sanitario y desde ámbitos psicológicos, sociales y económicos (Friedman y Fanning, 2004). Debido a los cambios ambientales y sociales que han tenido lugar en las últimas décadas y que han interactuado con una determinada predisposición genética, este fenómeno, es considerado una epidemia (Martinez,

2000).

El aumento de peso y el exceso de grasa corporal han sido considerados como símbolos de salud y bonanza a lo largo de la historia de la humanidad, pero en la actualidad son considerados una amenaza para la salud afectando a miles de personas en el mundo (Faeh, Braun, Tarnutzer y Bopp, 2011). En las últimas dos décadas, ha pasado a ser uno de los retos más importantes de la salud pública debido al aumento de la prevalencia de la obesidad duplicándose y considerándola como la epidemia del siglo XXI (Scarborough, Bhatnagar, Wickramasinghe, Allender, Foster y Rayner, 2011).

La prevalencia de obesidad en España, según el IMC es del 21,6% (22,8% varones, 20,5% mujeres), aumentando con la edad, y siendo mayor en mujeres a partir de los 50 años; mayor en el Principado de Asturias (25,7%) y menor en Islas Baleares (10,5%) (Aranceta-Bartrina, Pérez-Rodrigo, Alberdi-Aresti, Ramos-Carrera y Lázaro-Masedo, 2016). Según el perímetro de la cintura la obesidad abdominal es del 36%, incrementándose hasta el 62% en mayores de 65 años (Gutiérrez-Fisac, Guallar-Castillón, León-Muñoz, Graciani, Banegas y Rodríguez-Artalejo, 2012).

Actualmente, este trastorno presenta un aumento en la prevalencia (Martinez, Moreno y Martinez-González, 2004) y es un grave problema para la salud pública debido al riesgo de desarrollar enfermedades como la diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, alteraciones inflamatorias, aumento del riesgo de cáncer, insuficiencia respiratoria y osteoartritis, causando un elevado coste sanitario derivado de las mismas (Sánchez-Ballesta et al., 2006).

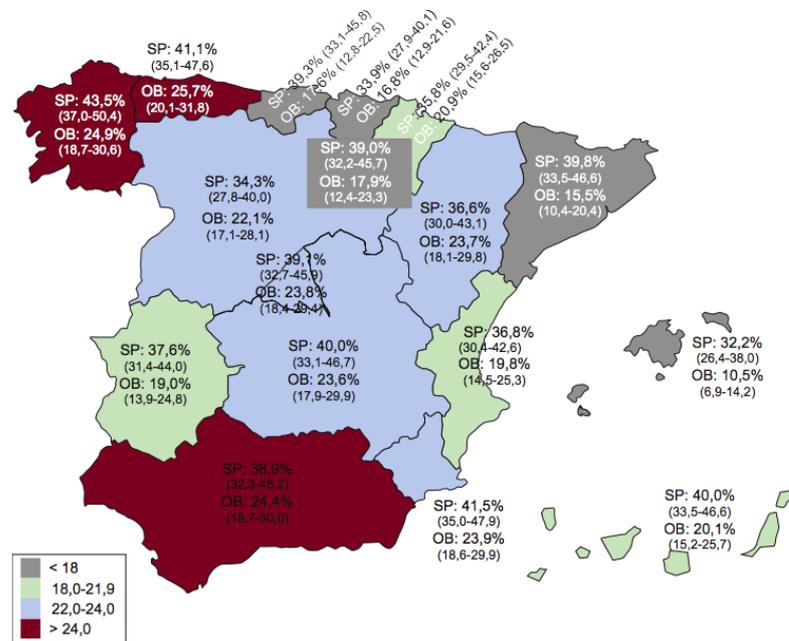
Según la OMS, entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de obesidad (IMC mayor o igual 30) casi se ha duplicado. Por otro lado, ya no se trata de un problema predominante de la sociedad moderna sino que también está afectando a países menos desarrollados (Wolfram, Raederstorff, Wang, Teixeira, Elste y Weber, 2005). Así mismo, engloba un abanico cada vez más amplio de edades, manifestándose un grave problema de obesidad infantil (Murase, Misawa, Minegishi, Aoki, Ominami, Suzuki et al., 2011).

Es necesario poder mejorar las estrategias contra la obesidad en España, así, en 2013, la OMS adoptó el Plan de Acción Mundial para la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles 2013-2020, y fijaba como objetivo

el aumento cero de la prevalencia de obesidad entre 2010 y 2025 (OMS, 2013).

Los primeros datos poblacionales basados en mediciones individuales del peso y la talla de adultos proceden de estudios locales y autonómicos realizados en la década de los noventa. El estudio SEEDO (Aranceta, Pérez-Rodrigo, Serra-Majem, Ribas-Barba, Quiles-Izquierdo, Vioque et al., 2003) realizó la primera estimación para todo el Estado, a partir del análisis de un grupo de datos conformado por los estudios de ámbito autonómico disponibles realizados en muestras poblacionales aleatorias siguiendo unos procedimientos comparables, datos actualizados años más tarde en el estudio DORICA (Aranceta-Bartrina, Serra-Majem, Foz-Sala y Moreno-Esteban, 2005). Entre 2008 y 2010, el estudio ENRICA (Gutiérrez-Fisac et al., 2012) proporcionó estimaciones en adultos a partir de datos antropométricos en una muestra poblacional de ámbito estatal.

En el estudio ENPE (Figura 2) se ha estimado en la población adulta española entre 25 y 64 años tiene prevalencias de sobrepeso del 39,3% y de obesidad general del 21,6%. Estos datos se encuentran en sintonía con las estimaciones realizadas en el estudio ENRICA en 2008-2010 (Gutiérrez-Fisac et al., 2012), estudio en el que se estimó una prevalencia de obesidad del 22,9% en población española mayor de 18 años. Por el contrario, se aprecia un aumento significativo de la sobrecarga ponderal en la población adulta española en comparación con los datos referidos por el estudio DORICA en 2003 (Aranceta-Bartrina et al., 2005), en el que se estimaron en población entre 25 y 64 años prevalencias de obesidad del 15,5% y de sobrepeso (IMC, 25,0-29,9), del 39,2%.



**Figura 2.** Mapa de la prevalencia de obesidad en población adulta (25-64 años) en España. Tasas ajustadas por edad. Fuente: Aranceta-Bartrina, Pérez-Rodrigo, Alberdi-Aresti, Ramos-Carrera y Lázaro-Masedo, 2016.

Los datos de la Encuesta de Salud Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Encuesta Nacional de Salud 2011-2012) indican asimismo esta tendencia, si bien en ENSA las estimaciones de la prevalencia de sobrepeso y obesidad se basan en datos autorreferidos y no en mediciones individuales de peso y talla. En España la prevalencia de obesidad en población adulta se sitúa en tasas inferiores a las estimadas en Estados Unidos, país en el que la prevalencia de obesidad (IMC 30) en población mayor de 20 años (2011-2012) (Ogden, Carroll, Kit y Flegal, 2014) alcanza al 35,1%, a pesar de que los autores de este análisis apuntan una tendencia a la estabilización de las tasas sin cambios significativos.

### 2.1.2. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la obesidad es debida a la relación de múltiples factores de tipo metabólico, genético, hormonal, cultural y social, aunque principalmente es debida a un desequilibrio del balance energético causado por un aumento de la

ingesta y/o disminución del gasto calórico.

Los cambios tanto en cantidad como en calidad son uno de los principales motivos en la modificación de los hábitos de dieta en los últimos años (Nagasako-Akazome, Kanda, Ohtake, Shimasaki y Kobayashi, 2007), propiciando la aparición de esta epidemia. Estos “malos hábitos” provocan una situación de desequilibrio dietético, debido a un aumento de la concentración de grasas y azúcares simples en los alimentos ingeridos, un mayor consumo de grasas saturadas animales y una disminución en el consumo de hidratos de carbono complejos, fibra alimentaria, frutas y verduras. Esta problemática se ve acompañada de cambios en el estilo de vida, con una marcada disminución de la actividad física. Según la bibliografía consultada, se ha demostrado que las actividades sedentarias y acumulación adiposa está en clara consonancia con el aumento de peso, pero existe la opción de revertirlo al aumentar la actividad física (Wright, Dawson, Jalleh y Law, 2010).

### **2.1.3. Genética y obesidad**

La predisposición genética aporta una mayor susceptibilidad individual a la ganancia de peso siempre y cuando exista un entorno ambiental que favorezca su desarrollo (Pérez De La Cruz, Luna López y Culebras Fernández, 2010). Se ha corroborado que los efectos combinados de variantes poligénicas predispone genéticamente a la obesidad y no sólo a variaciones de un único gen (Hinney, Vogel y Hebebrand, 2010).

Son muchos los estudios publicados sobre los SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), implicándolos con distintos marcadores como el IMC, la circunferencia de la cintura y la cadera o pliegues de grasa subcutánea (Jess, Zimmermann, Kring, Berentzen, Holst, Toubro et al., 2008; Thorleifsson, Walters, Gudbjartsson, Steinthorsdottir, Sulem, Helgadottir et al., 2009; Zhang, Karns, Narancic, Sun, Cheng, Missoni et al., 2010). Los factores culturales relacionados con la alimentación, han condicionado de cierta manera la obesidad, siendo decisivos en el aumento de su prevalencia en los últimos años a nivel mundial (OMS, 2013).

Los estudios publicados certifican que la obesidad presenta un componente genético a pesar de que las alteraciones genéticas relacionadas con la obesidad

suponen menos del 1% en las distintas grados de obesidad. No obstante, entre el 40 y el 70% de los cambios del peso corporal se ha asociado a la herencia genética (Jung, Triebel, Anke, Richling, y Erkel, 2009). Además, desde un punto de vista evolutivo, los individuos con genes «ahorradores» han podido verse favorecidos pudiendo sobrevivir en mayor proporción en épocas de escasez de alimentos (Graziani, D'argenio, Tuccillo, Loguercio, Ritieni, Morisco et al., 2005). Se han descrito un número reducido de mutaciones genéticas responsables del desarrollo de esta enfermedad, así, los resultados de la última revisión de "The Human Obesity Gene Map" demuestran que sólo se han descrito 176 casos de obesidad debidos a mutaciones, correspondientes a 11 genes, mientras que se han identificado más de 200 genes potencialmente implicados en la obesidad (Nakazato, Hongsun, y Waga, 2006). En la actualidad, la opción más utilizada para detectar nuevas variantes genéticas relacionadas con la obesidad y sus comorbilidades asociadas son los estudios de asociación del genoma completo (GWAS). El gen FTO fue el primero relacionado con la obesidad tras replicarse su asociación en poblaciones diferentes (gen asociado a la obesidad y a la masa grasa) (Ohta, Sami, Kanda, Saito, Osada y Kato, 2006; Sugiyama, Akazome, Shoji, Yamaguchi, Yasue, Kanda et al., 2007). A partir de ahí, se han investigado nuevos genes en los que se han identificado nuevas variantes genéticas asociadas a la obesidad (Campion y Martinez, 2004; Pickavance, Brand, Wassermann y Wilding, 2005; vel Szic, Ndlovu, Haegeman y Berghe, 2010).

#### **2.1.4. Hormonas y obesidad**

En relación a los indicadores neuroendocrinos relacionados con la obesidad, destacan las hormonas que promueven la acumulación de lípidos, insulina y cortisol, así como aquellas que favorecen la movilización de lípidos, hormonas de crecimiento y hormonas sexuales esteroideas. Así, una posible alteración entre estas hormonas está vinculado con el síndrome de Cushing, un excesivo consumo de alcohol, fumar, así como la ansiedad y el estrés asociado al ritmo de vida (Gerhauser, 2012). Por otra lado, la regulación de la ingesta se realiza mediante mecanismos neuroendocrinos, ya que la fase cefálica de la digestión se encuentra controlada por la actividad de neuropéptidos hipotalámicos, como es el neuropéptido Y, que junto con factores gastrointestinales (como la ghrelina) que

actúan a nivel hipotalámico, promueven la sensación de apetito estimulando la necesidad de comer. Por otra parte, están los mecanismos implicados en el gasto energético que por la acción de nutrientes y hormonas se libera energía procedente de la termogénesis inducida.

## 2.2. Clasificación de la obesidad

Existen diferentes clasificaciones de la obesidad, como la clasificación según la OMS, la clasificación según la SEEDO, atendiendo a la distribución de la grasa corporal, de acuerdo a la celularidad del tejido adiposo, la clasificación cardiometabólica y la propuesta por Edmonton.

### 2.2.1. Clasificación según el IMC

Atendiendo a la OMS (2012) se puede obtener la clasificación tal y como se muestra en la Tabla 1. También se emplea la clasificación propuesta por la SEEDO presentando mínimas diferencias con la anterior (Tabla 2).

**Tabla 1.** Clasificación de la obesidad según la OMS (2012).

<b>Clasificación</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Delgadez o desnutrición calórica	<18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad grado I	30-34,9
Obesidad grado II	35-39,9
Obesidad grado III	> 40

Fuente: Adaptado de la OMS (2012).

**Tabla 2.** Clasificación de la obesidad según la SEEDO 2007.

Clasificación	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad de tipo I	30-34,9
Obesidad de tipo II	35-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	> 50

Fuente: Adaptado de la SEEDO (2007).

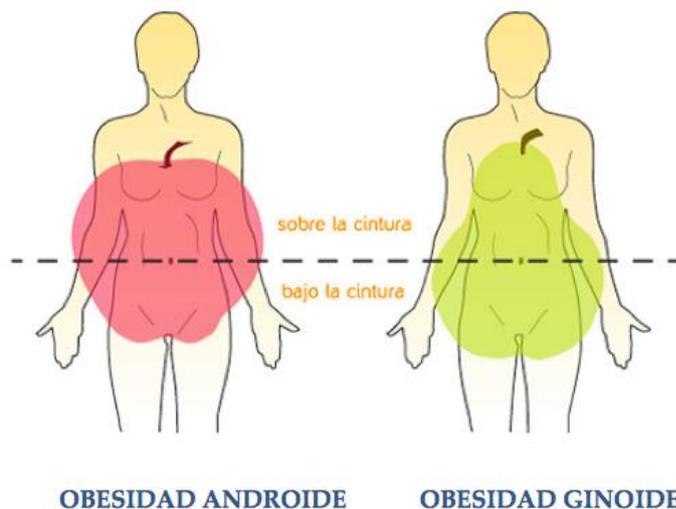
### 2.2.2. Clasificación de acuerdo a la distribución de la grasa corporal

Atendiendo a la distribución del tejido adiposo se distinguen tres tipos de obesidad:

-Obesidad androide o central o abdominal: el exceso de grasa se localiza en cara, tórax y abdomen. Este tipo de obesidad está relacionada con un aumento del riesgo de dislipemia, diabetes, enfermedad cardiovascular y de mortalidad en general (Consenso SEEDO 2000). Para determinar la obesidad abdominal o androide se emplea el cociente cintura-cadera definido por el perímetro cintura (cm)/perímetro cadera (cm). Valores > 0.9 en mujer y > 1 en hombre son un indicador de posibles complicaciones a nivel vascular y metabólica (Jara, 2001).

-Obesidad ginoide o periférica: la grasa se acumula principalmente en la cadera y en los muslos, relacionada fundamentalmente con alteraciones de retorno venoso en extremidades inferiores (varices) y con artrosis de rodilla (genoartrosis) (Consenso SEEDO 2000). Si la relación cintura/cadera es > 1 en el hombre y > 0,9 en la mujer hablamos de obesidad (Jara, 2001).

-Obesidad de distribución homogénea: cuando el exceso de grasa no predomina en ningún área anatómica concreta (Jara, 2001) (Figura 3).



**Figura 3.** Distinción entre la obesidad androide y ginoide por distribución de la grasa corporal. Fuente: Adaptado de Álvarez, Escribano y Trifu, 2016.

### 2.2.3. Clasificación de acuerdo a la celularidad del tejido adiposo

Según la celularidad del tejido adiposo se distinguen dos tipos de obesidad:

-Hiperplásica: caracterizada por el aumento del número de células adiposas (Harrinson, 2006).

-Hipertrófica: caracterizada por el aumento del volumen de los adipocitos (Harrinson, 2006). Este tipo de obesidad suele caracterizarse por una acumulación troncular de la grasa.

### 2.2.4. Clasificación cardiometabólica

En 2013, Garvey propuso la clasificación cardiometabólica de la obesidad (Garvey, 2013), la cuál, estratifica a los sujetos con obesidad en 5 categorías de riesgo en base a 6 factores: tensión arterial, hipertensión o uso de medicación antihipertensiva, niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol HDL y el valor a las 2 horas de la prueba de sobrecarga oral de glucosa, y las relaciona con el riesgo de

desarrollar diabetes en un futuro, basándose en el estudio CARDIA, y la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, acogiéndose a los resultados de la cohorte NHANES (Guo y Garvey, 2017). Aquellos con la asignación más baja (estadio 0) serían aquellos con un menor riesgo cardiovascular, en comparación con aquellos sujetos con una asignación más alta (estadio 4) que representarían un riesgo cardiometabólico más elevado.

### **2.2.5. Clasificación según priorización terapéutica**

La propuesta de Edmonton surgió en el año 2009, en el contexto de crear una aproximación diagnóstica estandarizada que estratificara a los sujetos según riesgo de salud, fuera predictiva de mortalidad y sustentara criterios de priorización terapéutica, de la mano de Sharma y Kushner (Sharma y Kushner, 2009). Para su aplicación, es necesario conocer medidas antropométricas, marcadores bioquímicos, tensión arterial, existencia de enfermedad hepática, renal, osteoarticular, síndrome apnea-hipopnea del sueño y reflujo gastroesofágico, y se considera el grado de capacidad funcional para las actividades de la vida diaria. Con estas variables resultantes (nueve relativas a comorbilidades asociadas a la obesidad y una sobre funcionalidad física) se divide a los sujetos en 5 estadios clínicos con diferente riesgo vital, siendo el estadio 0 el de menor riesgo atribuido, y así sucesivamente, guardando una estrecha relación esta clasificación con el aumento de la mortalidad asociado a la obesidad (Padwal, Pajewski, Allison y Sharma, 2011).

La estratificación de Edmonton atendiendo al pronóstico vital de los sujetos permite orientar acerca de la necesidad de intensificar el tratamiento de la obesidad en todas sus dimensiones: modificaciones del estilo de vida, terapia cognitivo-conductual, tratamiento farmacológico, cirugía bariátrica, manejo del dolor, terapia ocupacional y apoyo psicosocial, hacienda hincapié en la prioridad terapéutica. Algunas investigaciones indican que la propuesta de Edmonton se ha mostrado eficaz en la gestión de la lista de espera quirúrgica en los sujetos con obesidad (De Cos, Cardenas, Pelegrina, Roldan, Calvo, Vazquez et al., 2014).

En la tabla 3 se resumen las principales características de las distintas clasificaciones de la obesidad.

Tabla 3. Clasificaciones de la obesidad.

Clasificación	Categorías	Ventajas	Inconvenientes
<b>IMC</b>	1.Sobrepeso	1.Rápido	1.No cuantifica grasa
	2.Obesidad grado I	2. Fácil	2.Peor correlación con riesgo cardiovascular
	3.Obesidad grado II	3.Barato	
	4.Obesidad grado III	4.Reproducibile	
<b>Porcentaje grasa</b>	1.Limítrofe	1.Cuantifica grasa corporal	1. Más caro
	2.Obesidad		2. Menos accesible
<b>Patrón grasa de distribución corporal</b>	1.Androide	1.Mejor correlación RCV	1. No cuantifica grasa
	2.Ginoide	2.Rápido	
		3.Fácil	
		4.Barato	
		5.Reproducibile	
<b>Cardiometabólica</b>	1.Estadio 0	1.Buena correlación RCV	1. No cuantifica grasa
	2.Estadio 1		2. Más cara
	3.Estadio 2		3. Más lenta
	4.Estadio 3		
	5.Estadio 4		
<b>Edmonton</b>	1.Estadio 0	1.Buena correlación mortalidad	1. No cuantifica grasa
	2.Estadio 1		2. Más cara
	3.Estadio 2		3. Más lenta
	4.Estadio 3	2.Incorpora calidad de vida	4. Más subjetiva
	5.Estadio 4	3.Orientación terapéutica	
		4.Costo eficaz	

Fuente: Adaptado de Álvarez, Escribano y Trifu (2016).

En la mayoría de estudios epidemiológicos, el IMC es el índice más

utilizado y recomendado por diferentes sociedades de médicos y organizaciones de salud internacionales para el uso clínico, debido a su reproducibilidad, fácil aplicabilidad y capacidad de reflejar la adiposidad en la mayor parte de sujetos. El punto de corte para definir la obesidad es un valor de IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> o superior. En poblaciones infanto-juveniles se emplean como criterios para establecer el sobrepeso y la obesidad aquellos valores específicos por edad y sexo de los percentiles 85 y 97 del IMC, respectivamente, empleando las tablas de Cole, Bellizzi, Flegal y Dietz (2000). Esto permite realizar distinciones con otro tipo de estudios internacionales (Majem, Barba, Bartrina, Rodrigo, Santana y Quintana, 2003).

### 2.3. Comorbilidades de la obesidad

La obesidad es considerada como una enfermedad en sí misma siendo un factor de riesgo para múltiples enfermedades crónicas, como la diabetes, enfermedades cardiovasculares e hipertensión (Boque, Campión, Paternain, García-Díaz, Galarraga, Portillo et al., 2009). Así, las enfermedades que se derivan de la obesidad son las responsables de que ésta cause al menos 2,8 millones de muertes, por encima de las cifras de muertes causadas por la malnutrición. Seguidamente, se describen las más importantes (Forja, Petrina y Barbería, 2002):

1. Anomalías lipídicas: la obesidad se vincula con un perfil lipídico aterógeno (Forja et al., 2002). Las anomalías lipídicas más prevalentes en la obesidad son: aumento del colesterol total, de los triglicéridos, de las partículas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), del colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y descenso del colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad).

Se cree que la clave de todas estas alteraciones está en el aumento de la producción de las VLDL el cual está, a su vez, estrechamente relacionada con la insulinemia y el porcentaje de grasa corporal, en especial la grasa visceral. En la obesidad existe un excedente de ácidos grasos libres que no puede ser metabolizado por el tejido graso en su totalidad y pasa al hígado. La producción de estas VLDL se ve aumentada debido a esta mayor afluencia de ácidos grasos libres, lo que terminará condicionando un aumento de las LDL.

2. Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2: aumenta en relación al grado de obesidad, tiempo y distribución de la grasa corporal creando una situación de

insulino-resistencia, que alcanza el máximo deterioro en la utilización periférica de la insulina en sujetos con un porcentaje de grasa corporal superior al 30%.

La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son obesos y la epidemia de obesidad en todo el mundo explica el progresivo aumento de la incidencia y prevalencia en diabetes, incluso en niños y adolescentes (Tirosh, Shai, Afek, Dubnov-Raz, Ayalon, Gordon et al., 2011) y la previsión es que este ascenso continúe de forma exponencial en los próximos años.

3. Alteraciones respiratorias: la disminución del volumen de los pulmones causado por un aumento de masa grasa lleva a la aparición de la apnea del sueño provocando disfunción pulmonar, síndrome de Pickwick e hipertensión pulmonar.

4. Alteraciones cardiovasculares: aparecen principalmente enfermedades como son la cardiopatía isquémica, miocardiopatía, arritmias, accidente vasculocerebral e insuficiencia cardíaca.

La obesidad puede causar aterosclerosis coronaria mediante mecanismos estudiados, como son la dislipemia, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 (Narkiewicz, Phillips, Kato, Hering, Bieniaszewski y Somers, 2005; Poirier, Giles, Bray, Hong, Stern, Pi-Sunyer et al., 2006). No obstante, se ha demostrado que la asociación entre obesidad y enfermedad cardiovascular (Romero-Corral, Montori, Somers, Korinek, Thomas, Allison et al., 2006) podría deberse a otros muchos factores, como inflamación subclínica, activación neurohormonal con aumento del tono simpático (Romero-Corral, Somers, Sierra-Johnson, Thomas, Collazo-Clavell, Korinek et al., 2008), altas concentraciones de leptina e insulina (Romero-Corral et al., 2008), apnea obstructiva del sueño e intercambio aumentado de ácidos grasos libres, y también debido al depósito de grasa en áreas específicas del cuerpo con función directa en la patogenia de la aterosclerosis coronaria, como la grasa subepicárdica (Chaowalit y Lopez-Jimenez, 2008).

El riesgo cardiovascular puede aumentar con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y en personas con colesterol HDL bajo, triglicéridos elevados, intolerancia a la glucosa y elevaciones de la proteína C-reactiva, del fibrinógeno y de la homocisteína.

Un factor predictivo de enfermedades cardiovasculares es la homocisteína, considerado como factor aterogénico en distintas enfermedades como las

enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares siendo el rango de referencia estimado entre 5-15 $\mu$ mol/L, valores por encima están asociados con trastornos cardiovasculares.

En la obesidad se produce en ambos sexos un aumento de la mortalidad por cardiopatía. Las personas con obesidad tienen el doble de riesgo de sufrir insuficiencia cardiaca que los sujetos con un IMC normal (Krum, Schlaich, Whitbourn, Sobotka, Sadowski, Bartus et al., 2009). Los pacientes con grados avanzados de obesidad que sufren insuficiencia cardiaca sin una causa identificable de disfunción del ventrículo izquierdo son diagnosticados de cardiomiopatía por obesidad (Wong-On y Murillo-Cuzza, 2004).

5. Hipertensión arterial: existe una relación directa entre obesidad androide, hiperinsulinismo e hipertensión arterial. La coexistencia de obesidad e hipertensión desencadena el engrosamiento de la pared ventricular con un mayor volumen cardíaco y un mayor riesgo de sufrir un infarto.

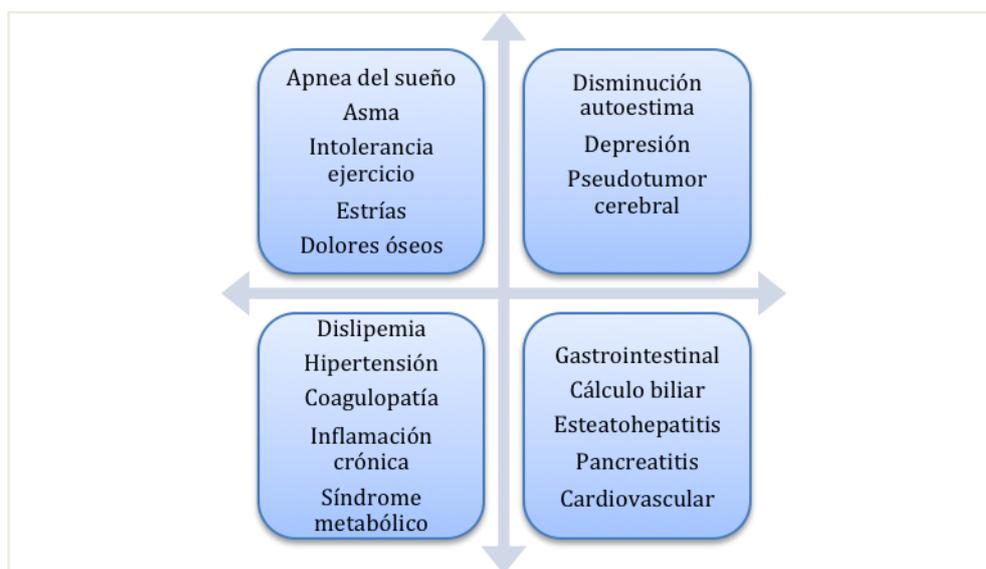
La primera causa de hipertensión arterial adquirida es la obesidad, existiendo una asociación entre el aumento del peso corporal y los niveles de presión arterial (Meigs, Wilson, Nathan, D'Agostino, Williams y Haffner, 2003). En el estudio NHANES III, el 36% de los individuos con sobrepeso y más del 60% de los que presentaban un IMC > 35 fueron diagnosticados de hipertensión arterial. Son muchos los mecanismos que parecen estar implicados, alguno de los cuales, explica esta asociación por el aumento de la concentración de la insulina que suele acompañar a la obesidad. Esta situación de hiperinsulinemia tiene como consecuencias a nivel renal un aumento, a su vez, de la reabsorción tubular de sodio, lo que conlleva un aumento de la resistencia vascular periférica para compensar el aumento del flujo sanguíneo.

En la hipertensión sin obesidad, el corazón sufre una hipertrofia concéntrica con engrosamiento de las paredes ventriculares. En presencia de obesidad, se produce una dilatación excéntrica con aumento de la precarga y del trabajo necesario para la contracción. La combinación de obesidad e hipertensión conduce a un engrosamiento de la pared ventricular con un mayor volumen cardíaco y así a una mayor posibilidad de fallo cardíaco (Nicewarner-Peña, Freeman, Reiss, He, Peña, Walton et al., 2001).

6. Alteraciones tumorales: los sujetos obesos presentan un aumento del

riesgo de sufrir cáncer, siendo en mujeres los más frecuentes el de mama, endometrio, vesícula y ovario y en hombres, el cáncer de recto y de prostata, aumentando el riesgo del cáncer de colon y recto en ambos sexos por igual.

7. Alteraciones articulares: la osteoartritis está aumentada en la obesidad, pudiendo aparecer también artrosis, hernias discales y gota e hiperuricemia (Figura 4).



**Figura 4.** Alteraciones asociadas a la obesidad. Fuente: Elaboración propia.

8. Alteraciones digestivas: la calidad de vida puede verse alterada significativamente con la aparición de reflujo gastroesofágico, la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica, causado por el acúmulo de grasa en los hepatocitos, y la colelitiasis, por una mayor excreción de colesterol.

La presencia de obesidad hace que la grasa se acumule en el citoplasma de los hepatocitos formando vesículas de triglicéridos y en ocasiones se puede acompañar de infiltrado inflamatorio lobular y portal, necrosis y abalonamiento hepatocitario con eventuales cuerpos de Mallory y fibrosis progresiva hasta llegar al estadio de cirrosis y hepatocarcinoma.

Los hepatocitos están activamente involucrados en el metabolismo de la

glucosa y los lípidos (incluyendo colesterol y lipoproteínas), síntesis de proteínas plasmáticas y la producción de proteínas inflamatorias tales como la proteína C reactiva; por tanto, es fácil suponer que una alteración del metabolismo hepático tenga consecuencias graves en el resto del organismo. La obesidad está asociada con esteatosis, una acumulación patológica de lípidos dentro de los hepatocitos.

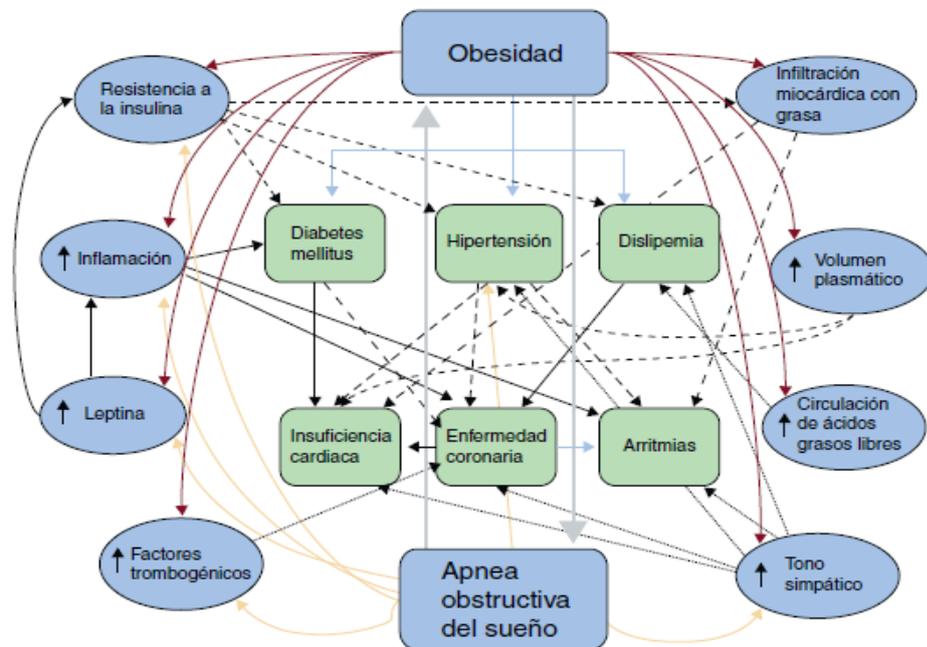
9. Alteraciones renales: ocasionadas por la hipertensión arterial, llevando a proteinuria y daño renal pudiendo aparecer litiasis y glomerulopatías.

10. Alteraciones endocrinas: eje renina-aldosterona, eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, tiroides y el sistema reproductivo.

11. Alteraciones neurológicas: accidentes cerebrovasculares e hipertensión intracraneal.

12. Alteraciones psicológicas: depresión, ansiedad y exclusión social.

13. Síndrome metabólico: es considerado una entidad clínica especial, ya que está relacionado con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y/o diabetes. El síndrome está relacionado con la obesidad central y la resistencia a la insulina, tomando fuerza en los últimos años, los criterios establecidos por la Federación Internacional de Diabetes (Alberti, Zimmet y Shaw, 2005), donde se especifican puntos de corte para el perímetro de la cintura propios de la población europea (Figura 5).



**Figura 5.** Enfermedades relacionadas con la obesidad. Fuente: Adaptado de López-Jiménez, Bhatia, Collazo-Clavell, Sarr y Somers (2005).

## 2.4. Diagnóstico de obesidad.

### 2.4.1. Anamnesis

La realización de una historia clínica completa es imprescindible en la obesidad. Debe incluir datos como antecedentes familiares y personales de interés, debe efectuarse una entrevista en profundidad sobre la evolución de la obesidad a lo largo de la vida de la persona e incluirse aquellos datos importantes acerca de la alimentación y hábitos de vida. Especialmente, se debe prestar atención a las causas desencadenantes de la obesidad (gestación, menopausia, cese del consumo de tabaco, toma de fármacos asociados a un incremento de peso corporal), causas secundarias de obesidad, identificación de comorbilidades mayores o menores, estudio de los hábitos alimentarios, descartando alteraciones del comportamiento alimentario, y nivel de actividad física, registros de los intentos previos de pérdida de peso, los tratamientos utilizados y su eficacia, y motivación para enfrentarse a un nuevo programa de adelgazamiento.

#### **2.4.2. Exploración física y estudios complementarios**

La exploración física va enfocada a detectar la presencia de signos de obesidad secundaria (hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, hiperinsulinismo, hipogonadismo, síndrome de ovarios poliquísticos) y consecuencias de la propia obesidad (signos de insuficiencia cardíaca, dislipemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial). Para completar el estudio es necesario una analítica sanguínea, una ecografía abdominal así como pruebas funcionales respiratorias y estudio polisomnográfico para el diagnóstico de síndrome de apnea durante el sueño, o ecocardiografía si hubiera sospecha de insuficiencia cardíaca o enfermedad valvular (Salas-Salvadó, Rubio, Barbany y Moreno, 2007).

#### **2.4.3. Evaluación de la adiposidad global y regional**

Para la evaluación de la adiposidad es necesario determinar el peso, talla e IMC. A pesar de ser parámetros aparentemente sencillos de determinar, en la práctica las medidas pueden resultar complejas. El perímetro de la cintura es el mejor indicador de la grasa visceral (y de sus cambios con la pérdida de peso), así como del riesgo cardiovascular, que es la relación cintura/cadera (Onat, Avc, Barlan, Uyarel, Uzunlar y Sansoy, 2004).

Otros métodos de determinación de la composición corporal como son la medida de los pliegues cutáneos y la determinación de la cantidad de grasa junto con otras técnicas más complejas son cada vez más utilizadas en la práctica clínica y en la investigación y el uso de aparatos de impedancia bioeléctrica, la absorciometría de Rayos X de Energía Doble (DXA), la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la Tomografía Axial Computarizada (TAC) (Faeh et al., 2011).

#### **2.4.4. Métodos instrumentales para la medición de la composición corporal**

Para la valoración de la composición corporal existen diferentes métodos clasificándose en métodos directos, como es la disección de cadáveres (Moran, Lavado-García y Pedrera-Zamorano, 2011), los métodos indirectos que miden un determinado parámetro a partir de otros (Ayvaz y Cimen, 2011) y los métodos

doblemente indirectos que se obtienen tras aplicar ecuaciones de algún método indirecto, como es la antropometría (Moran et al., 2011).

Entre todos los métodos destacan algunos por su empleo en estudios epidemiológicos, clínicos y se describen a continuación, como es el DXA, la antropometría y la impedancia bioeléctrica.

#### *2.4.4.1. Absorciometría con rayos X de doble energía (DXA)*

El DXA es una técnica que permite diferenciar, por medio de dos niveles de atenuación de rayos, tejidos con un alto contenido de minerales pesados, de aquellos carentes de estos elementos como la masa grasa (Kaul, Rothney, Peters, Wacker, Davis y Shapiro, 2012).

En la última década, este instrumento ha sido cada vez más empleado en la evaluación de la composición corporal en la investigación y la práctica clínica, incluyendo aplicaciones al tratamiento directo (Sood, Adams y Mughal, 2003; Packianathan, Fuller, Peterson, Wright, Coward y Finer, 2005). Su empleabilidad se debe a su fácil uso, disponibilidad y baja exposición a la radiación (Williams, Wells, Wilson, Haroun, Lucas y Fewtrell, 2006). Otra de las ventajas de este aparato es que presenta una frecuencia de rayos más suave que otros métodos como puede ser la RM o el TAC (Snijder, Visser, Dekker, Seidell, Fuerst, Tylavsky y Harris, 2002) así como una duración de tiempo de prueba inferior, sin emisión de sonidos y puede emplearse en sujetos de cualquier edad. Debido a que se necesita muy poca colaboración por parte del individuo, es considerada una prueba bastante sencilla de realizar. En los últimos años ha surgido un mayor interés por determinar cual de los métodos, es el más oportuno para emplear en los distintos estudios epidemiológicos y clínicos en cualquier tipo de población. Así, el método de referencia en la actualidad es el DXA que es considerado como patrón o “gold standard” (Plank, 2005).

#### *2.4.4.2. Antropometría*

Los estudios antropométricos permiten la estimación de la composición corporal y del estado nutricional (Alvero, Cabañas, Herrero de Lucas, Martínez, Moreno, Porta, et al., 2010), así como el estudio de la morfología, las dimensiones

y la proporcionalidad en relación al rendimiento deportivo, la nutrición y el crecimiento (Alvero et al., 2010). A su vez, el grupo GREC (Grupo Español de Cineantropometría) como Sociedad Científica perteneciente a la FEMEDE (Federación Española de Medicina del Deporte), diseñó un documento de consenso para los distintos grupos de población (niños, adultos, deportistas, mayores y obesos) (Alvero et al. 2010).

A partir de dos medidas antropométricas como el peso y la estatura se calcula el IMC. Dada su reproducibilidad, fácil utilización y su capacidad de reflejar la masa grasa en la mayoría de los sujetos, tanto la OMS como la SEEDO recomiendan su uso en estudios epidemiológicos como indicador del estado nutricional (OMS 2000, SEEDO 2007).

#### 2.4.4.3. B.I.A (*Impedancia Bioeléctrica*)

El uso de la impedancia eléctrica (BIA) para el análisis de la composición corporal a través de la evaluación del agua corporal total es muy precisa. La duración de la prueba requiere poco tiempo obteniendo datos muy fiables, siempre que los factores fisiológicos y de hidratación permanezcan inalterados (Pialoux, Mischler, Mounier, Gachon, Ritz, Coudert et al., 2004). El fundamento principal de dicha técnica es valorar la respuesta de los tejidos al paso de una corriente eléctrica de tipo alterno. Es decir, gracias a las propiedades dieléctricas de los tejidos ofrecerán mayor o menor resistencia al paso de dicha corriente, que deberá ser de un voltaje muy bajo e indoloro para el cuerpo humano (Pierpont, Dinh, Salas, Johnson, Wright, Robson et al., 2014).

La bioimpedancia eléctrica es una técnica doblemente indirecta que se está empleando en los últimos años tanto en la práctica clínica como en estudios poblacionales. La principal desventaja de la bioimpedancia es que se ve afectada por múltiples factores como pueden ser la disposición de brazos y piernas, la colocación de los electrodos, el nivel de hidratación, la realización de algún esfuerzo físico o si se ha ingerido comida en las horas anteriores (Gleichauf y Roe, 1989; Houtkooper, Lohman, Going y Howell, 1996; Kyle, Bosaeus, De Lorenzo, Deurenberg, Elia, Gómez et al., 2004; Alvero et al., 2009).

Hoy en día es uno de los procedimientos más usados para evaluar la composición corporal a pesar de todos los factores que pueden influir en el

análisis de la bioimpedancia. Bajo circunstancias estandarizadas en laboratorio, el error estándar del método de bioimpedancia es comparable con el error estándar de los métodos antropométricos (Kyle et al., 2004). En algunos estudios han llegado a la conclusión de que la bioimpedancia evalúa mejor la composición corporal que la antropometría sola (Baumgartner, Chumlea y Roche, 1988; Sun, Liu, Kadouh, Sun y Zhou, 2014).

### 2.5. Tratamiento obesidad.

El tratamiento de la obesidad permite controlar las comorbilidades asociadas, disminuir el riesgo de mortalidad prematura y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

#### 2.5.1. Tratamiento terapéutico

El planteamiento terapéutico individualizado es muy importante y por eso es necesario (Álvarez et al., 2016):

1. Identificar y tratar los factores que condicionan o favorecen la obesidad.
2. Reducir el peso corporal de forma razonable. Esto significa que se recomiendan pérdidas ponderales del 5-10% del peso inicial entre 3-6 meses. Además se sabe que pérdidas del 3-5% pueden tener efectos metabólicos positivos.
3. Mantener el peso perdido.
4. Prevenir y tratar las enfermedades relacionadas con la obesidad y las deficiencias nutricionales concomitantes.
5. Mejorar la calidad de vida.

#### 2.5.2. Modificaciones alimentarias

El tratamiento dietético constituye el pilar básico en el abordaje del sobrepeso y la obesidad.

En general, se aconseja un aporte entre 500-1.000 kcal inferior al gasto energético o a su ingesta habitual, para conseguir una pérdida ponderal aproximada de 0,5-1 kg/semana. En general, estas dietas aportan entre 1.000-1.200

kcal/ día en mujeres y 1.500-2.000 kcal/día en varones. Un plan dietético equilibrado hace referencia a que la pauta de alimentación debe aportar los nutrientes esenciales y debe mantener un equilibrio entre los distintos macronutrientes que se asocie con una mejoría de la salud. Es importante saber que al realizar una dieta hipocalórica aumentamos necesariamente el porcentaje de proteínas en al menos 1 g/kg/día. Una dieta que aporte menos de 1.200-1.500 kcal al día puede ser deficitaria en algunos micronutrientes, como el hierro, calcio, zinc y vitamina B<sub>6</sub>.

A los pacientes hay que darles recomendaciones prácticas y fáciles que les permitan materializar el cambio en su alimentación como resultado de: controlar el tamaño de la ración y los alimentos con densidad calórica más elevada; favorecer la toma de alimentos ricos en nutrientes esenciales y fibra, así como controlar los tiempos de ingestas, reduciendo las de última hora de la tarde y las nocturnas, especialmente. Cuando se prescribe una dieta hipocalórica hay que enseñar a los pacientes cuál es el patrón de ingesta más saludable, lo que significa que la información hace referencia a alimentos y formas de elaboración más que de nutrientes. En este punto, es necesario destacar el patrón de la dieta mediterránea que ha demostrado ser eficaz en la disminución del riesgo de mortalidad global, cardiovascular, cáncer y deterioro cognitivo. Actualmente está en marcha en España el estudio Predimed Plus que evaluará el efecto de una intervención basada en la dieta mediterránea sobre la pérdida de peso, las complicaciones de la obesidad y la calidad de vida (Predimed Plus. Información disponible en: <http://predimedplus.com/>).

### **2.5.3. Complementos alimenticios**

En la búsqueda de soluciones terapéuticas se han identificado sustancias en los alimentos con propiedades beneficiosas que son capaces de modificar el balance energético o la composición corporal, si bien no se conocen sus mecanismos de acción. Son los denominados ingredientes funcionales que pueden ser empleados tanto para el tratamiento como para la prevención de la obesidad, a través de alimentos concretos o mediante suplementos, algunos ejemplos son el ácido linoleico conjugado, los triglicéridos de cadena media, los diglicéridos, la capsaicina, la cafeína, la efedrina, los derivados del té verde,

alcaloides como el *citrus aurantium* o el calcio. Se dispone de poca evidencia para recomendar su incorporación en un plan terapéutico reglado del paciente obeso.

En un pulso contra la obesidad, la industria de la alimentación ha sido muy controvertida por los productos que comercializa y su más que probable relación con la obesidad. De forma paralela, se han ido diseñando nuevos productos con la finalidad de motivar a los consumidores a obtener y mantener su IMC dentro de los rangos saludables. En un comienzo, estaban limitados a los denominados “alimentos light”, pero hoy en día, sin embargo, existen los “alimentos funcionales”, que son aquellos que pueden aportar efectos beneficiosos sobre funciones del organismo y que promueven el estado de salud, mejoran el bienestar y reducen el riesgo de enfermedades como la obesidad (Ejaz, Wu, Kwan y Meydani, 2009). Así, para la industria, la obesidad aparece como una diana clave para el desarrollo de estos alimentos.

#### **2.5.4. Probióticos y prebióticos**

A pesar de que en los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de la implicación de la microbiota en el desarrollo de la obesidad en la población mundial, no se dispone de información suficiente para proponer un determinado tratamiento con probióticos o prebióticos en el tratamiento estructurado de un paciente obeso, ya que están implicados en la respuesta otros factores genéticos y ambientales (Boulangé, Neves, Chilloux, Nicholson y Dumas, 2016).

#### **2.5.5. Soporte psicológico. Terapia cognitivo conductual**

En el abordaje integral del paciente obeso, es clave el soporte psicológico para facilitar el cambio en el estilo de vida, el control de las emociones y las modificaciones necesarias en la filosofía que acompaña a la alimentación en general y al acto de comer en particular. Se hace imprescindible un plan individualizado para reeducar nutricionalmente a los pacientes con sobrepeso y obesidad, que permita modificar los hábitos alimentarios de forma permanente, evitando los elementos frustrantes, potenciando los refuerzos en las pequeñas pérdidas de peso y enfocando el peso no como un problema sino como un resultado. Es muy importante evaluar la motivación para el cambio del paciente y

discutir el hecho de que los cambios en la alimentación y en el estilo de vida son para siempre. Cada vez son más los programas de intervención educativa para la incorporación de estilos de vida saludable para la prevención de la ganancia de peso en la población joven que resultan exitosos (Lam et al., 2016).

### **2.5.6. Actividad física**

La actividad física debe formar parte del tratamiento global de la obesidad, ya que ejerce efectos beneficiosos muy relevantes. El ejercicio físico por sí mismo es un factor fundamental en el mantenimiento del peso perdido. Ha demostrado beneficios, produciendo un aumento del colesterol HDL y una disminución de los triglicéridos, un aumento del gasto energético basal y total, modifica la composición corporal, permite preservar la masa magra, efectos metabólicos beneficiosos, mejoría de la sensibilidad a la insulina, mejoría cardiocirculatoria por descenso de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, modulación del apetito y de los hábitos alimentarios, y mejoría del estado físico y psicológico. La prescripción de la actividad física y el ejercicio debe tener en cuenta las condiciones físicas y las posibilidades de cada paciente (problemas derivados de la sobrecarga osteoarticular, respuesta cardiorrespiratoria deficiente, etc.).

La mayoría de las guías recomiendan realizar un mínimo de 30 minutos diarios de ejercicio de moderada a alta intensidad durante 5 o más días a la semana (150 minutos a la semana). En general, se recomiendan pautas estructuradas que combinen ejercicio aeróbico y de resistencia. Para el mantenimiento del peso perdido a largo plazo se recomienda un nivel más elevado de actividad física, 200-300 minutos a la semana (Johns et al., 2014).

### **2.5.7. Tratamiento quirúrgico de la obesidad**

El objetivo de la cirugía en la obesidad es reducir y prevenir significativamente las comorbilidades asociadas, disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Así, algunos autores publican datos de remisión completa de la diabetes en un 76,8% de los pacientes y mejoría en un 86%, mejoría de la dislipemia en un 70% de los pacientes, remisión de la hipertensión en un 61,7% de los casos, así como la apnea del sueño en un 85,7% de los casos (Buchwald et al., 2009). En general, la cirugía obtiene porcentajes de

pérdida del exceso de peso superiores al 50% y también ofrece resultados muy superiores en la mejoría de las comorbilidades asociadas al peso en comparación con las intervenciones no quirúrgicas, independientemente de la técnica utilizada.

En el tratamiento quirúrgico se unen técnicas restrictivas (banda gástrica ajustable, gastrectomía tubular/vertical), técnicas mixtas (bypass gástrico) y técnicas malabsortivas (derivación biliopancreática de Scopinaro y cruce duodenal de Hess-Marceau-Baltasar) (O'Brien, MacDonald, Anderson, Brennan y Brown, 2013; Álvarez et al., 2016).

### 2.5.8. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico forma parte del tratamiento integral del paciente obeso y está especialmente indicado bajo dos circunstancias (Apovian et al., 2015):

1. IMC igual o superior a 30 o IMC igual o superior a 27 con al menos una de las siguientes comorbilidades asociadas: hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus o síndrome de apnea obstructiva del sueño.

2. Historia de fracaso en cuanto a pérdida de peso o mantenimiento de peso perdido únicamente con modificaciones del estilo de vida (dieta, ejercicio y terapia comportamental).

Algunos de los fármacos más empleados se describen a continuación:

**Orlistat.** Principio activo de Alli<sup>®</sup>, inhibe la hidrólisis de grasas en el intestino impidiendo así la incorporación sistémica de un 30% de los triglicéridos ingeridos. Los efectos secundarios se limitan a la incomodidad causada por un exceso de grasa en el colon (Rössner, Sjöström, Noack, Meinders y Nosedá, 2000; Yanovski y Yanovski, 2014; Mordes, Liu y Xu, 2015).

**Lorcaserina.** Principio activo de Belviq<sup>®</sup>, provoca pérdida de apetito mediante una acción agonista sobre los receptores de la serotonina tipo 5-HT<sub>2C</sub> localizados en el cerebro, ocasionando saciedad. Los estudios indican que la pérdida de peso por este medicamento pueden ser de 3,2 kg en pacientes que lo tomen durante un año. Entre los efectos secundarios se indica dolor de cabeza, mareos, fatiga, náuseas, sequedad de boca, tos y estreñimiento (Yanovski et al., 2014).

Algunos fármacos indicados para la obesidad se describen en la Tabla 4:

**Tabla 4.** Fármacos para el tratamiento de la obesidad actualmente aprobados para su uso por la FDA.

<b>Medicamento</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Efectos adversos</b>	<b>Referencias</b>
<b>Orlistat</b>	Inhibidor reversible de las lipasas intestinales	Esteatorrea, daño en el hígado, pancreatitis aguda, lesiones precancerosas de colon	(Filippatos et al., 2008; Sumithran y Proietto, 2014)
<b>Lorcaserina</b>	Inhibidor de la recaptación de serotonina, dopamina y norepinefrina que potencia la actividad neurotransmisora en el SNC	Posible riesgo de cáncer, infección, dolor de cabeza, sinusitis, náuseas, depresión, ansiedad, pensamientos de suicidio.	(Smith et al., 2010; Fidler et al., 2011).
<b>Fentermina/ Topiramato</b>	Aumenta la señalización de ácido $\gamma$ -aminobutírico para promover la señalización anorexigénica. Suprime el apetito.	Fatiga, náuseas, vómito, pérdida de coordinación, diarrea. Confusión, falta concentración, problemas lenguaje/memoria; depresión, pensamientos de suicidio.	(Gadde et al., 2011; Allison et al., 2012).

Fuente: Adaptado de Kim, Kweon, Kim, Chon, Yoo, Kim, et al., (2013).

**Fentermina+Topiramato.** Principio activo de Qsymia<sup>®</sup> es la combinación de la fentermina y el topiramato. La fentermina estimula a las neuronas para que liberen catecolaminas que provocan la supresión del apetito al actuar sobre el sistema nervioso central (SNC).

El topiramato usado principalmente para tratar la epilepsia y la migraña ha presentado efectos positivos en la reducción de peso, debido a que estimula los canales de cloro activados por ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Además, inhibe neurotransmisores a través de su acción sobre el receptor de kainato GluR5 y los receptores ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Los efectos secundarios más comunes de Qsymia<sup>®</sup> son hormigueo en las manos y los pies, mareo, sensación de alteración del gusto, aumento de ritmo cardiaco, insomnio, estreñimiento y boca seca (Igel, Powell, Apovian y Aronne, 2012; Yanovski et al., 2014).

Tras Orlistat la *European Medicines Agency* aprobó en 2015 dos nuevos fármacos: Liraglutida 3,0 mg (Saxenda<sup>®</sup>) y la combinación de bupropión (360mg) con naltrexona (16 o 32 mg) (Mysimba<sup>®</sup>). El primero es agonista del receptor de GLP1, de administración diaria y subcutánea. Tras 56 semanas consigue pérdidas del peso inicial de  $8,0 \pm 6,7\%$  ( $8,4 \pm 7,3$  kg) (Pi-Sunyer, Astrup, Fujioka, Greenway, Halpern, Krempf et al., 2015).

Bupropión/naltrexona se administra por vía oral, consiguiendo pérdidas de peso del 5,4-8,1%, pudiendo ser útil en pacientes con sintomatología depresiva (Greenway, Fujioka, Plodkowski, Mudaliar, Guttadauria, Erickson et al. 2010). Como efectos secundarios las náuseas y vómitos son los más destacados con Liraglutida; las cefaleas, la sequedad de boca, las náuseas y los mareos con bupropión-naltrexona. Liraglutida contribuye a reducir la presión arterial, mejorar los parámetros de riesgo cardiovascular y disminuye la mortalidad cardiovascular, siendo de elección en pacientes con diabetes mellitus o prediabetes (Marso, Daniels, Brown-Frandsen, Kristensen, Mann y Nauck, 2016). Bupropión/naltrexona mejora la presión arterial y el perfil lipídico (Lecube, Monereo, Rubio, Martínez-de-Icaya, Martí, Salvador et al., 2017).

A pesar de que los fármacos actuales han demostrado ser efectivos, los potenciales efectos adversos tras su uso no pueden ser ignorados. Los efectos

adversos generalmente reportados incluyen ciertos tipos de toxicidad, desórdenes cognitivos y riesgos cardiovasculares (Cheung, Pauly, y Sarmiento, 2013; Comerma-Steffensen et al., 2014). En este sentido, surge la necesidad de buscar y estudiar nuevas alternativas para el desarrollo de agentes antiobesogénicos efectivos y seguros, donde el potencial de los compuestos de origen natural aún sigue siendo un campo poco explorado (González-Castejón y Rodríguez-Casado, 2011), así de esta manera, los suplementos surgen como una opción natural y accesible para la población general.

#### 2.6. Calidad de vida.

La obesidad y el sobrepeso están considerados como un grave problema de salud y como enfermedad crónica desencadenante de problemas físicos, psicológicos y sociales, los cuales llegan a interferir en la calidad de vida (CV) de la población que la padece (Díaz-Guzman y Díaz-Guzman, 2008). En un mundo donde existe la preocupación por la delgadez y el culto al cuerpo, las personas con obesidad y sobrepeso, llegan a sentir una presión social (Lopes, Santos, Oliveira, Correa y Gomes, 2012), causando posibles deterioros de su imagen corporal afectando a la salud psicológica, social y por tanto a su calidad de vida. Esto se puede medir con cuestionarios como puede ser el SF-36, entre otros (Lopes et al., 2012) que evalúa ocho dimensiones de la salud, cada uno de los cuales tiene diferentes componentes que evalúan las dimensiones subjetiva (percepciones) y objetivas (funcionamiento y estado de salud) de la salud. Las medidas de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se han aplicado con frecuencia a pacientes, pero también se utilizan entre poblaciones sanas. Existen varios determinantes bien conocidos de la CVRS, algunos de los cuales pueden ser modificados porque se basan en comportamientos individuales. Entre estos determinantes el comportamiento, los hábitos alimenticios han atraído gran interés de los científicos.

El Grupo WHOQOL de CV de la OMS definió la calidad de vida como una *“percepción individual de la posición en la vida de una persona en el contexto de la cultura y sistema de valores en el cual vive, en relación con sus metas, expectativas, estándares e inquietudes”* (OMS, 1995).

La CV es un concepto antiguo que todavía se toma para referirse a las

concepciones de bienestar (Zautra y Goodhart, 1979) y que abarca ampliamente todos los aspectos de la experiencia humana y se caracteriza como el bienestar subjetivo de los individuos con medidas generales de cuán felices y/o satisfechos están con su vida de forma genérica (Patrick y Erickson, 1993). Existen nociones generales de la calidad de vida que abarcan la satisfacción de la vivienda, el empleo, el nivel de vida, el matrimonio, las relaciones interpersonales, la religión y el medio ambiente (Bakas, McLennon, Carpenter, Buelow, Otte, Hanna et al., 2012).

La mayoría de las investigaciones sobre la CV en el campo de la medicina y de salud están relacionadas con el estado de salud y la CVRS volviéndose cada vez más un concepto importante en el cuidado de la salud y en las investigaciones clínicas (Folope, Pharm, Grigioni, Cöffier y Dechelotte, 2012).

Aunque la CV y la CVRS se utilizan a menudo de forma intercambiable para referirse al mismo concepto, hay diferencias entre los dos. Como se ha descrito anteriormente, la CV es un concepto amplio que abarca todos los aspectos de la vida humana, mientras que la CVRS se centra en los efectos de la enfermedad y específicamente en el impacto del tratamiento en la CV. La CVRS es un reflejo de la forma en que los individuos perciben y reaccionan a su estado de salud y los aspectos no médicos de sus vidas, que incluyen factores relacionados con la salud, tales como bienestar físico, funcional, emocional y mental. Con respecto a los resultados de salud, la mayoría de los indicadores refleja un modelo de enfermedad, pero la CVRS proporciona una evaluación integral que abarca todos los aspectos importantes de la CV relacionada con la salud (Birks, Peeters, Backholer, O'brien y Brown, 2012). LA CVRS ha generado un nuevo enfoque en un concepto más amplio, más positivo de la salud, en lugar de un enfoque estrecho, negativo (basado en la enfermedad) considerándose hoy día cómo uno de los resultados de medida más relevantes en muchos estudios clínicos (Cano-de la Cuerda, Vela-Desojo, Miangolarra-Page, Macías-Macías y Muñoz-Hellin, 2010).

Una mejor percepción de la CV siempre se ha asociado con un aumento del bienestar, por lo que el interés por el estudio de los polifenoles como componentes de algunos suplementos naturales, se debe principalmente a las propiedades beneficiosas que presentan.

### 2.7. Los polifenoles.

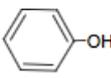
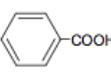
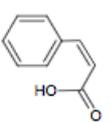
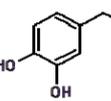
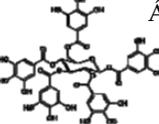
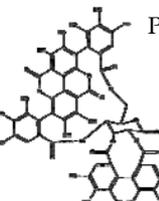
Los polifenoles son compuestos antioxidantes que se encuentran en los alimentos vegetales de manera natural y que se caracterizan por presentar al menos un anillo aromático con varios grupos hidroxilo. Estos metabolitos secundarios, son las moléculas abundantes en las plantas (Ogasawara, Kitadate, Nishioka, Fujii, Sakurai, Kizaki et al., 2011) ofreciéndoles mecanismos de defensa para hacer frente a la radiación ultravioleta o la agresión contra patógenos, parásitos y predadores siendo los responsables de las características organolépticas de los alimentos vegetales.

La dieta humana está compuesta por una cantidad muy variada de alimentos vegetales, como verduras, frutas, y bebidas. Estos alimentos presentan una porcentaje variable de polifenoles estimando la ingesta diaria de polifenoles en la dieta humana en 1g/día (Dai y Mumper, 2010; Park, Kim y Kang, 2011). De esta manera, la importancia de los polifenoles es debido a la abundancia de estos compuestos en la dieta, sus características antioxidantes y su capacidad para regular numerosos procesos biológicos y bioquímicos (Ogasawara et al., 2011).

Se han descrito más de 10000 compuestos fenólicos diferentes en plantas superiores (Manach, Scalbert, Morand, Remesy y Jimenez, 2004; Tsao, 2010; Li, Li, Zhang, Xu, Chen y Li, 2014). Bajo esta denominación se agrupan desde grandes polímeros polifenólicos como los taninos, hasta moléculas sencillas como los ácidos fenólicos (Harborne, 1989; Tome-Carneiro, Gonzalvez, Larrosa, Yanez-Gascon, Garcia- Almagro, Ruiz-Ros et al., 2013).

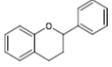
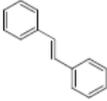
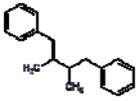
En las tablas 5.A y 5.B se describen las principales clases de compuestos fenólicos y su presencia en alimentos.

Tabla 5.A. Principales clases de compuestos fenólicos y su presencia en alimentos

Clase	Subclase	Esqueleto carbonado	Estructura Básica	Ejemplos	Alimentos	
Fenoles simples		C <sub>6</sub>		Cresol Timol Resorcinol	Tomate, Espárrago, Tomillo, Trigo,	
	Ácidos fenólicos	Ácidos hidroxibenzoicos	C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>		Ácido gálico Ácido vainílico Ác. hidroxibenzoico Ác. protocatéquico Ácido siríngico	Castaña, Clavo, Té negro, Albahaca, Tomillo, Canela, Cerveza, Nuez moscada, Dátil, Frutas del bosque, Anís estrellado, Nueces, Aceitunas
					Ácidos fenilacéticos	C <sub>6</sub> -C <sub>2</sub>
	Ácidos hidroxicinámicos	C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub>		Ácido cafeico, Ácido ferúlico, Ácido cumárico	Café, Yerba mate, Tomates, Cerveza, Trigo	
Alcoholes fenólicos		C <sub>6</sub> -C <sub>2</sub>		Hidroxitirosol Tirosol	Aceite de oliva	
Taninos Hidrolizables	Galotaninos	(C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> ) <sub>n</sub>		Ácido tánico	Té, Sidra, Fruta inmadura	
	Elagitaninos	(C <sub>6</sub> ) <sub>n</sub>		Punicalagina	Granada	

Fuente: Adaptado de Bravo, (1998).

**Tabla 5.B.** Principales clases de compuestos fenólicos y su presencia en alimentos.

<b>Flavonoides</b>	Flavonoides	C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub>		Epicatequina Quercetina Apigenina Naringenina Cianidina Daidzeína	Cacao, verde, Alcaparras, Cebolla, Manzana, Mejorana, Orégano, Apio, Alcachofa	Té
<b>Estilbenos</b>		C <sub>6</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>		Resveratrol Pteroesstilbeno	Vino uva	tinto, uva
<b>Lignanós</b>		(C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		Enterodiol Pinoresinol	Semillas de lino, Linaza, Sésamo, Avena, Aceite oliva	

Fuente: Adaptado de Bravo, (1998).

### 2.7.1. Clasificación de los polifenoles y fuentes alimentarias

Los polifenoles comprenden una enorme variedad de compuestos que comparten una composición química característica de al menos un anillo aromático que presenta uno o más grupos hidroxilo (Fantini, Benvenuto, Masuelli, Frajese, Tresoldi, Modesti et al., 2015). Además, a esta complejidad estructural hay que añadirle el hecho de que los polifenoles se presentan en las plantas en forma de glucósidos con diferentes azúcares unidos a posiciones del esqueleto del polifenol (Tsao, 2010).

Lo más habitual es clasificar los polifenoles atendiendo a su estructura química en función del número de anillos fenólicos que contienen y de los

elementos estructurales que se unen a esos anillos: ácidos fenólicos (p.ej ácido gálico), flavonoides (p.ej quercetina), estilbenos (p.ej resveratrol), lignanos (p.ej secoisolariciresinol), cumarinas (p.ej cumarina), y taninos (p.ej proantocianidinas) (Manach et al., 2004; Liu, 2013).

Los más frecuentes que encontramos son los ácidos fenólicos y los flavonoides, dividiéndose a su vez en numerosas subclases llegando a encontrarse más de 6.000 compuestos.

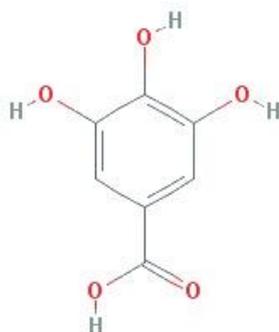
El ácido cafeico, cumárico o clorogénico son moléculas sencillas llamadas ácidos fenólicos y representan aproximadamente una tercera parte del total de la ingesta de polifenoles en la dieta.

Los dos tercios restantes corresponden a los flavonoides (Little, Miller, Li, Kashon y O'Callaghan, 2012). Las sustituciones y variantes en el anillo pirona hace que la estructura de los flavonoides de lugar a flavonoles, flavonas, isoflavonas, flavanonas, antocianinas y flavanoles (catequinas y proantocianidinas). Dentro de los flavonoides, las flavonas, los flavonoles y sus glicósidos son los compuestos más abundantes en vegetales. Las estructuras más complejas son las proantocianidinas dado que provienen de la polimerización de catequinas.

#### 2.7.1.1. Ácidos fenólicos

Son compuestos orgánicos que contienen un anillo fenólico y un ácido carboxílico. En la naturaleza es habitual hallar los ácidos fenólicos hidroxilados y unidos por enlaces éster a polifenoles más grandes (como los flavonoides) o a otras moléculas como glucosa, ácido quínico, ácido málico, ácido tartárico, terpenos, haciendo que sus niveles en forma libre sean muy bajos (Robbins, 2003). Los ácidos fenólicos se dividen en dos clases: ácidos hidroxibenzoicos y ácidos hidroxicinámicos.

-Ácidos hidroxibenzoicos: Contienen siete átomos de carbono (esqueleto C6-C1). El principal representante es el ácido gálico presente en el té (Figura 6).

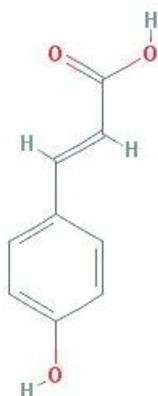


**Figura 6.** Estructura química de un ácido hidroxibenzoico. Fuente: PubChem Compound Database.

Estos compuestos forman parte de estructuras complejas como los taninos hidrolizables.

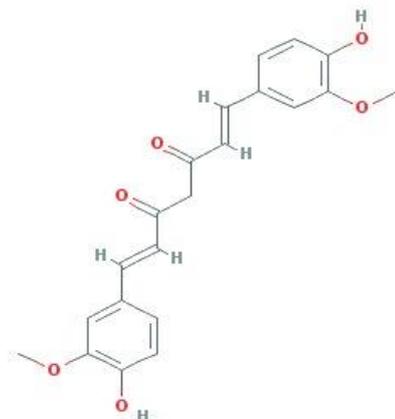
Taninos hidrolizables: Son polímeros heterogéneos formados por el ácido gálico o el ácido hexahidroxidifénico, esterificados con azúcares simples, principalmente con la glucosa. Los derivados del ácido gálico son los galotaninos, mientras que los derivados del ácido elágico son los elagitaninos (Bravo, 1998). Los galotaninos están extensamente distribuidos en el reino vegetal, y se consumen por medio de la dieta con algunas legumbres como los garbanzos, así como nueces, granadas, almendras, en frutas como el mango y el caqui, en los ruibarbos (Serrano, Puupponen-Pimia, Dauer, Aura y Saura-Calixto, 2009). Los elagitaninos, están en frutos rojos como fresas, frambuesas y moras así como en sus derivados (zumos, mermeladas...), en frutos secos como nueces, pistachos, anacardos o castañas, y en frutas como las granadas o las uvas moscatel. También están en bebidas como el vino y el whisky envejecidos en barriles de roble, debido a que los elagitaninos también están en la madera de roble. Los principales elagitaninos son la punicalagina que se encuentran en las granadas, la sanguina H-6 en las fresas, la pedunculagina en las nueces, y la vescalagina y castalagina en la madera de roble (Larrosa, Garcia-Conesa, Espin y Tomas-Barberan, 2010; Landete, 2011).

-Ácidos hidroxicinámicos: Contienen nueve átomos de carbono organizados en un esqueleto C6-C3 (Figura 7). Dentro de este grupo está el ácido p-cumárico (presente en el aceite de oliva virgen), el ácido ferúlico (presente en los granos de los cereales) y el ácido cafeico, que está en muchas frutas como la manzana, la ciruela, el tomate y la uva.



**Figura 7.** Estructura química de un ácido hidroxicinámico. Fuente: PubChem Compound Database.

Uno de los derivados más conocidos de los ácidos hidroxicinámicos es el ácido clorogénico, que proviene de la esterificación del ácido cafeico con ácido quínico. Este compuesto está en muchas frutas y principalmente, en concentraciones altas, en el café (Crozier et al., 2012). Otro derivado de esta clase de ácidos fenólicos es la curcumina, que tiene dos moléculas de ácido ferúlico unidas por un grupo metileno dando lugar a una  $\beta$ -dicetona. La curcumina es un pigmento amarillo que está principalmente en la cúrcuma, una especia que da lugar al curry y que se extrae del rizoma de la planta *Curcuma longa* (Yang, Landau, Huang y Newmark, 2001; Manach et al., 2004; Goel y Aggarwal, 2010) (Figura 8).



**Figura 8.** Estructura química de curcumina. Fuente: PubChem Compound Database.

#### 2.7.1.2. Flavonoides

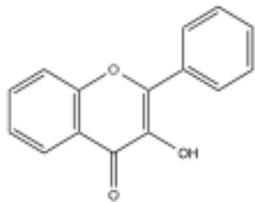
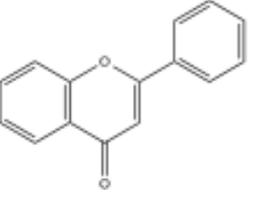
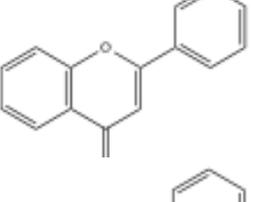
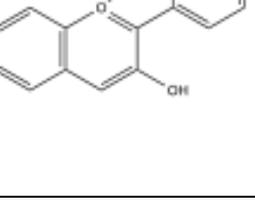
Los flavonoides, nombre que deriva del latín “*flavus*”, cuyo significado es “amarillo”, representan la subclase de polifenoles más abundante del reino vegetal. El científico húngaro Albert Szent-Gyorgyi, los descubrió cuando aisló de la cáscara de limón una sustancia, la citrina, y demostró que su consumo regulaba la permeabilidad de los capilares (Romano, Pagano, Montanaro, Fortunato, Milic y Borrelli, 2013), también observó que estos compuestos poseían características semejantes a la vitamina C, dado que mejoraban la absorción de esta vitamina y la protegían de la oxidación, denominándolos vitamina C (Kumar y Pandey, 2007; Quiñones, Miguel y Aleixandre, 2012; Chaudhuri, Sengupta, Taylor, Pahari y Sengupta, 2013; Chua, 2013).

Los flavonoides son el grupo más abundante distribuido en las plantas, y por tanto, más abundantes en nuestra dieta. Hoy en día, hay identificados más de 6000 compuestos distintos (Chaudhuri, Sengupta, Taylor, Pahari y Sengupta, 2013), representando el 60% de los polifenoles de la dieta (González-Vallinas, González-Castejón, Rodríguez-Casado y de Molina, 2013).

Los flavonoides se caracterizan por tener una estructura básica llamada difenilpropano (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) formada por 2 anillos aromáticos (A y B) unidos por medio de 3 átomos de carbono que comúnmente forman un heterociclo

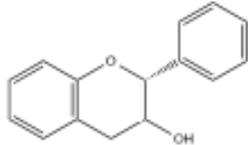
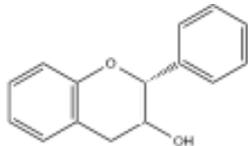
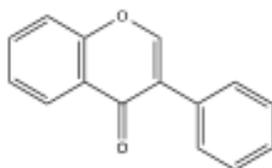
oxigenado (anillo C) (Fortea, Pellicer, Serrano-Martínez, López-Miranda, Lucas-Abellán y Nuñez-Delicado, 2012). La estructura química de los flavonoides se muestra en la Tabla 6.A y 6.B.

**Tabla 6.A.** Estructura química de las diferentes familias de flavonoides, fuentes alimentarias y dosis ingesta diaria.

Subclase	Figura	Tipos	Ejemplos	Alimentos	Ingesta Diaria
Flavonoles			Quercetina Canferol Miricetina Isoramnetina	Cebolla, Manzana, Alcaparras, Vino, Uva, Té	6-27 mg/día
Flavonas			Apigenina Luteolina	Perejil, Apio, Aceite de oliva, Pimienta	0,3-1,6 mg/día
Flavanonas			Naringenina Hesperitina	Cítricos, Tomate, Menta	14,4- 50,6 mg/día
Antociani- dinas			Cianidina Pelargonidina Delfinidina Peonidina Petunidina Malvidina	Vino tinto, Uva, Fresas, Bayas	180-215 mg/día

Fuente: Adaptado de Del Rio, Rodriguez-Mateos, Spencer, Tognolini, Borges y Crozier (2013).

**Tabla 6.B.** Estructura química de las diferentes familias de flavonoides, fuentes alimentarias y dosis ingesta diaria.

<b>Antocianidinas</b>		Cianidina	Vino tinto,	180-	
		Pelargonidina	Uva, Fresas,	215	
		Delfinidina	Bayas	mg/día	
		Peonidina			
		Petunidina			
		Malvidina			
<b>Flavanoles</b>		Catequinas	Catequina	Cacao, Vino,	12-
			Epicatequina	Té,	189,2
				Leguminosas	mg/día
		Taninos condensados	Proantocianidina	Uva, Cacao Melocotón, Manzana, Vino, Té, Cerveza, Chocolate	
<b>Isoflavonas</b>		Daidzeína	Soja y sus	1,2-300	
		Genisteína	derivados (tofu)	mg/día	

Fuente: Adaptado de Del Rio et al. (2013).

Según el patrón de hidroxilación y los sustituyentes presentes en el anillo heterocíclico C, existe la posibilidad de clasificar los flavonoides en varios subgrupos: antocianinas (delfinidina y pelargonidina), flavanoles (catequina y epicatequina), flavonas (luteolina y apigenina), flavanonas (eriodictiol y naringenina), flavonoles (quercetina, kampferol y miricetina) e isoflavonas (genisteína y daidzeína) (Tsao, 2010; Liu, 2013). Los compuestos individuales dentro de una misma familia difieren en el patrón de sustituyentes de los anillos A y B (Kumar et al., 2007).

Los compuestos individuales dentro de una misma familia difieren en el

patrón de sustituyentes de los anillos A y B (Kumar et al., 2007). La gran mayoría de los flavonoides tienen el anillo aromático B unido al heterociclo C en su posición C2, sin embargo, algunos flavonoides como las isoflavonas tienen el anillo B unido a la posición C3 del heterociclo (Tsao, 2010).

Las actividades biológicas de estos compuestos dependen tanto de las diferencias estructurales entre flavonoides como del patrón de glicosilación, por lo que sus actividades son estructura-dependientes (Kumar et al., 2007; Tsao, 2010).

### 2.7.1.3. Clasificación flavonoides

**Flavonas:** sus principales representantes son glicósidos de la apigenina, cuyas fuentes en la dieta son el tomillo, las cerezas, el té, las aceitunas, el brócoli, el apio, los brotes de trigo, el perejil y las hojas secas de camomila (Lefort y Blay, 2013) y los glicósidos de la luteolina que se encuentran en el apio, el perejil, la cebolla, las zanahorias, los pimientos, las coles, la piel de la manzana y las flores de crisantemo (Lin, Shi, Wang y Shen, 2008).

**Flavonoles:** son los flavonoides mayoritarios de la dieta. Sus principales representantes son la quercetina y el Kampferol (Lucas-Abellán, Fortea, Gabaldón y Núñez-Delicado, 2008). Por lo general, están en los alimentos en forma glicosilada, asociándose de forma mayoritaria a la glucosa o la ramnosa. La cebolla es el alimento más rico en flavonoles, pero además existen en el brócoli, la manzana, los arándanos, la col rizada o los puerros. También están en cantidades importantes en el vino tinto. La biosíntesis de estos polifenoles es estimulada por la luz ultravioleta, por lo que su concentración puede variar incluso en dos partes distintas de una misma pieza de fruta o verdura dependiendo de su exposición a la luz solar (Manach et al., 2004).

**Flavanonas:** aunque están presentes en los tomates y algunas plantas aromáticas como la menta, solo es posible encontrarlos en concentraciones elevadas en los cítricos. Las mayoritarias son la naringenina presente en el pomelo, la hesperetina en las naranjas y el eriodictiol en los limones (Manach et al., 2004; Chanet, Milenkovic, Manach, Mazur y Morand, 2012; Fantini et al., 2015).

**Flavonoles:** están presentes de manera monomérica (catequinas) y

polimerizada (proantocianidinas o taninos condensados). En contraste con otros flavonoides, los flavanoles no se encuentran glicosilados, sin embargo, sí que pueden estar esterificados con ácido gálico. Las catequinas se encuentran en muchos tipos de frutas como el albaricoque o las cerezas y en el vino tinto, pero sus principales fuentes son el té verde y el chocolate. La catequina y la epicatequina son los principales flavanoles de la fruta, mientras que la galocatequina, epigalocatequina y EGCG están presentes en las uvas y el té (Manach et al., 2004; D'Archivio, Filesi, Di Benedetto, Gargiulo, Giovannini y Masella, 2007). En forma polimerizada están como taninos condensados:

**Taninos condensados o proantocianidinas:** Son dímeros, oligómeros o polímeros de las catequinas. Los taninos condensados más abundantes en vegetales son las procianidinas (oligómeros y polímeros de la catequina y la epicatequina), prodelfinidinas (oligómeros y polímeros de la galocatequina, la epigalocatequina y la EGCG, y propelargonidinas (oligómeros y polímeros de la afzelequina y la epiafzelequina). Son responsables del carácter astringente de la fruta (uvas, manzanas, peras, melocotones...) y de bebidas como el vino, el té, la sidra o la cerveza y del sabor amargo del chocolate (D'Archivio et al., 2007; Serrano et al., 2009; Valls, Millan, Marti, Borrás y Arola, 2009).

**Isoflavonas:** presentan cierta estructura similar a los estrógenos, confiriéndoles la capacidad de unirse a los receptores de estrógenos, pasando a denominarse fitoestrógenos. Están presentes de manera casi exclusiva en plantas leguminosas, como la soja y sus derivados. La daidzeína, la genisteína y la gliciteína son isoflavonas que se encuentran en la soja, bien en forma libre y en menor proporción o bien de forma glicosilada como glucósidos, malonil-glucósidos y acetyl-glucósidos (Manach et al., 2004; Vacek, Klejdus, Lojkova y Kuban, 2008).

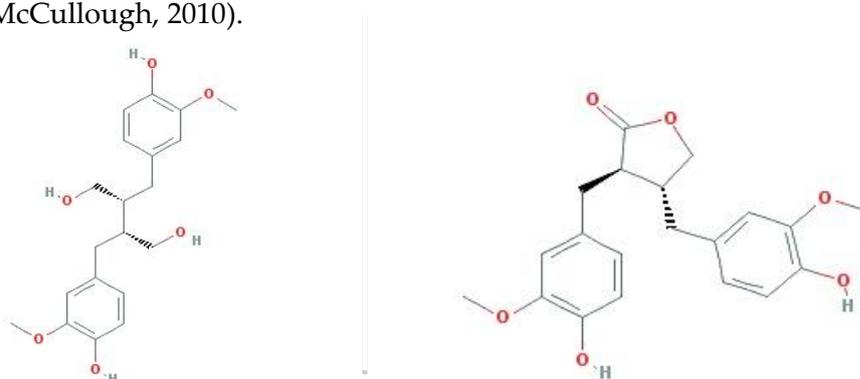
**Antocianinas:** Estos pigmentos solubles en agua son los responsables de los colores rojos, azules y morados de muchas de las flores, frutas y vegetales (Mazza, Cacace y Kay, 2004). Principalmente se encuentran en la naturaleza en forma de glicósidos de antocianidinas. La cianidina, la delfinidina y la pelargonidina así como sus derivados metilados, son las antocianinas mayoritarias. Aunque están presentes en el vino tinto, en algunas variedades de cereales y en ciertos vegetales (berenjena, col, cebolla, rábano...), su principal

fuente en la dieta son las frutas, sobre todo los frutos rojos. Las antocianinas las podemos encontrar en la piel de las frutas siendo su contenido en los alimentos proporcional a la intensidad del color (Manach et al., 2004; D'Archivio et al., 2007; Tsao, 2010).

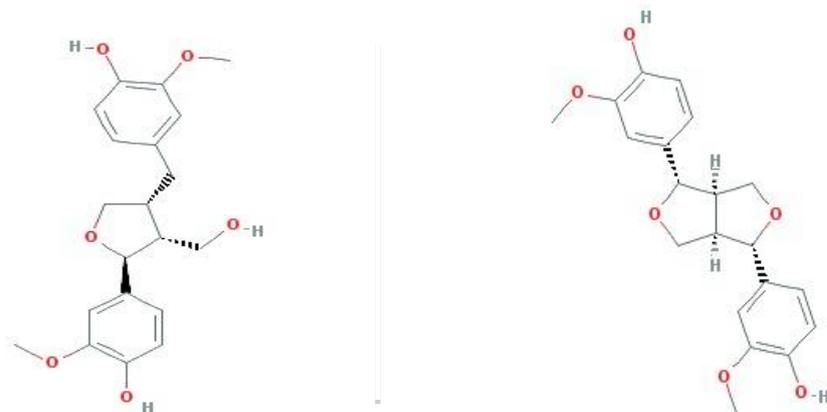
#### 2.7.1.4. Lignanos

Los lignanos están distribuidos de manera muy amplia en el reino vegetal y están formados por la dimerización oxidativa de dos unidades de fenilpropano (dos residuos de ácido cinámico). En la naturaleza los lignanos se presentan en su mayoría de forma libre frente a sus derivados glicosilados (Saleem, Kim, Ali y Lee, 2005).

Los lignanos más abundantes en las plantas son el secoisolariciresinol y matairesinol (Figura 9) y el lariciresinol y pinoresinol (Figura 10). Las semillas de lino son la principal fuente de lignanos, ricas en secoisolariciresinol aunque también pueden contener en cantidad inferior matairesinol, lariciresinol y pinoresinol. Existen lignanos en otras semillas y cereales (sésamo, trigo, mijo, avena, centeno, cebada) y en menor cantidad en legumbres, en la soja, en vegetales (ajo, espárragos, zanahorias, brócoli), en frutas (ciruelas, limones, naranjas) e incluso en bebidas como el vino, el café y el té. Otros lignanos que se pueden encontrar en la dieta son: medioresinol (semillas de sésamo, centeno y en los limones), siringaresinol (granos de cereales), y sesamina y sesamolina (semillas de sésamo) (Manach et al., 2004; Peterson, Dwyer, Adlercreutz, Scalbert, Jacques y McCullough, 2010).



**Figura 9.** Estructura química del secoisolariciresinol (dcha) y del matairesinol (izda). Fuente: PubChem Compound Database.

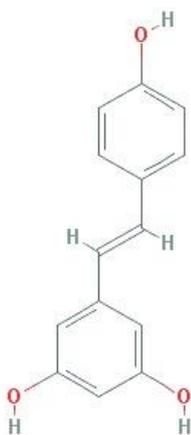


**Figura 10.** Estructura química lariciresinol (dcha) y del pinoresinol (izda). Fuente: PubChem Compound Database.

#### 2.7.1.5. Estilbenos

Los estilbenos contienen químicamente dos anillos fenólicos unidos por enlace etileno, siendo la configuración trans la más común (Rivière, Pawlus y Mérillon, 2012).

En las plantas pueden actuar como compuestos antimicrobianos sintetizados en respuesta a infecciones bacterianas o a la luz ultravioleta (Pandey et al., 2009). El compuesto fenólico más importante entre los estilbenos es el resveratrol (Figura 11), presente en los alimentos en su isómero cis así como en su forma trans, y principalmente de manera glucosilada. Está presente en más de setenta especies vegetales y de forma abundante en los cacahuets, y en la piel de los frutos rojos y las uvas, contribuyendo en gran medida a la existencia de resveratrol en el zumo de uva y el vino tinto (Tome-Carneiro et al., 2013).



**Figura 11.** Estructura química del resveratrol. Fuente: PubChem Compound Database.

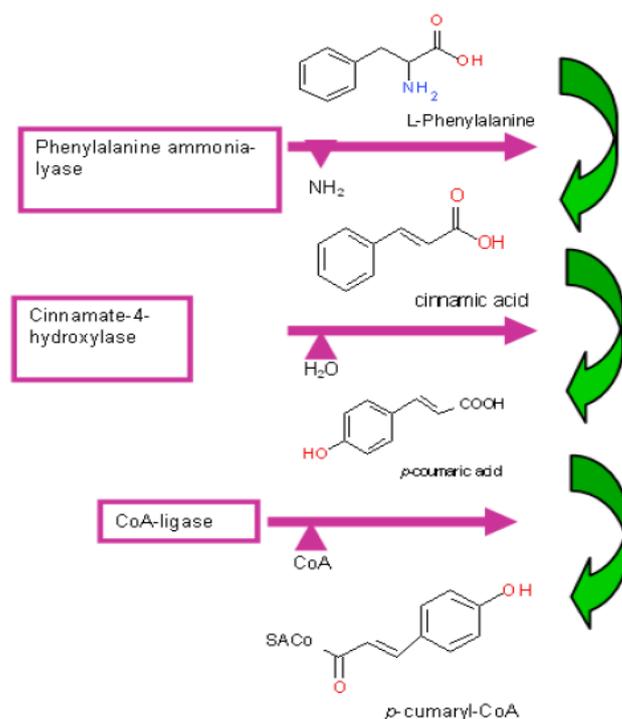
Se han demostrado los efectos anticancerígenos y antioxidantes del resveratrol, pero este efecto protector es improbable en la ingesta nutricional normal ya que se encuentra en cantidades pequeñas en la dieta. Es por eso que se han descrito diferentes formas de encapsulación para poder incluirlo en alimentos funcionales (Lucas-Abellán, Fortea, López-Nicolás y Núñez-Delicado, 2007; Lucas-Abellán et al., 2008).

### 2.7.2. Biosíntesis de los polifenoles

La biosíntesis de los polifenoles tiene lugar a través de dos rutas primarias: la ruta del ácido siquímico y la ruta de los poliacetatos. La primera ruta da lugar a la síntesis de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina o tirosina), y la síntesis de los ácidos cinámicos y sus derivados (fenoles sencillos, ácidos fenólicos, cumarinas, lignanos y derivados del fenilpropano). La segunda ruta da lugar a las quinonas y las xantonas (Quiñones et al., 2012).

La ruta del ácido siquímico, que es dependiente de la luz, se inicia en los plastos por condensación de dos productos fotosintéticos, como son la eritrosa-4-fosfato, que procede de la vía de las pentosas fosfato, y el fosfoenolpiruvato, originario de la glucólisis. Tras varias modificaciones, se obtiene el ácido

siquímico del que se derivan distintos fenoles. Esta vía continua con la adición de una segunda molécula de fosfoenolpiruvato, dando como resultado a la fenilalanina que es un aminoácido esencial del metabolismo primario de las plantas. La fenilalanina entra a formar parte del metabolismo secundario por acción de la enzima fenilalanina amonioliasa, la cual cataliza la eliminación de un grupo amonio, transformándolo en el ácido trans-cinámico. Posteriormente, el ácido transcinámico es transformado en ácido p-cumárico debido a la incorporación de un grupo hidroxilo a nivel del anillo aromático. Gracias a la acción de la Coenzima A (CoA) y de la CoA-ligasa, se transforma el ácido p-cumárico en p-cumarilCoA (Figura 12), que es el precursor activo de la mayor parte de los fenoles de origen vegetal (Quiñones et al., 2012).



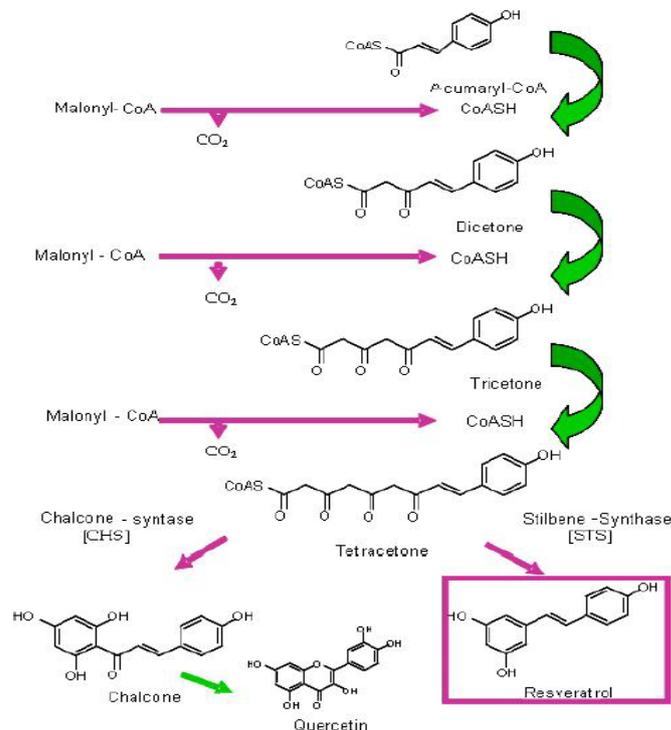
**Figura 12.** Ruta de biosíntesis del p-cumaril-CoA. Fuente: Quiñones et al. (2012).

A partir de una molécula inicial de acetilCoA, comienza la ruta de los poliactatos y tras una serie de condensaciones se originan los poliactatos. Debido a la reducción de los poliactatos se forman los ácidos grasos, y por

ciclación posterior se forman una gran variedad de compuestos aromáticos, como son las quinonas y otros metabolitos que son generados a partir de rutas mixtas. Estas rutas mixtas presentan precursores tanto de la vía del ácido siquímico como de la ruta de los poliacetatos, como es el caso de un gran grupo de moléculas biológicamente activas, llamadas flavonoides (Quiñones et al., 2012).

La biosíntesis de polifenoles ha sido discutida por muchos expertos y referida con todo tipo de detalles (Knaggs, 2001; Tsao y McCallum, 2009).

El anillo aromático B se origina a partir del aminoácido fenilalanina mientras que el anillo A se forma a partir de tres unidades de malonil-CoA (Fatland, Ke, Anderson, Mentzen, Cui, Allred et al., 2004; Tsao et al., 2009). Estas tres unidades de malonil-CoA se agregan a través de las reacciones de condensación que inician la biosíntesis de flavonoides (Figura 13). Fenilalanina amonio liasa es una enzima clave de la ruta fenilpropanoide que cataliza la conversión de fenilalanina a cinamato, lo que conduce a las estructuras de C6-C3.



**Figura 13.** Ruta de biosíntesis de polifenoles. Fuente: Quiñones et al. (2012).

El intermediario final 4-cumaril-CoA y tres moléculas de malonil-CoA se condensan para producir la estructura del primer flavonoide chalcona por la enzima chalcona sintasa. Chalcona es isomerizada por flavanona isomerasa (CHI) a una flavanona. Este intermedio flavanona es fundamental porque todas las clases de flavonoides, incluyendo sus subgrupos parten de él. Por ejemplo, las flavanonas intermedias son catalizadas por la flavanona 3-hidroxilasa (F3H) a dihidroflavonoles, los cuales son reducidos por dihidroflavonol reductasa (DFR) a flavan-3, 4-dioles, que se convierten en antocianidinas por antocianidina sintasa (ANS). La glicosilación de los flavonoides es catalizada por la glucosiltransferasa (Bohm, 1998; Tsao et al., 2009).

Comprender las vías biosintéticas de los polifenoles puede ayudar a diseñar estrategias para diseñar alimentos funcionales beneficiosos para la salud y con un alto contenido en polifenoles (Fortea, Lucas-Abellán, Mercader-Ros, Serrano-Martínez, Martínez-Cachá, Gabaldón y Núñez-Delicado, 2012).

### **2.7.3. Biodisponibilidad de los polifenoles**

Las diferencias en la biodisponibilidad es debida a la gran diversidad estructural entre los polifenoles (Ogasawara et al., 2011; Park et al., 2011) ya que se pueden encontrar diferencias en su actividad intrínseca, su absorción, metabolización o velocidad de eliminación. A su vez, se puede encontrar una actividad biológica distinta a los compuestos iniciales debido a los metabolitos que se encuentran en la sangre y tejidos (Ogasawara et al., 2011).

Las características fisicoquímicas de los polifenoles como la estructura química, el grado de modificación química (glicosilación, conjugación...), el peso molecular, el grado de polimerización y la solubilidad determinan su absorción y metabolismo. De esta manera, los ácidos fenólicos son fácilmente absorbidos, junto con las catequinas, flavanonas y glucósidos de quercetina mientras que la absorción de polifenoles de tamaño superior, como son las proantocianidinas, es muy baja (Little et al., 2012).

#### *2.7.3.1. Absorción*

Los polifenoles en la dieta están presentes mayoritariamente como

polímeros (proantocianidinas), como ésteres (ácidos fenólicos), o glicosilados (flavonoides y estilbenos), pero pueden encontrarse en su forma libre (lignanos).

Tras ser ingeridos vía oral, pasan a ser absorbidos directamente en el estómago algunos polifenoles como son la quercetina, daidceína o genisteína, pero no sus glicósidos (Crespy, Morand, Besson, Manach, Demigne y Remesy, 2002), al igual que algunas antocianidinas (Talavera, Felgines, Texier, Besson, Lamaison y Remesy, 2003) o ácidos fenólicos como el ácido clorogénico (Lafay, Gil-Izquierdo, Manach, Morand, Besson y Scalbert, 2006). El resto de los polifenoles, los cuales resisten la hidrólisis ácida del estómago, llegan de manera intacta al intestino delgado donde son absorbidos.

Los polifenoles en forma glicosilada, son muy hidrofílicos. Por ello, la eliminación de sus residuos de azúcar es fundamental para su absorción en el intestino delgado por difusión a través de la luz intestinal. Los polifenoles son hidrolizados por enzimas intestinales endógenas humanas como la lactasa-florizina hidrolasa (LPH) (hidrólisis extracelular) o la  $\beta$ -glucosidasa (CBG) (hidrólisis intracelular). Estas enzimas liberan al polifenol (aglicona) de los residuos glicona como, por ejemplo, glucosa, arabinosa o xilosa. Los residuos de ramnosa no son sustratos para estas enzimas, por lo que los polifenoles unidos a este tipo de residuos han de ser hidrolizados por las  $\alpha$ -ramnosidasas presentes en la microbiota colónica. Las antocianinas representan una excepción porque el glicósido intacto puede ser absorbido en el intestino delgado (Scalbert y Williamson, 2000; Mursu, Voutilainen, Nurmi, Tuomainen, Kurl y Salonen, 2008; Visioli, De La Lastra, Andres-Lacueva, Aviram, Calhau, Cassano et al., 2011).

En cuanto a los polifenoles esterificados sólo pueden ser metabolizados por la microbiota colónica, reduciendo la eficiencia de su absorción (Gonthier, Remesy, Scalbert, Cheynier, Souquet, Poutanen et al., 2006; D'Archivio et al., 2007).

Los polímeros y los oligómeros mayores que los trímeros, como las proantocianidinas, tienen limitada su absorción en el intestino delgado por su tamaño y su alto peso molecular. Como su absorción es tan baja, ejercen su acción biológica a nivel local en el tracto gastrointestinal (Halliwell, Zhao y Whiteman, 2000; Manach et al., 2004).

La bioactividad de algunos polifenoles se puede ver disminuida aunque el

proceso enzimático de los polifenoles posibilite una mejor absorción y a su vez, una mayor biodisponibilidad, en algunos casos, ya que el compuesto original (unido al glúcido, al éster o en forma de polímero) es el que posee la actividad biológica (Gao y Hu, 2010).

Existen varios factores que pueden modular la absorción intestinal, entre los que destacan la coexistencia de varios compuestos en el lumen intestinal, la inhibición de la actividad de las enzimas digestivas y/o la alteración de los sistemas de transporte (Murota y Terao, 2003; Asensi, Ortega, Mena, Feddi y Estrela, 2011).

#### 2.7.3.2. *Metabolismo*

Los polifenoles son metabolizados en un inicio en el tracto gastrointestinal. Los glicósidos son hidrolizados a sus correspondientes agliconas antes de su absorción. Los polifenoles de bajo peso molecular y las agliconas son absorbidos directamente. Aquellos que no son absorbidos directamente pasan al cólon para ser hidrolizados por la microflora para poder absorberse como compuestos más sencillos o para ser eliminados a través de las heces. En el proceso de absorción, los polifenoles son conjugados en el intestino y posteriormente en el hígado. Este proceso incluye metilaciones, glucuronidaciones y sulfataciones facilitando su eliminación mediante vía urinaria o biliar (Little et al., 2012).

Aunque algunos polifenoles sufren metabolismo de fase I (compuestos que contienen dobles enlaces que han de ser reducidos), son afectados mayoritariamente por procesos de metabolización de fase II, ya que al estar altamente hidroxilados, son demasiado hidrofílicos para ser sustratos de las enzimas del sistema citocromo P450 encargadas de los procesos de metabolización de fase I (Lambert y Yang, 2003; Chung, Cho, Yu, Kim, Sohn, Lee y Lee, 2005; Gao et al., 2010).

Así, los procesos de conjugación a los que se ven sujetos la mayoría de los polifenoles son reacciones de fase II, como son la metilación, sulfatación y glucuronidación o una combinación de ellas. Al aumentar su hidrofilia, estas reacciones facilitan la eliminación de los polifenoles por vía biliar y urinaria siendo asumido el control de estas reacciones por enzimas endógenas específicas de cada reacción (Manach et al., 2004; Asensi et al., 2011).

Los procesos de metilación son catalizados por la enzima catecol- O-metil transferasa (COMT). Esta enzima transfiere grupos metilo desde la S-adenosil-L-metionina a polifenoles que contienen un grupo o- difenólico como la quercetina, luteolina, ácido cafeico, catequina y cianidina. Aunque esta enzima está en un gran número de tejidos, su mayor actividad se produce en el hígado y en el riñón (Manach et al., 2004). No se sabe si este tipo de conjugación afecta de forma positiva o negativa a la biodisponibilidad de los polifenoles, pero se han realizado estudios sobre polifenoles que existen en la naturaleza con grupos metilo en el lugar de los grupos hidroxilo del polifenol del que derivan (Chen, Milacic, Chen, Wan, Lam, Huo et al., 2008). Sobre esta cuestión, mientras algunas investigaciones discuten que la metilación puede aumentar la biodisponibilidad de los polifenoles (Ferrer, Asensi, Segarra, Ortega, Benlloch, Obrador et al., 2005), otros indican una marcada disminución de la misma al verse disminuidos sus efectos biológicos (Drira, Chen y Sakamoto, 2011).

Las sulfotransferasas (SULTs) catalizan la transferencia de un grupo sulfato desde la 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato a los grupos hidroxilo de diversos sustratos, incluidos los polifenoles. Las enzimas implicadas específicamente en la sulfatación de los polifenoles, no está del todo claro cuáles son las isoformas de estas ni las posiciones concretas en las que se produce este tipo de conjugación (Manach et al., 2004). Lo que sí se conoce es que se producen sobre todo en el hígado y que la principal isoforma hepática es la SULT1A1. Se conoce también que la isoforma mayoritaria en el colon es la SULT1A3, y que ésta podría jugar un papel importante en la sulfatación de los polifenoles. Otro factor que puede afectar a la sulfatación, es que hay algunos polifenoles que son capaces de inhibir la actividad de las SULTs (Scalbert et al., 2000; Gao et al., 2010).

Las UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) son enzimas de membrana situadas en el retículo endoplasmático de numerosos tejidos. Catalizan la conjugación de los polifenoles con el ácido glucurónico. La glucuronidación de los polifenoles se produce principalmente por la familia UGT1A a nivel intestinal, hepático y renal. Este tipo de conjugaciones tienen lugar en primer lugar en el intestino, contribuyendo al metabolismo de primer paso de los polifenoles, y posteriormente en el hígado (Scalbert et al., 2000; Manach et al., 2004).

Las principales rutas de metabolización de los polifenoles son la

glucuronidación y la sulfatación. Los conjugados que se obtienen son muy hidrofílicos para difundir a través de la membrana plasmática y necesitan ser excretados al espacio extracelular mediante transportadores de membrana como los MRPs (transportador asociado a las proteínas de multirresistencia a drogas), la Pgp (glicoproteína P), los BCRPs (transportadores asociados a la proteína de resistencia del cáncer de mama), o los OATs (transportadores de aniones orgánicos) (Gao et al., 2010).

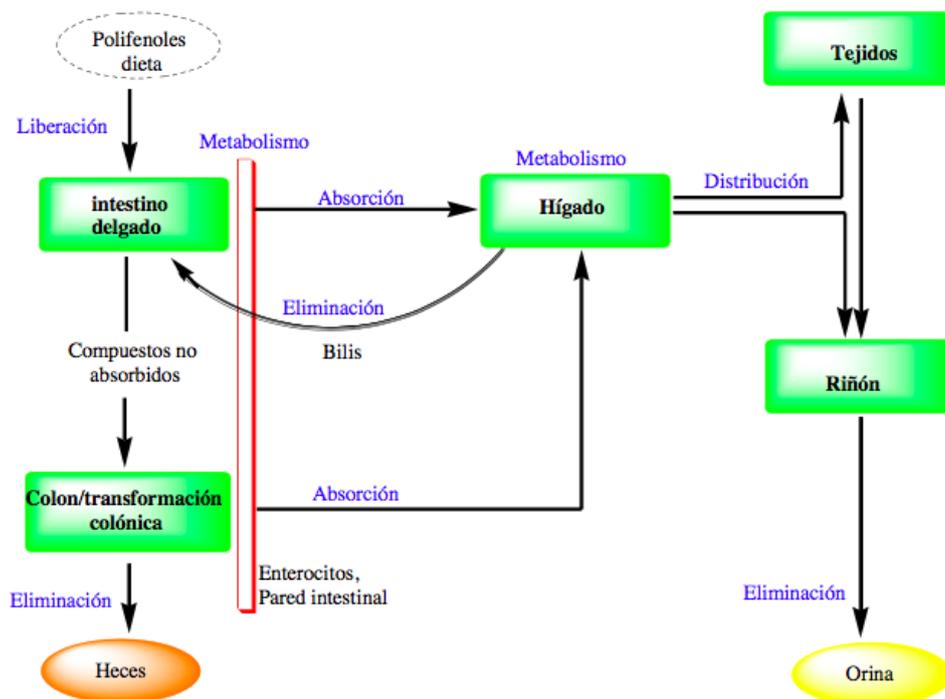
Los polifenoles contienen múltiples sitios aceptores para estas reacciones y esto depende de varios factores como puede ser por la afinidad de la enzima por el sustrato, determinando la reactividad y la posición del conjugado; la disponibilidad de las enzimas y sus cofactores que a su vez se dependen de la especie, los polimorfismos genéticos, la inducción enzimática, la dieta y el estado metabólico; la existencia de otros sustratos que compitan por la misma enzima o depleciones en los niveles de cofactores; y la concentración del polifenol que determina el grado de conjugación (Yang, Oz, Barve, De Villiers, McClain y Varilek, 2001).

El lugar principal de metabolización queda determinado por la dosis y la vía de administración utilizada. Así, los polifenoles que son administrados a dosis elevadas y/o por vía intravenosa, son metabolizados principalmente en el hígado, mientras que polifenoles administrados a dosis bajas y por vía oral, pueden ser metabolizados por la mucosa intestinal a través del hígado (Scalbert et al., 2000; Manach et al., 2004).

Este proceso de metabolización es altamente eficiente, encontrándose en la sangre derivados conjugados de los polifenoles y nada o muy baja concentración de los polifenoles en su forma natural. Esto puede alterar la actividad biológica de los mismos (Manach et al., 2004). Los responsables de la baja biodisponibilidad de los polifenoles es debido a la extensa metabolización a la que son sometidos y la rápida excreción de los metabolitos producidos (Gao et al., 2010).

Los polifenoles conjugados o en su forma nativa, circulan por la sangre unidos a proteínas, principalmente a la albúmina. La afinidad de los polifenoles por la albúmina varía según sus estructuras químicas. Esta unión, puede tener consecuencias en su eliminación y en su captación por los tejidos. De hecho, se piensa que la captación es inversamente proporcional a la cantidad de polifenol

unido. Lo que no está aún del todo claro es si esta unión puede afectar de forma negativa a los efectos biológicos de los polifenoles, o si por el contrario, los polifenoles unidos a la albúmina son capaces de ejercer dichos efectos, como ocurre en el caso de la quercetina (D'Archivio et al., 2007). En la Figura 14, se muestran las rutas de las distintas vías por las que pueden pasar los polifenoles.



**Figura 14.** Proceso de liberación, absorción, distribución y eliminación de polifenoles en distintas vías. Fuente: D'Archivio et al. (2007).

Los polifenoles son capaces de penetrar en los tejidos, sobre todo en aquellos en los cuales van a ser metabolizados (intestino e hígado). La determinación de la biodisponibilidad real de los polifenoles en los tejidos es mucho más importante que su determinación en plasma puesto que en ellos es donde van a efectuar sus acciones biológicas. Sin embargo, esto es bastante complejo, siendo los datos muy escasos tanto en humanos como en animales. Los estudios publicados hasta ahora destacan que las concentraciones en plasma de los polifenoles, no se correlacionan con las concentraciones en sus tejidos diana.

Tanto es así que la naturaleza de los metabolitos tisulares puede ser diferente a la de los metabolitos en plasma debido a la captación específica de los mismos o al metabolismo intracelular (Manach et al., 2004; D'Archivio et al., 2007).

### *2.7.3.3. Eliminación*

Los metabolitos de los polifenoles pueden seguir dos vías de excreción: excreción biliar y excreción urinaria. Los metabolitos extensamente conjugados, son más propensos a ser eliminados por vía biliar, mientras que los metabolitos poco conjugados, como los monosulfatos, son preferentemente eliminados por la orina (Manach et al., 2004).

En la eliminación por vía biliar, los metabolitos, principalmente los glucurónidos, son vertidos en el duodeno desde donde llegan al cólon. Allí, son sometidos a la acción de enzimas bacterianas como las  $\beta$ -glucuronidasas que hidrolizan los metabolitos liberándolos en forma de agliconas y los metabolizan a ácidos fenólicos que son reabsorbidos (recirculación enterohepática). Lo mismo ocurre si los polifenoles son metabolizados en el intestino delgado, y excretados directamente al lumen intestinal. Estos procesos dan lugar a que los polifenoles estén más tiempo en el organismo. Además de por estas dos vías, los polifenoles pueden ser metabolizados y absorbidos en el cólon si no han sido absorbidos en el intestino delgado (Manach et al., 2004; Asensi et al., 2011).

En caso de la eliminación por vía urinaria, la cantidad total de metabolitos excretados se correlaciona con sus concentraciones máximas plasmáticas. Bajas concentraciones de polifenoles en orina son debidas a una pronunciada excreción por vía biliar o a una extensa metabolización (Manach et al., 2004).

La vida media de los polifenoles no se conoce con exactitud, aunque suele ser corta si la absorción es a nivel intestinal (entre 1-4 horas dependiendo del polifenol), mientras que tras su metabolización y posterior absorción en el cólon es mayor. Con respecto a los polifenoles con rápida absorción y vida media corta, para obtener una concentración constante en el plasma, sería necesaria una administración frecuente en el tiempo (Manach et al., 2004).

En resumen, los datos experimentales indican de esta manera que los polifenoles son absorbidos en el intestino, donde previamente son hidrolizados liberándose en forma de agliconas que pueden atravesar la barrera intestinal por

difusión. Además, algunos polifenoles pueden sufrir metabolismo de fase II durante su absorción, concretamente son glucuronidados por las UGTs intestinales. Estos conjugados más hidrofílicos abandonan el enterocito gracias a transportadores específicos. Esta limitación en su biodisponibilidad puede ser salvada mediante su administración intravenosa (Wu, Kulkarni, Basu, Zhang y Hu, 2011). Una vez en la circulación sanguínea, los polifenoles alcanzan el hígado donde son rápida y extensamente metabolizados a conjugados metilados, glucuronidados y/o sulfatados. Por ello, la cantidad en sangre en su forma nativa es muy baja. Estos conjugados son exportados a través de transportadores bien a la bilis, o bien a la circulación sistémica donde unidos a la albúmina serán transportados a los distintos tejidos. Los metabolitos localizados en la circulación sistémica y en los tejidos son excretados por vía urinaria. Los conjugados eliminados por vía biliar son vertidos en el duodeno, llegando al colon, donde son metabolizados de nuevo por la microflora bacteriana y reabsorbidos, llegando otra vez a la circulación sistémica. Por lo tanto, a corto plazo (durante la primera hora tras su administración), dependiendo de si su administración es por vía oral o por vía intravenosa, los niveles en sangre de los polifenoles en su forma natural/conjugados, van a ser diferentes (Asensi et al., 2011).

#### **2.7.4. Mejora de la biodisponibilidad de los polifenoles**

Debido a su baja biodisponibilidad, metabolización rápida, poca solubilidad en agua e inestabilidad química el uso en clínica de los polifenoles presenta dificultades (Asensi et al., 2011). Por ello, para mejorar la farmacocinética de los polifenoles y así aumentar sus efectos biológicos, disminuyendo su toxicidad, se están utilizando en los últimos años varias estrategias. Entre ellas destacan determinadas formulaciones farmacéuticas, modificaciones estructurales, el uso de sistemas de liberación/administración alternativos como liposomas, nanopartículas, microemulsiones y dispositivos poliméricos implantables, o la administración conjunta con inhibidores de transportadores o moduladores enzimáticos (Gao et al., 2010; Asensi et al., 2011). Como es Polyphenon E®, un fármaco compuesto por al menos cinco catequinas diferentes, entre ellas, la más abundante, la EGCG, administrado para tratar el cáncer de pulmón. En diversos ensayos se ha demostrado como la biodisponibilidad de la EGCG administrada

en Polyphenon E® es mayor que la de la EGCG administrada a la misma dosis pero de forma individual. Esto es probablemente debido a que la interacción entre los distintos compuestos, tal y como sucede en su fuente natural, aumenta su eficacia y su biodisponibilidad (Bode y Dong, 2009; Asensi et al., 2011).

Otro ejemplo de este tipo es la administración oral de la formulación micronizada (tamaño de partícula <5µm) del resveratrol (SRT501) que está en fase clínica II. Este tamaño de partícula, contribuye a aumentar su biodisponibilidad principalmente debido a que se mejoran sus propiedades de disolución y puede administrarse como suspensión (Asensi et al., 2011; Howells, Berry, Elliott, Jacobson, Hoffmann, Hegarty et al., 2011; Popat, Plesner, Davies, Cook, Cook, Elliott et al., 2013).

También se realizan modificaciones estructurales. Este es el caso del resveratrol (trans-3, 5, 4'- trihidroxiestilbeno) y su análogo natural dimetoxilado pterostilbeno (3,5-dimetoxi-4'- hidroxiestilbeno). El pterostilbeno conserva el grupo OH en posición 4' y la configuración trans del resveratrol, que se ha demostrado que son necesarios para su actividad biológica (Stivala, Savio, Carafoli, Perucca, Bianchi, Maga et al., 2001). Además de mantener al menos los mismos efectos biológicos que el resveratrol, el pterostilbeno, debido a la sustitución de los dos grupos hidroxilo en posición 3 y 5 por dos grupos metoxilo, tiene una mayor biodisponibilidad y una mayor vida media (Rimando, Cuendet, Desmarchelier, Mehta, Pezzuto y Duke, 2002; Ferrer et al., 2005; Lin, Yue y Ho, 2009).

En relación a otras formas de administración/liberación, los liposomas son bicapas lipídicas que permiten la encapsulación de compuestos diversos, entre ellos, los polifenoles. Según su solubilidad en agua, los polifenoles se incorporan bien a la bicapa lipídica (en caso de compuestos liposolubles) o bien quedan el interior del liposoma (en caso de compuestos hidrófilos). En ambos casos, los liposomas contribuyen a la solubilización de estos compuestos permitiendo su administración intravenosa sin necesidad de utilizar solventes orgánicos. Además, los liposomas mejoran la estabilidad de estos compuestos al reducir el contacto con el medio, protegiéndolos así de la luz y de cualquier otro factor que contribuya a su degradación, mejorando su biodisponibilidad (Coimbra, Isacchi, van Bloois, Torano, Ket, Wu et al., 2011). Otra opción son las nanopartículas,

estructuras microscópicas de entre 1–100 nm constituidas por polímeros o copolímeros biodegradables y biocompatibles. Al igual que los liposomas, las nanopartículas se utilizan para encapsular (en su interior en caso de compuestos hidrosolubles o en su superficie en caso de compuestos liposolubles) compuestos con baja biodisponibilidad como los polifenoles protegiéndolos de su degradación y mejorando su solubilidad. Además, el tiempo y la velocidad de degradación del polímero, y por tanto la liberación del polifenol, son parámetros sujetos a un relativo control (Khushnud y Mousa, 2013). Otras alternativas para mejorar la biodisponibilidad y estabilidad de los polifenoles son las microemulsiones y los dispositivos poliméricos implantables que se están empezando a utilizar en ensayos *in vitro* e *in vivo* (Bansal, Goel, Aqil, Vadhanam y Gupta, 2011).

En los últimos años, la ciclodextrinas han sido usadas con éxito para mejorar la solubilidad, estabilidad química, y biodisponibilidad de muchos compuestos poco solubles como el resveratrol, miricetina y quercetina (Lucas-Abellán et al., 2007; Lucas-Abellán, Mercader-Ros, Zafrilla, Gabaldón y Núñez-Delicado, 2011; Lucas-Abellán, Guillén, Mercader-Ros, Serrano-Martínez, Núñez-Delicado y Gabaldón, 2014).

Otro tipo de estrategias que se están probando para mejorar la biodisponibilidad de los polifenoles es la administración conjunta *in vitro* con inhibidores de transportadores como MK-571 (Vaidyanathan y Walle, 2003) o verapamil, así como moduladores de enzimas metabólicas. En este último caso, existen ensayos *in vitro*, *in vivo* y en humanos que demuestran que la administración conjunta de polifenoles con piperina, un inhibidor de la glucuronidación tanto a nivel hepático como intestinal, mejora la biodisponibilidad de los polifenoles aumentando sus efectos biológicos (Shoba, Joy, Joseph, Majeed, Rajendran y Srinivas, 1998; Lambert, Hong, Yang, Liao y Yang, 2005; Gao et al., 2010).

#### **2.7.5. Papel biológico de los polifenoles e implicaciones en la salud**

Las propiedades antioxidantes, la neutralización de los radicales libres y la protección de las células frente al estrés oxidativo son los principales beneficios que se asocian a los polifenoles. Así, los polifenoles interactúan con las células

mediante interacciones directas con receptores o enzimas involucradas en señales de transducción, lo cual puede resultar en cambios en el estado redox de la célula (Wang, Zang, Ling, Corkey y Guo, 2003). Los polifenoles son capaces de actuar tanto como antioxidantes como prooxidantes. En general, los procesos biológicos que se ven afectados por los polifenoles son la alteración de la expresión génica, aumento de la apoptosis, regulación de la proliferación y diferenciación celular, disminución de la agregación plaquetaria, aumento de la vasodilatación, modulación de la señalización intracelular, activación de la glicoproteína P y modulación de la actividad enzimática (Nguyen et al., 2011).

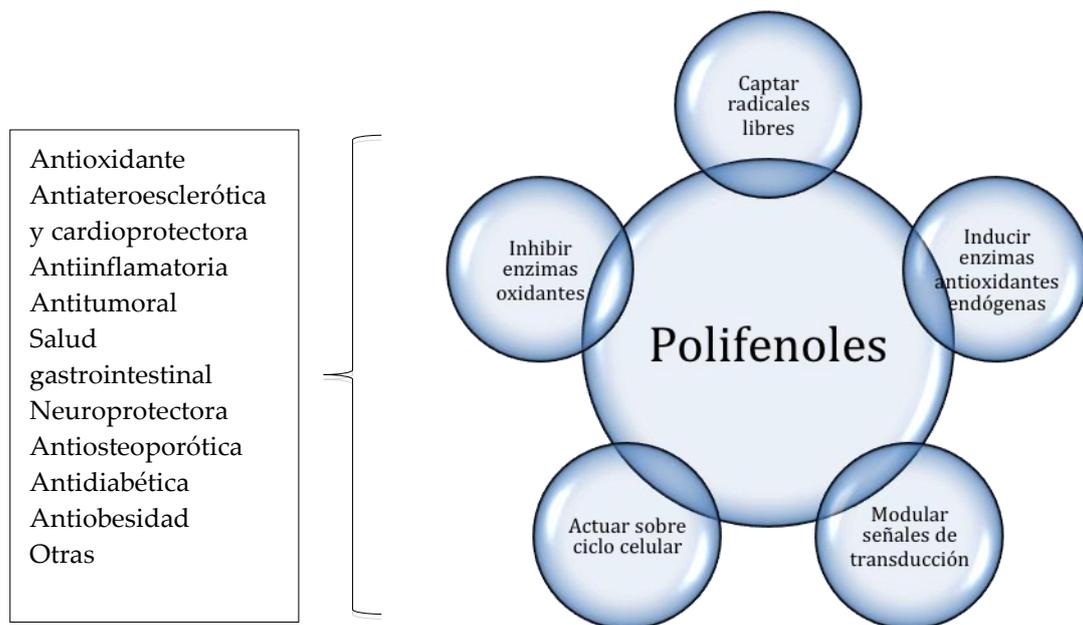
El efecto preventivo de estas moléculas se debe a los múltiples efectos biológicos que se les atribuyen a los polifenoles en numerosas enfermedades, demostrados en estudios epidemiológicos y experimentos *in vivo* e *in vitro*, donde se han visto los efectos de protección de los polifenoles en algunas enfermedades como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias intestinales, infecciones, alergias, asma y el envejecimiento (Karamanlidis, Karamitri, Docherty, Hazlerigg y Lomax, 2007; van de Wall, Leshan, Xu, Balthasar, Coppari, Liu et al., 2008; Derdemezis, Kiortsis, Tsimihodimos, Petraki, Vezyraki, Elisaf et al., 2011).

Los polifenoles no son necesarios para el mantenimiento de las funciones vitales en las personas a diferencia de los micronutrientes (vitaminas). No obstante, Williamson y Clifford (2010) sugirieron que debido su papel beneficioso para el mantenimiento de la salud humana y la prevención de enfermedades, los polifenoles son “esenciales para conseguir una expectativa de vida completa”, aumentando la esperanza de vida de las personas (Fang, Wang, Ai, Hou, Sun, Lu et al., 2003).

En los estudios *in vitro*, se ha demostrado que el papel antioxidante de los polifenoles es más potente que la vitamina C, E y carotenoides (Crowley, Yeo y O'Rahilly, 2002). La primera investigación que demostró los efectos beneficiosos de los polifenoles en humanos provienen de un estudio epidemiológico de Hertog y colaboradores de 1993 (Mazzucotelli, Ribet, Castan-Laurell, Daviaud, Guigne, Langin et al., 2008), donde se correlacionó la ingesta de flavonoles con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. A partir de la década de los 90, se

comenzó a estudiar las propiedades antioxidantes de los polifenoles (especialmente los flavonoides) y sus efectos en la prevención de enfermedades (Wang et al., 2003).

Las principales actividades de los polifenoles y sus mecanismos de acción se presentan en la Figura 15 y se comentan más detenidamente a continuación:



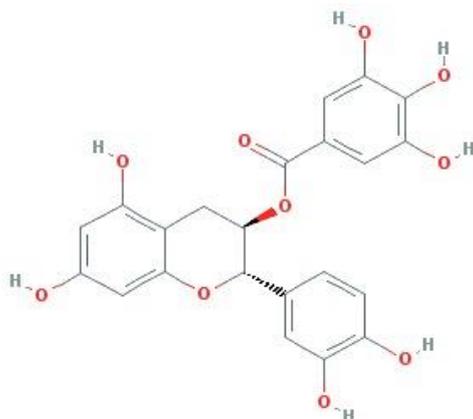
**Figura 15.** Papel y funciones de los polifenoles. Fuente: Adaptado de Han, Shen y Lou (2007).

Sin embargo, las últimas investigaciones sugieren que, además de su capacidad antioxidante, los polifenoles actúan a través de una gran variedad de mecanismos de acción independientes de ésta (D'Archivio et al., 2007). Entre los que se encuentra la inhibición de diversas enzimas como la telomerasa (Naasani, Oh-hashii, Oh-hara, Feng, Johnston, Chan et al., 2003), la ciclooxigenasa (Hussain, Hess, Gearhart, Geiss y Schlager, 2005) y la lipoxigenasa (Schewe, Sadik, Klotz, Yoshimoto, Kühn y Sies, 2001; Sadik, Sies y Schewe, 2003); la modulación de vías de transducción de señales (Hou, Fujii, Terahara y Yoshimoto, 2004); la interacción con receptores celulares (Chalopin, Tesse, Martínez, Rognan, Arnal y Andriantsitohaina, 2010; Georgiev, Pastore, Lulli, Alipieva, Kostyuk, Potapovich

et al., 2012); la alteración de la regulación del ciclo celular (Adan-Gokbulut, Kartal-Yandim, Iskender y Baran, 2013) y de la función plaquetaria (Murphy, McCarroll, Bargmann, Fraser, Kamath, Ahringer et al., 2003). Por esta gran variedad de efectos biológicos los polifenoles han recibido una especial atención en la última década como potenciales agentes terapéuticos (D'Archivio et al., 2007).

#### 2.7.5.1. Propiedades antioxidantes de los polifenoles

Los polifenoles pueden ejercer un efecto protector antioxidante por medio de la neutralización directa de radicales libres y de la quelación de metales (Figura 16). Además, mediante la interacción con las vías de señales celulares pueden estimular las defensas antioxidantes endógenas de las células. En conjunto, a través de estos mecanismos de protección celular, se limita el riesgo de daño oxidativo producido por los radicales libres que contribuyen a la patogénesis de diversas enfermedades (Soobrattee, Neergheen, Luximon-Ramma, Aruoma y Bahorun, 2005).



**Figura 16.** Partes de la molécula de catequina responsables de la actividad neutralizante de radicales libres mediante donación de protones y posterior estabilización de la molécula de flavonoide. Fuente: PubChem Compound Database.

Los polifenoles pueden actuar como antioxidantes indirectos a través de la regeneración de  $\alpha$ -tocoferol estimulando las enzimas antioxidantes e inhibiendo

los factores de transcripción (Pietta, 2000).

Numerosas investigaciones *in vitro* han demostrado que los polifenoles del té son neutralizadores efectivos de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno, incluyendo los radicales superóxido (Nanjo, Honda, Okushio, Matsumoto, Ishigaki, Ishigami et al., 1993; Nakagawa y Yokozawa, 2002), oxígeno singulete (Guo, Zhao, Shen, Hou, Hu y Xin 1999), peroxinitrito (Haenen, Paquay, Korthouwer y Bast, 1997; Paquay, Haenen, Stender, Wiseman, Tijburg y Bast, 2000) y ácido hipocloroso (Scott, Butler, Halliwell y Aruoma, 1993).

#### 2.7.5.2. Propiedades antimicrobianas de los polifenoles

Algunos polifenoles han demostrado tener un potencial efecto antibacteriano, antifúngico y antiviral (Rodrigo et al., 2011). Así, se ha descrito que algunos polifenoles impiden el crecimiento de patógenos como *Listeria monocytogenes* o *Candida albicans* (Rodrigo et al., 2011). Entre las acciones antivirales se ha visto que, por ejemplo, los polifenoles del té inhiben la entrada del virus VIH-1 dentro de sus células diana (Pandey et al., 2009).

Los polifenoles pueden evitar el crecimiento de *Clostridium* y de *Helicobacter pylori* pero no de otras bacterias lácticas intestinales (Gramza y Korczak, 2005). Se ha comprobado que ciertos patógenos contaminantes, son inhibidos mediante los polifenoles del té, incluyendo a *Staphylococcus aureus*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* y *Salmonella Typhimurium* (Taguri, Tanaka y Kouno, 2004; Kim, Ruengwilysup y Fung, 2004; Cho, Schiller, Kahng y Oh, 2007) y microorganismos como *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa* y la levadura *Candida albicans* (Almajano, Carbo, Jiménez y Gordon, 2008). En relación a *Staphylococcus aureus* se ha comprobado que las catequinas de té verde pueden disminuir la resistencia de este patógeno a antibióticos como oxacilina (Stapleton, Shah, Hamilton-Miller, Hara, Nagaoka, Kumagai et al., 2004).

El mecanismo de acción aún no se ha determinado pero algunos autores (Caturla, Vera-Samper, Villalaín, Mateo y Micol, 2003; Zhang y Rock, 2004), sugieren que los flavonoides pueden actuar inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos afectando a la actividad enzimática, sobre todo en las enzimas asociadas a la producción de energía, produciéndose cambios en la expresión de proteínas y

en la composición de los lípidos de la membrana (Cho et al., 2007).

#### *2.7.5.3. Polifenoles y enfermedades cardiovasculares*

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de muerte en los países desarrollados y es la patología más estudiada en el área de los polifenoles (Hollman, 2014). Aunque los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de las ECV incluyen factores genéticos, tienen bastante peso los derivados de la dieta y el estilo de vida (inactividad física, dietas ricas en grasa, hábito tabáquico...) (Jones, 1999; Pereira, Barros, Martins, Ferreira, 2012; OMS, 2013).

En 1992, se acuñó el término de “paradoja francesa” para referirse al hecho de que en la población francesa la incidencia de enfermedades cardiovasculares era un 40% inferior que en el resto de Europa a pesar de la dieta rica en grasas saturadas que se consumía en dicho país. Esto fue explicado por el consumo moderado (en comparación con otros países) de vino tinto, rico en polifenoles como resveratrol o quercetina (Renaud y de Lorgeril, 1992; Criqui y Ringel, 1994). Efectivamente, la asociación entre el consumo de alimentos, bebidas ricas en polifenoles y la baja incidencia de ECV ha sido demostrada posteriormente en diversos estudios epidemiológicos (Joshiyura, Hu, Manson, Stampfer, Rimm, Speizer et al., 2001; Lichtenstein, Appel, Brands, Carnethon, Daniels, Franch et al., 2006; Iqbal, Freitas, Johnson y Vergassola, 2008; Nurmi, Mursu, Voutilainen, Nurmi, Tuomainen, Kurl et al., 2008; Dohadwala y Vita, 2009).

A partir de estas investigaciones y de las actuales se ha podido demostrar que los efectos biológicos que ejercen los polifenoles en la prevención de las ECV se deben a la inducción de las defensas antioxidantes (Stein, Keevil, Wiebe, Aeschlimann y Folts, 1999; Rein, Lotito, Holt, Keen, Schmitz y Fraga, 2000); la disminución de la presión arterial (Park, Park, Sakchaisri, Karpova, Asano, McNally et al., 2004; Grassi, Necozione, Lippi, Croce, Valeri, Pasqualetti et al., 2005; Taubert, Roesen, Lehmann, Jung y Schömig, 2007; Erlund, Koli, Alfthan, Marniemi, Puukka, Mustonen et al., 2008; Eitel, Desch, Fuernau, Hildebrand, Gutberlet, Schuler et al., 2010); la mejora de la disfunción endotelial (Engler, Griffin, Sen, Bönnemann, Sweeney y Discher, 2004; Papamichael, Karatzis, Karatzi, Aznaouridis, Papaioannou, Protogerou et al., 2004; Heiss, Kleinbongard,

Dejam, Perré, Schroeter, Sies et al., 2005; Wang-Polagruto, Villablanca, Polagruto, Lee, Holt, Schrader et al., 2006; Widlansky, Hamburg, Anter, Holbrook, Kahn y Elliott, 2007); la inhibición de la agregación plaquetaria (Keevil, Osman, Reed y Folts, 2000; Rein et al., 2000b; Pearson, Paglieronig, Rein, Wun, Schramm, Wang, 2002; Erlund et al., 2008); la inhibición de la oxidación de LDL, así como, el aumento del HDL (Mathur, Devaraj, Grundy, Jialal, 2002); y la reducción de la respuesta inflamatoria (Mao, Van de Water, Keen, Schmitz y Gershwin, 2002; Pandey et al., 2009; Vauzour, Rodriguez-Mateos, Corona, Oruna-Concha y Spencer, 2010; Fraga, Galleano, Verstraeten y Oteiza, 2010).

#### *2.7.5.4. Polifenoles y enfermedades neurodegenerativas*

Las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la demencia o el Parkinson, son un grupo heterogéneo de desórdenes cognitivos que afectan al sistema nervioso central (Ullah y Khan, 2008) cuya prevalencia se ha visto en aumento debido al envejecimiento de la población (de Lau y Breteler, 2006; Sosa-Ortiz, Acosta-Castillo, y Prince, 2012). La acumulación del daño oxidativo en las células neuronales durante el proceso del envejecimiento puede promover una excesiva muerte celular y ocasionar enfermedades neurodegenerativas como las anteriores (Vauzour, Vafeiadou, Rice-Evans, Williams y Spencer, 2007; Trachootham, Lu, Ogasawara, Valle y Huang, 2008). Cada vez más investigaciones afirman que algunos compuestos fenólicos que consiguen atravesar la barrera hematoencefálica pueden proteger frente a la apoptosis neuronal asociada con la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas (Kroon, Clifford, Crozier, Day, Donovan, Manach et al., 2004; Vauzour et al., 2007). De esta manera, pueden prevenir los daños neuronales ocasionados por el estrés oxidativo o el inducido por el péptido alpha-beta amiloide (en el caso del Alzheimer) (Vauzour et al., 2010).

Las enfermedades neurodegenerativas presentan un origen multifactorial sugiriendo la utilización de productos con múltiples dianas terapéuticas, como los polifenoles, podrían ser de gran utilidad en el tratamiento de estas alteraciones (Ullah et al., 2008). De hecho, los polifenoles tienen un gran potencial como agentes neuroprotectores por su habilidad para modular procesos de señalización celular, proliferación celular, apoptosis, diferenciación celular y balance redox

(Singh, Mok, Christensen, Turner y Hawley, 2008).

El consumo regular de alimentos ricos en polifenoles, se asocia a una reducción del 50% en el riesgo de padecer demencia (Commenges, Scotet, Renaud, Jacqmin-Gadda, Barberger-Gateau y Dartigues, 2000), al mantenimiento de la función cognitiva (Morris, Evans, Tangney, Bienias, Wilson, 2006; Letenneur, Proust-Lima, Le Gouge, Dartigues y Barberger-Gateau, 2007), al retraso en la aparición de alzheimer y a la reducción del riesgo de padecer parkinson (Aquilano, Baldelli, Rotilio y Ciriolo, 2008). Además, el consumo moderado de vino tinto reduce la incidencia de ciertas enfermedades neurológicas como el alzheimer (Basli, Chibane, Madani y Oukil, 2012).

#### 2.7.5.5. Polifenoles y cáncer

El cáncer es una enfermedad producida por una alteración en el control del crecimiento celular, y en cuya inducción y desarrollo juegan un papel directo y/o indirecto factores medioambientales, químicos, físicos, metabólicos y genéticos.

Hay evidencias epidemiológicas que demuestran que numerosos compuestos polifenólicos tienen efectos duales en la modulación de la proliferación celular de manera dosis dependiente (Ramos, Alía, Bravo y Goya, 2005). Así, el consumo moderado de una dieta diaria rica en frutas y verduras puede ayudar a prevenir el establecimiento y la progresión de numerosos tipos de cáncer. Muchos de los polifenoles presentes en estos alimentos ejercen efectos protectores contra el desarrollo del cáncer, especialmente en el tracto gastrointestinal donde los polifenoles pueden encontrarse en grandes concentraciones (Martínez, 2005). Por otro lado, los efectos pro-oxidantes de los polifenoles, alcanzados con dosis farmacológicas pueden inducir apoptosis evitando el desarrollo del crecimiento tumoral (Granado-Serrano, Martín, Bravo, Goya y Ramos, 2006). Por ello, en los últimos años, se han desarrollado una serie de estudios *in vitro* e *in vivo* para determinar la capacidad anticancerígena de los polifenoles (Dai et al., 2010).

En relación a los estudios *in vitro*, se han utilizado extractos fenólicos y polifenoles aislados en distintas líneas celulares tumorales. Así, se ha demostrado que el extracto de frutos rojos con polifenoles como antocianinas, kampferol, quercetina y ésteres del ácido cumárico y del ácido elágico, produce la inhibición

del crecimiento de líneas celulares tumorales como MCF7 (carcinoma de mama), HT-29 (carcinoma de colon) o DU-145 (carcinoma de próstata) entre otras. Este efecto antitumoral es dosis dependiente y la sensibilidad depende de la línea tumoral (Seeram, Adams, Zhang, Lee, Sand, Scheuller et al., 2006; Zhang, Li, Liang, Dai, Ding, Wang et al., 2008). En varias líneas celulares se han obtenido resultados similares con los polifenoles aislados del vino (resveratrol, quercetina, catequina y epicatequina) (Damianaki, Bakogeorgou, Kampa, Notas, Hatzoglou, Panagiotou et al., 2000; Kampa, Hatzoglou, Notas, Damianaki, Bakogeorgou, Gemetzi et al., 2000; Matić, Žižak, Simonović, Simonović, Gođevac, Šavikin et al., 2010), del té verde (Epicatequina, epigallocatequina y EGCG) (Weisburg, Weissman, Sedaghat y Babich, 2004; Darvesh y Bishayee, 2013) o con la genisteína presente en las isoflavonas de soja, la cual inhibe el crecimiento de varias líneas celulares tumorales incluyendo leucemia, linfoma, próstata, mama, pulmón, cabeza y cuello (Sarkar y Li, 2002).

A parte de los estudios *in vitro*, se han llevado a cabo numerosos experimentos *in vivo* para corroborar la eficacia antitumoral de los polifenoles. El modelo murino es con diferencia el más utilizado. La aparición de los tumores en ratones se induce mediante diferentes metodologías como la utilización de agentes químicos, luz ultravioleta o modificación genética, así como xenoinjertos de cáncer de colon, pulmón, mama, hígado, próstata, estómago, esófago, intestino delgado, páncreas y cáncer de piel (Kanadaswami, Lee, Lee, Hwang, Ke, Huang, et al., 2005; Lambert et al., 2005; Sun et al., 2012).

Los mecanismos de acción identificados con todos estos estudios son: actividad estrogénica/antiestrogénica, actividad antiproliferativa, inducción del freno del ciclo celular y de la apoptosis, prevención del estrés oxidativo, inducción de enzimas detoxificantes, regulación del sistema inmune, acción antiinflamatoria y cambios en la señalización celular (Pandey et al., 2009).

Actualmente, debido al gran número de polifenoles con potencial actividad anticancerígena (resveratrol, la quercetina, la curcumina y los flavonoides del té verde como la EGCG.) se están llevando a cabo múltiples ensayos clínicos (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials>).

#### 2.7.5.6 Polifenoles y propiedades antidiabéticas

Ciertos desequilibrios fisiológicos pueden ocasionar trastornos en el metabolismo de la glucosa llegando a producir hiperglucemia y una posterior diabetes. Los polifenoles pueden afectar a la glucemia por diferentes mecanismos que incluyen la inhibición de la absorción de glucosa en el intestino o su captación por parte de los tejidos periféricos (Pandey et al., 2009). Igualmente, la hiperglucemia se puede prevenir mediante algunos polifenoles actuando como secretagogos de la insulina en las células beta-pancreáticas, contribuyendo a la disminución de los niveles plasmáticos de glucosa (Chen, Chi, Chuang y Su, 2007).

#### *2.7.5.7. Polifenoles y efectos anti-envejecimiento*

Los daños perjudiciales en las células y en los tejidos que se acumulan con la edad aumentan el riesgo de padecer ciertas enfermedades. Entre estos daños, destacan los oxidativos, junto con aquellos que conducen a una disminución de los mecanismos antioxidantes y de reparación celular. Un estilo de vida con una dieta rica en polifenoles puede disminuir o retrasar la acumulación de daños oxidativos debido a sus potentes efectos antioxidantes (Pandey et al., 2009). Además, se piensa que en concreto el resveratrol puede presentar los mismos efectos beneficiosos que la restricción calórica, aumentando la esperanza de vida, pero sin necesidad de reducir el consumo de alimentos (Markus y Morris, 2008).

#### *2.7.5.8. Polifenoles y propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras*

Los efectos inmunomoduladores de los polifenoles en muchos casos están relacionados con sus acciones antioxidantes (Rodrigo et al., 2011). A través de las vías de señalización y de la modulación de las defensas antioxidantes, ciertos polifenoles pueden inhibir la liberación de factores proinflamatorios causantes de la génesis de diversas enfermedades inflamatorias (Andújar et al., 2011).

#### *2.7.5.9. Otros efectos*

En general, los polifenoles pueden llevar a cabo otros efectos, de este modo algunos pueden proteger la piel frente a las radiaciones solares, otros pueden mejorar la sintomatología de enfermos de asma y otros como las isoflavonas

pueden tener funciones endocrinas en mujeres post-menopáusicas ejerciendo efectos beneficiosos frente a la osteoporosis (Pandey et al., 2009).

### 2.8. Efectos de los polifenoles en la obesidad.

Se ha propuesto que los compuestos fenólicos pueden actuar como agentes antiobesogénicos mediante distintos mecanismos. Los principales son: 1) supresión del apetito, 2) estimulación del gasto energético, 3) regulación del metabolismo de lípidos y 4) disminución de la ingesta de energía proveniente de carbohidratos y lípidos (Wang, Bi, Cheng, Freire, Vempati, Zhao et al., 2014). Sin embargo, se ha visto que el mecanismo de acción de los compuestos fenólicos depende de factores como el tipo y biodisponibilidad.

Diversos factores, tales como la estructura de los compuestos fenólicos, influyen de manera directa en su biodisponibilidad, lo que se piensa puede determinar el lugar y mecanismo de acción (Velderrain-Rodríguez, Palafox-Carlos, Wall-Medrano, Ayala-Zavala, Chen, Robles-Sánchez et al., 2014). Se ha reportado que, tras su ingestión, parte de los compuestos fenólicos permanecen en el tracto gastrointestinal, donde podrían llevar a cabo diversos efectos benéficos a la salud (Gee y Johnson, 2001). En este contexto, los últimos estudios sugieren que los compuestos fenólicos son capaces de disminuir la ingesta de energía mediante la regulación de la digestión y absorción de carbohidratos y lípidos (Hanhineva, Törrönen, Bondia-Pons, Pekkinen, Kolehmainen, Mykkänen et al., 2010; Buchholz y Melzig, 2015). La condición para que estos nutrientes puedan ser absorbidos en el intestino delgado, es que primero deben ser sometidos a la acción de las enzimas que llevan a cabo su proceso de digestión (Sanders, 2016). Las enzimas que participan en el complejo proceso de digestión de carbohidratos y lípidos son  $\alpha$ -amilasas,  $\alpha$ -glucosidasas y lipasas, respectivamente. Por lo tanto, la inhibición de estas enzimas representa un mecanismo por el cual los compuestos fenólicos podrían actuar como agentes antiobesogénicos (Xiao, Kai, Yamamoto y Chen, 2013a; Xiao, Ni, Kai y Chen, 2013b; Buchholz et al., 2015).

La digestión de carbohidratos dietarios se lleva a cabo principalmente por la  $\alpha$ -glucosidasa intestinal (E.C. 3.2.1.20) y la  $\alpha$ -amilasa pancreática (E.C. 3.2.1.1). Por

ello, el control de la absorción de glucosa en el intestino delgado mediante la inhibición de estas enzimas se considera una manera de prevenir el desarrollo o la exacerbación de la obesidad (Samaha, Iqbal, Seshadri, Chicano, Daily et al., 2003). Diversos estudios han manifestado la capacidad de los compuestos fenólicos para inhibir la actividad de estas enzimas. Asimismo, es bien conocido que los lípidos de la dieta representan la principal fuente de calorías indeseadas y que el metabolismo de estos nutrientes está estrechamente relacionado al desarrollo de la obesidad. A la fecha se conoce un gran número de enzimas involucradas en las diferentes etapas del metabolismo de lípidos, las cuales son blancos terapéuticos para la prevención y tratamiento de la obesidad (Shi y Burn, 2004; Loli, Kumar Narwal, Kumar Saun y Gupta, 2015). Entre estas enzimas destaca la lipasa pancreática, que juega un papel fundamental en la digestión de lípidos de la dieta para su posterior absorción en el intestino delgado (Whitcomb y Lowe, 2007). En este sentido, al igual que como se ha visto con otras enzimas digestivas, los compuestos fenólicos podrían representar una alternativa prometedora para actuar como agentes antiobesogénicos naturales al inhibir la actividad de la lipasa pancreática (Birari y Bhutani, 2007; Buchholz et al., 2015).

Los efectos en la obesidad ejercen mediante la reducción del perfil inflamatorio a través de la utilización de agentes antioxidantes y antiinflamatorios. De esta forma, el interés por encontrar fuentes naturales de compuestos bioactivos (curcumina, polifenoles del té, resveratrol) ha crecido exponencialmente. Las principales fuentes de acción se deben a los efectos inhibitorios sobre cascadas de señalización (NFkB), sobre la adipogénesis, o induciendo la oxidación de grasas.

Otras propiedades de los polifenoles sobre la obesidad pueden explicarse también por la regulación de la expresión génica. Según un estudio, una dieta alta en grasas en ratones con obesidad, vio reducida la hipertrofia de los adipocitos a través de la sobreexpresión de genes implicados en la oxidación de ácidos grasos y la disminución de la expresión de genes relacionados con la adipogénesis y la lipogénesis, gracias a la ingesta de genisteína (Kim et al., 2010).

Los polifenoles extraídos de la acacia tuvieron efecto en ratones obesos, la inducción de la disminución del peso corporal y el tejido adiposo se acompañó con un cambio en la expresión génica tanto en el músculo, aumentando la

expresión de genes relacionados con el gasto energético, como en el hígado, reduciendo la expresión de genes implicados en la vía de la lipogénesis, así como en el tejido adiposo, aumentando la expresión de la adiponectina y disminuyendo la expresión de TNFa (Ikarashi, Toda, Okaniwa, Ito, Ochiai y Sugiyama, 2011).

Las quimiocinas Ccl2 y Ccr2 (Mukai y Sato, 2011), la ciclooxigenasa 2 (Shen, Samathanam, Graham, Dagda, Chyu y Dunn, 2011) y Cav1 (Li, Ying, Zuo, Yi, Yi y Meng, 2009) han demostrado ejercer una regulación del nivel de ARNm de genes relacionados con la función vascular y la inflamación gracias a extractos ricos en polifenoles.

En algunos estudios de suplementos, se ha demostrado en células madre mesenquimatosas tratadas con EGCG una reducción del ARNm de genes adipogénicos como Pparg, C-EBPb y Fabp4 (Ko, Siu, Wong, Shum, Fung y San Lau, 2011).

También se ha demostrado el papel inhibidor de la adipogénesis de ciertos polifenoles (tanto en la diferenciación como la proliferación de adipocitos) y la secreción de adipocitoquinas (Hsu, Huang y Yen, 2006; Drira et al., 2011; Herranz-Lopez, Fernandez-Arroyo, Perez-Sanchez, Barrajon-Catalan, Beltran-Debon y Menendez, 2012), mientras que otros polifenoles producen una activación de la lipólisis o frenan la captación de glucosa en adipocitos (Pinent, Blade, Salvado, Blay, Pujadas y Fernandez-Larrea, 2006; Ogasawara et al., 2011). Las propiedades antiobesogénicas de otros polifenoles se deben a la inhibición de la absorción de lípidos a nivel intestinal (Uchiyama, Taniguchi, Saka, Yoshida y Yajima, 2011; Thavanesan, 2011) o a un incremento en el gasto energético. Las antocianidinas aumentan la actividad nuclear de PPARg en adipocitos humanos, desencadenando un aumento en la expresión de Glut4 y adiponectina (Scazzocchio, Vari, Filesi, D'Archivio, Santangelo y Giovannini, 2011).

### **2.8.1. Polifenoles de la canela**

Los polifenoles de la canela se consideran que actúan de la misma forma que la insulina (Anderson, 2008; Aggarwal, 2010; Couturier, Batandier, Awada, Hininger-Favier, Canini y Anderson, 2010).

En algunas investigaciones, la canela no ha reportado efectos positivos sobre el metabolismo glucídico y el síndrome metabólico (Vanschoonbeek,

Thomassen, Senden, Wodzig y van Loon, 2006; Altschuler, Casella, MacKenzie y Curtis, 2007; Baker, Gutierrez-Williams, White, Kluger y Coleman, 2008), sin embargo, en otros ha podido demostrarse un efecto en la regulación de la glucemia (Khan, Safdar, Ali-Khan, Khattak y Anderson, 2003; Ziegenfuss, Hofheins, Mendel, Landis y Anderson, 2006) y una mejora de la sensibilidad a la insulina (Couturier et al., 2010).

### **2.8.2. Curcumina**

La curcumina, presenta propiedades anti-inflamatorias e hipoglicemiantes y es un compuesto derivado de la cúrcuma, capaz de frenar la acumulación de lípidos relacionada con la diferenciación de adipocitos 3T3-L1 y de inhibir la activación de los factores de transcripción C/EBP $\alpha$  y PPAR $\gamma$ , lo que lleva a una reducción de los niveles de SREBP-1 y FASN, que son proteínas responsables del proceso de adipogénesis. La prevención de la activación de estos factores, se ha visto que se debe al mecanismo por el cual este compuesto previene la activación de dichos factores, es debido a la inhibición de la fosforilación de ERK1/2, JNK y p38 (Ahn, Lee, Kim y Ha, 2010). Por otra lado, este compuesto inhibe la degradación de I $\kappa$ B y la translocación de NF- $\kappa$ B hacia el núcleo además de reducir la expresión génica de COX-2, IL-1 $\beta$  e IL-6. Estos procesos son estimulados por la incubación con TNF- $\alpha$  en células 3T3-L1 diferenciados. A su vez, en otras publicaciones se ha visto que disminuye el nivel de ARNm de TNF- $\alpha$  en adipocitos diferenciados (Gonzales y Orlando, 2008; Aggarwal, 2010).

### **2.8.3. Resveratrol**

El resveratrol se encuentra principalmente en la uva y posee características hipoglicemiantes e hipolipemiantes. En células 3T3-L1 presenta la capacidad de modular el cambio de expresión de adipoquinas inducido por la condición inflamatoria relacionada con la obesidad. Estos efectos presentan una estrecha relación con la habilidad de bloquear la activación de NF- $\kappa$ B en adipocitos 3T3-L1 (Kang, Heng, Yuan, Baolin y Fang, 2010).

Según un estudio del 2011, el resveratrol, en ratones con dieta alta en grasas es capaz de atenuar la activación del receptor de tipo Toll (TLR) mediado por la señalización proinflamatoria del tejido adiposo, modulando la expresión

génica de las proteínas implicadas, llevando a una reducción en los niveles de ARNm de TNF- $\alpha$ , IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  e IL-6, moléculas responsables de la condición inflamatoria que se produce en la hipertrofia del tejido adiposo (Kim, Jin, Choi y Park, 2011).

Así, se ha visto que la activación de Sirt1 y Ppargc1a a través del resveratrol mejora la función mitocondrial y protege frente la obesidad (Lagouge, Argmann, Gerhart-Hines, Meziane, Lerin, Daussin et al., 2006).

En otras investigaciones, se redujo el peso corporal y el porcentaje de masa grasa debido al consumo de polifenoles, entre ellos el resveratrol. El perfil bioquímico fue analizado y se vio una reducción de los niveles de ácidos grasos libres, triglicéridos, glucosa, insulina y colesterol mediante el consumo de polifenoles (Lagouge et al., 2006).

#### 2.8.4. Polifenoles del té

La prevención de la diabetes y el control del peso corporal, son regulados por los flavonoides de *camellia sinensis*, las catequinas del té verde. Una de las principales catequinas del té verde, es la EGCG, que actúa como un potente antioxidante capaz de modular la expresión de la hormona resistina, producida por células adiposas que puede desencadenar resistencia a la insulina (Liu, Chen, Hung y Kao, 2006).

Además, los polifenoles presentes en el té verde, han demostrado que pueden inhibir la enzima glutamato deshidrogenasa encargada de la regulación de la secreción de insulina (Li, Allen, Kwagh, Doliba, Qin, Najafi y Smith, 2006) y pueden inhibir la amilasa pancreática y enzimas glicosidasas (Matsui, Tanaka, Tamura, Toshima, Tamaya, Miyata et al., 2007), reduciendo la liberación de glucosa a partir del almidón y otros azúcares.

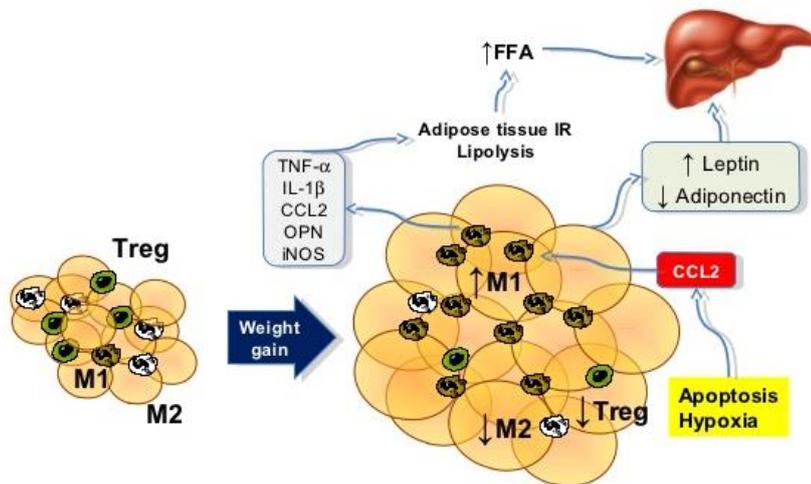
Al analizar los efectos del EGCG se obtuvieron unos resultados parecidos (Friedrich, Petzke, Raederstorff, Wolfram y Klaus, 2011), produciéndose una disminución en la entrada de lípidos en el tejido adiposo, músculo e hígado, y una reducción en la expresión de genes hepáticos lipogénicos en la etapa postpandrial. Otros investigadores, demostraron el potencial efecto antiobesogénico del EGCG en animales obesos, donde la suplementación con 1% EGCG durante 5 meses redujo la cantidad de tejido adiposo hasta alcanzar los

niveles de los animales alimentados con una dieta control (Wolfram et al., 2005). A su vez, se presentó una ganancia de peso un 18% menor en comparación con sus respectivos controles en ratones alimentados con una dieta alta en grasas suplementada con catequinas (0,5%) (Murase, Haramizu, Shimotoyodome y Tokimitsu, 2006).

Según un estudio del 2010, una dieta rica en fructosa junto a la ingesta de estos polifenoles aumentó los niveles expresión del receptor de insulina, Gys1, Pparg y los transportadores de glucosa Glut1 y Glut4 en el miocardio, reduciendo a su vez los niveles de Srebp1c y CD36 (Qin, Polansky, Harry y Anderson, 2010).

El papel preventivo del té verde y el EGCG sobre la obesidad ha sido investigado en una reciente revisión (Sae-tan, Grove y Lambert, 2011) sugiriendo que los principales mecanismos contra la obesidad son debidos a la modulación de la absorción y el metabolismo de la grasa, aumento de la utilización de la glucosa, disminución de la lipogénesis y sus efectos antioxidantes. Otras investigaciones, incluyen como otros efectos, la inducción de la termogénesis (Thavanesan, 2011).

La obesidad lleva a una hipertrofia del adipocito con infiltración de macrófagos pro-inflamatorios tipo M1 en el tejido adiposo. La posible progresión de la inflamación crónica en el tejido adiposo es posible frenarla a través de la inhibición de la adipogénesis y mediante la inhibición de la señalización molecular mediante la vía NFkB gracias a los polifenoles y ácidos grasos poli-insaturados. Esto es posible gracias a la reducción de distintos marcadores de inflamación (Figura 17).



**Figura 17.** Acción ácidos grasos poliinsaturados sobre la inflamación relacionada con la obesidad. Fuente: Marra y Lotersztajn (2013).

### 2.8.5. Quercetina

Se ha visto que la quercetina reduce la inflamación y la resistencia a la insulina derivada de la obesidad de igual o mayor eficacia que el transresveratrol, basándose en la capacidad de este polifenol para atenuar la activación de ERK, JNK, c-Jun y la degradación de I $\kappa$ B $\alpha$  permitiendo la liberación del factor transcripcional NF- $\kappa$ B. Es por esto que al evaluar los niveles de expresión génica y secreción proteica inflamatoria en presencia de quercetina, se observó que tanto la expresión génica de IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8 y MCP-1 como la secreción proteica de IL-6, IL-8 y MCP-1 disminuyó, mostrando sus efectos antiinflamatorios (Chuang, Martinez, Xie, Kennedy, Bumrungpert y Overman, 2010).

La suplementación, en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y azúcares simples, con un extracto de polifenoles de la uva disminuyó el contenido lipídico del músculo, reduciendo la expresión del transportador de ácidos grasos CD36 y de Cpt1b y sobreexpresando el transportador de glucosa Glut4, favoreciendo así la sensibilidad a la insulina (Aoun, Michel, Fouret, Schlernitzauer, Ollendorff, Wrutniak-Cabello et al., 2011).

La floridzina presente en las manzanas inhibe el transporte de glucosa además de inhibir la reabsorción renal de glucosa. De esta manera, la

hiperglucemia tratada con floridzina en un modelo animal transgénico de diabetes mellitus tipo 2 y la masa grasa disminuyó, sin cambios en los niveles de insulina ni en la sensibilidad a esta hormona (Zhao, Yakar, Gavrilova, Sun, Zhang, Kim et al., 2004).

La obesidad presenta un estado de inflamación crónica, característica que se ha visto mejorada por el consumo de polifenoles. Así, en ratas obesas suplementadas con quercetina (10mg/Kg/día) la producción de TNF $\alpha$  disminuyó al igual que la expresión de iNOS por el tejido adiposo visceral (Rivera, Moron, Sanchez, Zarzuelo y Galisteo, 2008).

### 2.9. Productos intervinientes en el suplemento alimenticio natural.

Los componentes del suplemento del presente estudio son *citrus paradisi*, *vitis vinifera*, *camellia sinensis*, *daucus carota*, *paullinia cupana*, cafeína y vitamina B<sub>3</sub>, cuyas principales características se resumen en los siguientes párrafos.

#### 2.9.1. *Citrus paradisi*

El pomelo, *citrus paradisi*, es un árbol cítrico subtropical descubierto por primera vez en el siglo XVIII (Carrington y Fraser, 2003). Las variedades de pomelo varían en función del color de su pulpa entre rojo/rosa y blanco dependiendo de la presencia o ausencia de licopeno (Peterson, Beecher, Bhagwat, Dwyer, Gebhardt, Haytowitz et al., 2006). La parte carnosa de la fruta es comestible y los extractos de semilla se han utilizado como complemento alimenticio y en la industria cosmética (Ganzera, Aberham y Stuppner, 2006). Fitoquímicamente, el pomelo contiene altas cantidades de polifenoles, que son los compuestos bioactivos responsables de sus propiedades farmacológicas (Benavente-García y Castillo, 2008; Shi, Yu, Pohorly y Kakuda, 2003).

Entre los mecanismos más estudiados se encuentran los relacionados con la pérdida del peso ya que los flavonoides activos del pomelo poseen propiedades lipolíticas (Adeneye, 2008; Pu, Gao, Mohamed, Chen, Zhang, Zhou et al., 2012). Se ha informado que el pomelo aumenta la saciedad por su alto contenido en fibra y retrasa el vaciado gástrico aumentando la acidez gástrica (Grundy, Eliot, Kulmatycki y Foster, 1998). Los estudios en animales han demostrado que los

flavonoides de pomelo, naringina y hesperidina, parecen mejorar el control glucémico potenciando la secreción de insulina, el transporte de glucosa en sangre a los tejidos periféricos e inhibiendo la producción endógena de glucosa (Owira y Ojewole 2009; Zunino, 2009). El pomelo también estimula la proteína quinasa activada por AMP, con la consiguiente mejora de la oxidación de los ácidos grasos y la inhibición de la síntesis de colesterol y triglicéridos (Adeneye, 2008; Pu et al., 2012).

Los modelos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los extractos de pomelo disminuyen la resistencia vascular coronaria y la presión arterial media, posiblemente aumentando la síntesis de óxido nítrico (NO), o potenciando la vía de NO-GMPc para inducir la dilatación vascular (Díaz-Juárez, Tenorio-López, Zarco-Olvera, Valle-Mondragón, Torres-Narváez y Pastelín-Hernández, 2009). Los estudios controlados en humanos que examinan la vasodilatación mediada por flujo, también han demostrado que los polifenoles de pomelo podrían tener efectos cardioprotectores sobre la enfermedad coronaria mediante la regulación positiva de la NO sintasa periférica (Barona, Blesso, Andersen, Park, Lee y Fernandez, 2012). Los pomelos son una rica fuente de naringina. A parte de potenciar la secreción de insulina, este polifenol parece atenuar la resistencia a la insulina mediante la regulación positiva del receptor gamma siendo su uso muy potente en el síndrome metabólico, obesidad y sobrepeso (Cho, Kim, Andrade, Burgess y Kim, 2011; Sharma, Bharti, Ojha, Bhatia, Kumar, Ray et al., 2011).

### 2.9.2. *Vitis vinifera*

Las uvas o especie *Vitis*, se encuentran entre las especies de plantas más importantes cultivadas en todo el mundo. Las semillas de uva, dependiendo de la variedad, contienen diferentes compuestos entre los que incluye proteínas, carbohidratos, lípidos y polifenoles (Romano et., 2013). Varios estudios han demostrado los efectos hepatoprotectores de los componentes bioactivos presentes en la uva (Charradi, Elkahoui, Karkouch, Limam, Hassine, El May et al., 2014). El más importante es la actividad antioxidante (Fernández-Iglesias, Pajuelo, Quesada, Díaz, Bladé, Arola et al., 2014). En el estudio de Mansouri en 2014, evaluaron los efectos antioxidantes de procianidina del extracto de uva en la lesión del tejido hepático en ratas diabéticas (Mansouri, Khorsandi y Abedi,

2014). El extracto de semilla de uva puede actuar protegiendo al hígado contra la lesión producida por isquemia (Song, Xu, Feng, Li, Lin y Cao, 2012), protege la función de los hepatocitos y aumenta la actividad de los eliminadores de ROS y, además, disminuye los niveles de citoquinas y mejora la respuesta de tolerancia a la hipoxia (Song et al., 2012). Otra de sus propiedades son sus efectos sobre la mejora del insomnio (Liu et al., 2013).

El resveratrol, siendo uno de los constituyentes bioactivos más importantes del extracto de uva, también ha mostrado importantes actividades antiobesidad a través de diversos mecanismos como la modulación del metabolismo lipídico tanto en el hígado, los músculos esqueléticos y los tejidos adiposos (Galgani y Ravussin, 2008; Jeon, Lee y Choi, 2014). El resveratrol presenta diferentes mecanismos de acción inhibitorios contra diferentes tejidos incluyendo el preadipocito, el adipocito, el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo marrón y negro. Así, se ha estudiado en un modelo de ratón como disminuye la esteatosis hepática con efectos positivos reduciendo el colesterol total, la grasa corporal, el triacilglicerol, el nivel plasmático de insulina y las transaminasas (Andrade, Paraíso y De Oliveira, 2014) que son indicativos de un mecanismo antiinflamatorio presente en la obesidad. Diferentes estudios han demostrado que los extractos de uva tienen actividades hipotensoras. En un ensayo clínico en pacientes con síndrome metabólico, los extractos polifenólicos de semillas de uva disminuyeron significativamente la presión arterial sistólica y diastólica (Siva, Edirisinghe, Randolph, Steinberg y Kappagoda, 2006; Sivaprakasapillai, Edirisinghe, Randolph, Steinberg y Kappagoda, 2009). En un estudio de registro controlado, se analizó la actividad antihipertensiva de un extracto de procianidina de semilla de uva y tras 4 meses, la presión arterial se normalizó en el 93% de los sujetos que consumieron la dosis alta (300 mg) (Belcaro, Ledda, Hu, Cesarone, Feragalli y Dugall, 2013).

Estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de productos de uva y otros alimentos que contienen polifenoles está asociado con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular. La inhibición de la oxidación de LDL y otros efectos favorables sobre el estado redox celular, la disminución de la presión sanguínea, la mejora de la función endotelial, la inhibición de la agregación plaquetaria (Shanmuganayagam, Beahm, Kuhns, Krueger, Reed y Folts, 2011), la reducción de

la inflamación (Bagchi, Sen, Ray, Das, Bagchi, Preuss et al., 2003), son algunos de los mecanismos más importantes por los cuales los productos de uva ejercen sus efectos protectores cardiovasculares (Bagchi et al., 2003).

### 2.9.3. *Camellia sinensis*

La *camellia sinensis* es una planta rica en flavonoides, predominando las catequinas siendo la EGCG el principal compuesto bioactivo presente. Los estudios en humanos muestran que el consumo de té verde aumenta en un 4% el gasto energético para la termogénesis, en comparación con el grupo tratado con placebo y cafeína, también mejora el perfil lipídico en humanos y en ratas disminuyendo las tasas de triglicéridos y colesterol total (Sarma, Barrett, Chavez, Gardiner, Ko, Mahady et al., 2008). La EGCG se relaciona con una mejora de las condiciones para la práctica de actividad física cuyo mecanismo se relacionado con un aumento en la oxidación de los lípidos (Sone, Kuriyama, Nakaya, Hozawa, Shimazu y Nomura et al., 2011). Otros estudios demuestran que los antioxidantes naturales tales como la EGCG presente en el té verde son empleados para reducir el colesterol y triglicéridos. La EGCG regula diversas enzimas implicadas en el catabolismo lipídico y el anabolismo, como por ejemplo la acetil CoA-carboxilasa, la sintetasa de ácidos grasos, la lipasa pancreática, la lipoproteína gástrica, la lipoproteína lipooxigenasa cuyo efecto principal se basa en su potencial termogénico que se produce en la medicación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos como la cafeína, que también está presente en la composición del té verde (Bogdanski, Suliburska, Szulinska, Stepien, Pupek-Musialik y Jablecka, 2012).

### 2.9.4. *Daucus carota*

La zanahoria (*Daucus carota*) es uno de los cultivos de raíces más importantes cultivadas en todo el mundo (Kotecha, Desai y Madhavi, 1998). La variedad de zanahorias negras (*Daucus carota* ssp. sativus) es originaria de Turquía, Oriente Medio y Extremo Oriente (Kammerer, Boschet, Kammerer y Carle, 2011). Estas zanahorias son valoradas como un principal componente en la alimentación diaria siendo una fuente rica en beta caroteno, hidratos de carbono y minerales como el calcio, fósforo, hierro y magnesio (Kammerer et al., 2011). Las

zanahorias negras contienen antocianinas (Kotecha et al., 1998) mayormente consisten en cianidina acilada llamada cianidina 3-sinapoil-xilosil-glucosil-galactosida (27.5%) y cianidina 3-feruloil-xilosil-glucosil-galactosida (13.5%) (Sun, Simon y Tanumihardjo, 2009). El estudio de Netzel, Netzel, Kammerer, Schieber, Carle, Simons et al. (2007), demostró que los extractos ricos en antocianinas provenientes de la zanahoria negra inhibieron significativamente el crecimiento de células HT-29 presentes en el adenocarcinoma colonrectal y células HL-60 presentes en la leucemia promielocítica. Así mismo, los extractos de zanahorias negras son alternativas de gran importancia utilizadas como colorantes sintéticos debido a su reducida toxicidad, mayor resistencia al calor y un pH estable como colorante alimentario (Sevimli-Gur, Cetin, Akay, Gulce-Iz y Yesil-Celiktas, 2013). Las zanahorias constituyen uno de los principales componentes de la nutrición humana y atrae la atención por ser utilizado como alimento funcional, debido a su alto contenido de antocianinas, también hay información sobre cultivos de callos de zanahoria que poseen actividad antioxidante (Sevimli-Gur et al., 2013).

#### 2.9.5. *Paullinia cupana*

El guaraná es una planta amazónica que contiene una excelente fuente de cafeína y también contiene altas concentraciones de polifenoles de catequina. Las catequinas e incluso sus metabolitos pueden inhibir el COMT, una enzima implicada en el metabolismo periférico de los neurotransmisores de las catecolaminas y al hacerlo exacerba los efectos farmacológicos de la efedrina y la cafeína (Sousa, Pascoa, Conceição, Alves, Diniz, Paula y Bara, 2011).

En cuanto a los estudios con guaraná, se ha demostrado que actúan como antioxidantes al inhibir la peroxidación lipídica (Ruchel, Braun, Adefegha, Manzoni, Abdalla, de Oliveira et., 2017). Además de los efectos psicoactivos, el uso de guaraná ha sido ampliamente estudiado en trastornos metabólicos porque posee propiedades funcionales similares al té verde, que también es rico en catequinas. Los estudios han demostrado que el guaraná afecta positivamente al metabolismo de los lípidos, aumenta la energía basal y la pérdida de peso y puede ser útil para los tratamientos de la obesidad (Ferrini, Hlaing, Chan y Artaza, 2015).

Un interesante línea de investigación se obtuvo con un extracto de guaraná purificado (que contiene cafeína y taninos), que administrado por vía oral a ratas mostró un efecto panicolítico, por lo que el extracto estaría indicado para ciertos problemas del estado de ánimo, tales como el trastorno de pánico (Bittencourt et al., 2014). Los efectos positivos del extracto de guaraná en la atención, la memoria y el estado de ánimo también se han estudiado en los seres humanos por Kennedy y Haskell (2004), utilizando formulaciones sencillas y en combinación con *Panax ginseng*. En los extractos con bajo contenido de cafeína, no presentaron resultados positivos.

En cuanto a la ingesta crónica de guaraná, (Krewer, Ribeiro, Ribeiro, Moresco, da Rocha y Montagner, 2011) evaluaron la asociación de trastornos antropométricos y metabólicos y la ingesta habitual de guaraná por parte de las personas de la tercera edad. Los autores observaron una menor incidencia de hipertensión, obesidad y síndrome metabólico en estas personas mayores en comparación con aquellos que no tomaron guaraná. Debido a la sinergia entre sus componentes, el guaraná puede proporcionar beneficios a lo largo del tiempo para la salud general, especialmente para el rendimiento cognitivo. Por lo tanto, es posible que los efectos protectores y beneficios del guaraná para la salud humana aumenten con ingesta prologada en el tiempo (Krewer et al., 2011).

#### 2.9.6. Cafeína

La cafeína (1,3,7-trimetilxantina) es uno de los estimulantes más consumidos y ampliamente estudiados de la historia. Las bebidas que contienen cafeína, son principalmente el café (café arábica) y el té (*camellia sinensis*) (Gurley, Steelman y Thomas, 2015). Entre sus principales efectos, los más conocidos son los psicoestimulantes, respiratorios, músculoesqueléticos y cardiovasculares (Cano-Marquina, Tarín y Cano, 2013).

El consumo de café se ha relacionado con numerosos beneficios para la salud, como la disminución de la mortalidad (Lopez-Garcia, van Dam, Qi y Hu, 2006), menores niveles de inflamación y la disfunción endotelial (Andersen, Jacobs, Carlsen y Blomhoff, 2006; López-García et al., 2006), la reducción de la incidencia de diabetes (Huxley, Lee, Barzi, Timmermeister, Czernichow, Perkovic et al., 2012; Malerba, Turati, Galeone, Pelucchi, Verga, La Vecchia et al., 2013;

Floegel, Pischon, Bergmann, Teucher, Kaaks, Boeing, 2014; Wang, Wang, Zhu, Huang, Wu, Wan et al., 2016), y mejora de la salud mental y el bienestar (van Gelder, Buijsse, Tijhuis, Kalmijn, Giampaoli, Nissinen et al., 2007). Sin embargo, los mecanismos necesarios para establecer la causalidad de muchos de estos beneficios para la salud permanecen poco estudiados. Además, el consumo de café y cafeína se ha relacionado con un menor aumento de peso en los datos obtenidos en estudios de cohorte (Greenberg y Geliebter, 2012; Pan, Malik, Hao, Willett, Mozaffarian y Hu, 2013).

Se ha estudiado como la cafeína disminuye el flujo sanguíneo cerebral total y el metabolismo del oxígeno (Addicott, Yang, Peiffer, Burnett, Burdette, Chen et al., 2009; Kennedy et al., 2011). Entre otros mecanismos de actuación, la cafeína influye en la liberación de neurotransmisores a través de su inhibición de los receptores de adenosina, particularmente en la liberación de dopamina y serotonina (Fredholm, Battig, Holmen, Nehlig y Zvartau, 1999) explicando el efecto positivo de la cafeína en el estado de ánimo, influyendo sobre el consumo de energía y el comportamiento alimentario (Mela, 2006; Macht, 2008).

El papel de la cafeína destaca por sus evidentes mecanismos para influir en el peso corporal así el efecto térmico de la cafeína está bien establecido (Hursel et al., 2011), y los aumentos en el gasto energético con el consumo de café cafeinado (Hursel et al., 2011) pueden ser adecuados en algunos individuos para el mantenimiento del peso siendo la suplementación de cafeína un medio eficaz para mantener el peso en personas con sobrepeso y obesidad (Greenberg et al., 2012). El equilibrio energético es el principal determinante de la regulación del peso, donde la cafeína, ha demostrado su papel en el aumento de la tasa metabólica, el gasto energético, la oxidación de lípidos y las actividades lipolíticas y termogénicas (Hall, 2012). La mayoría de las investigaciones a largo plazo sobre la cafeína y el control del peso se ha centrado en los suplementos combinados o el uso de cafeína asociada a una dieta baja en calorías, y no la cafeína sola. Por lo tanto, los datos sobre la suplementación controlada de café para el control del peso son escasos. Dos estudios a corto plazo evaluaron el efecto de la suplementación controlada de cafeína durante cuatro días (Judice, Magalhaes, Santos, Matias, Carita, Armada-Da-Silva et al., 2013a; Judice, Matias, Santos, Magalhaes, Hamilton, Sardinha et al., 2013b) sobre el gasto energético y la

actividad voluntaria. Ninguno de los estudios informó cambios en el peso corporal durante el período de observación, sin embargo, ambos concluyeron que hubo una disminución no significativa en la ingesta energética de 460-880 kJ durante los ensayos, lo que podría tener implicaciones para el peso corporal a largo plazo (Judice et al., 2013a).

### 2.9.7. Vitamina B<sub>3</sub> o niacina

Los efectos positivos de la niacina sobre las mejoras en el metabolismo de los lípidos sanguíneos se han atribuido en gran medida a su acción sobre la lipólisis del tejido adiposo y la síntesis de triglicéridos hepáticos (Wanders, Graff, White y Judd, 2013; Zhou, Y. Li, Yao, Wei, Fu y Yang, 2014). La niacina inhibe la lipólisis a través de la activación del receptor de niacina (HCA2) en el tejido adiposo, que inhibe transitoriamente cAMP / PKA y reduce la hidrólisis de triglicéridos y las concentraciones séricas de NEFA (Ma, Lee, Mao, Cai, Jia, Clifton et al., 2014). Sin embargo, se ha demostrado que los efectos de la niacina en los lípidos es independiente del receptor de niacina y la supresión de los ácidos grasos libres (Kwon, Suh, Kim y Kwak, 2012). La obesidad se asocia con una disminución de las concentraciones plasmáticas de adiponectina y una inflamación crónica de bajo grado caracterizada por una mayor expresión de tejido adiposo de quimiocinas y citoquinas proinflamatorias como MCP-1 y TNF- $\alpha$ , así como la infiltración de M1 (pro-inflamatorios) macrófagos (Fujisaka, Usui, Bukhari, Ikutani, Oya, Kanatani et al., 2009). Cada vez esta más claro que la niacina aumenta las concentraciones séricas de la adiponectina, en los hombres obesos con síndrome metabólico (Westphal, Borucki, Taneva, Makarova y Luley, 2007; Plaisance, Lukasova, Offermanns, Zhang, Cao y Judd, 2008). Además, una dosis única de niacina administrada oralmente o mediante inyección intraperitoneal aumenta de forma aguda las concentraciones séricas de adiponectina en ratas y ratones en cuestión de minutos, y este efecto depende de la activación del receptor de niacina. Una disminución de las concentraciones circulantes de adiponectina es uno de los biomarcadores más prometedores del síndrome metabólico y la ECV. La adiponectina posee propiedades sensibilizantes a la insulina, antiateroscleróticas y antiinflamatorias, por lo tanto, algunos de los beneficios relacionados con la salud pueden atribuirse al aumento de las

concentraciones séricas de la adiponectina.

Por consiguiente, en base a la literatura científica consultada se plantean las siguientes cuestiones a responder:

¿Cuáles son los efectos de la suplementación durante 16 semanas con un compuesto alimenticio natural de polifenoles, cafeína y vitamina B<sub>3</sub> sobre la composición corporal, marcadores bioquímicos, la calidad de vida y del sueño así como en el estado de ánimo en personas con sobrepeso y obesidad grado I?

¿Se conoce como influye un suplemento alimenticio natural compuesto de polifenoles, cafeína y vitamina B<sub>3</sub> en la reducción de peso corporal así como de la masa grasa corporal, grasa del medio torso y obesidad central?

¿Se sabe si los sujetos con sobrepeso y obesidad grado I que reciban suplementación con el producto mejorarán la calidad de vida tras 16 semanas?

¿Se conoce si el suplemento alimenticio natural compuesto por polifenoles y cafeína altera la calidad del sueño en los sujetos con sobrepeso y obesidad grado I tras 16 semanas en el grupo suplementado?

¿Influye la suplementación durante 16 semanas mejorando el estado del ánimo de los participantes con sobrepeso y obesidad que consumen el producto?

¿Se conoce si tras 16 semanas los marcadores bioquímicos hepáticos, renales, cardiacos y metabólicos en el grupo experimental indicarán toxicidad en los sujetos que consuman el suplemento?.



## **III - OBJETIVOS**



## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Para responder a las preguntas de esta investigación se planteó la siguiente hipótesis:

La suplementación con un producto rico en polifenoles, cafeína y vitamina B<sub>3</sub> tras durante 16 semanas producirá un efecto positivo y significativo sobre la composición corporal, calidad de vida y marcadores bioquímicos. La calidad del sueño y el estado del ánimo en personas con sobrepeso y obesidad grado I no se verán afectados por el consumo del suplemento.

Así, para la consecución de la hipótesis general se plantearon las siguientes hipótesis secundarias:

1. Tras 16 semanas de suplementación los sujetos del grupo experimental reducirán peso corporal así como masa grasa corporal, grasa del medio torso y obesidad central y en el grupo control no se producirá esta reducción.

2. La calidad de vida se verá mejorada tras 16 semanas en el grupo experimental y en el grupo control no influirá la suplementación.

3. Durante 16 semanas la suplementación con un producto rico en polifenoles, cafeína y vitamina B<sub>3</sub> no alterará la calidad del sueño en el grupo suplementado.

4. La suplementación mejorará el estado del ánimo de los participantes tras 16 semanas y no en el del grupo control.

5. Los marcadores bioquímicos hepáticos, renales, cardíacos y metabólicos

tras 16 semanas en el grupo experimental no indicarán toxicidad en los sujetos que consuman el suplemento.

Para estas hipótesis se planteó como objetivo general a conseguir:

Analizar los efectos de un suplemento alimenticio natural compuesto de polifenoles, cafeína y B<sub>3</sub>, sobre la composición corporal, marcadores bioquímicos, la calidad de vida y del sueño, así como en el estado del ánimo en personas con sobrepeso y obesidad grado I.

Para la consecución del objetivo general se han formulado los siguientes objetivos secundarios:

1. Analizar el efecto de la suplementación en el peso corporal, masa grasa corporal, grasa del medio torso y obesidad central tras 16 semanas en sujetos con sobrepeso y obesidad.

2. Describir la influencia en la mejora de la calidad de vida tras 16 semanas en el grupo experimental.

3. Evaluar si un suplemento a base de polifenoles, cafeína y vitamina B<sub>3</sub> altera la calidad del sueño tras 16 semanas en el grupo suplementado.

4. Analizar el efecto de un suplemento rico en polifenoles, cafeína y vitamina B<sub>3</sub> sobre el estado del ánimo de los participantes tras 16 semanas en el grupo experimental.

5. Evaluar la seguridad del suplemento, a través de la medida de marcadores bioquímicos hepáticos, renales, cardiacos y metabólicos.

## **IV – METODOLOGÍA**



## IV – METODOLOGÍA

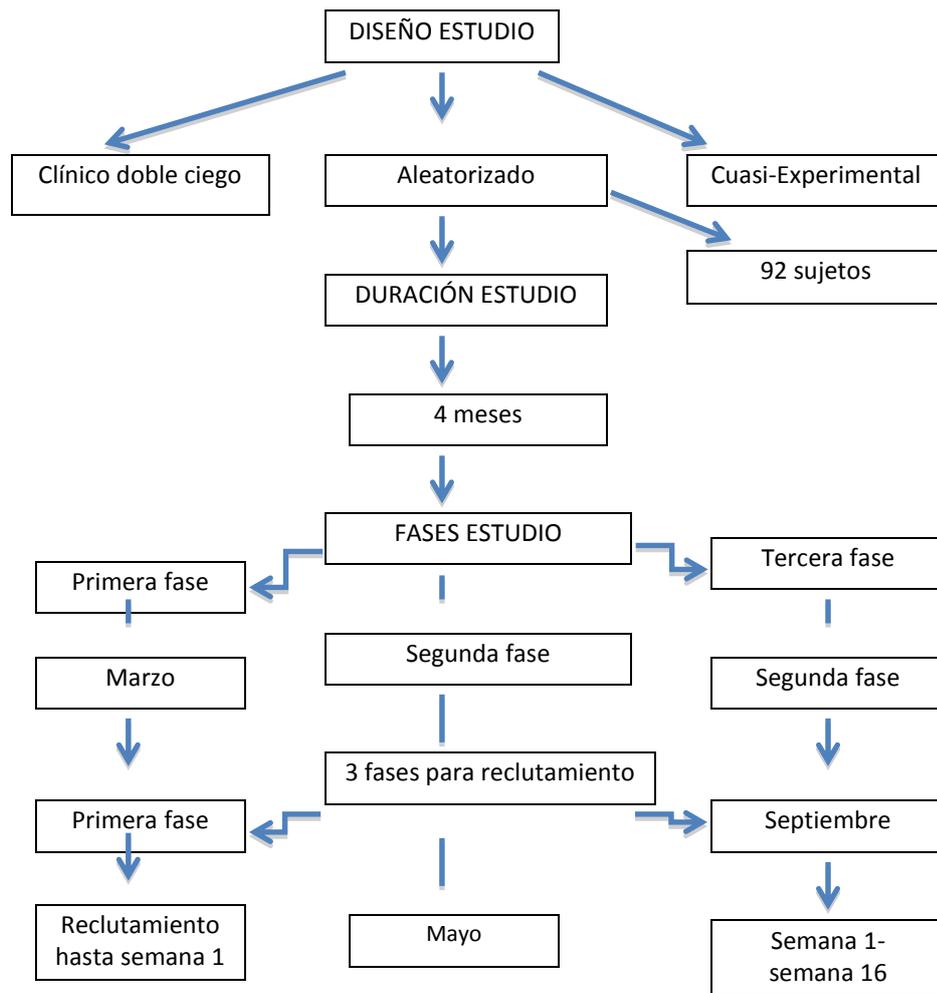
### 4.1. Diseño del estudio.

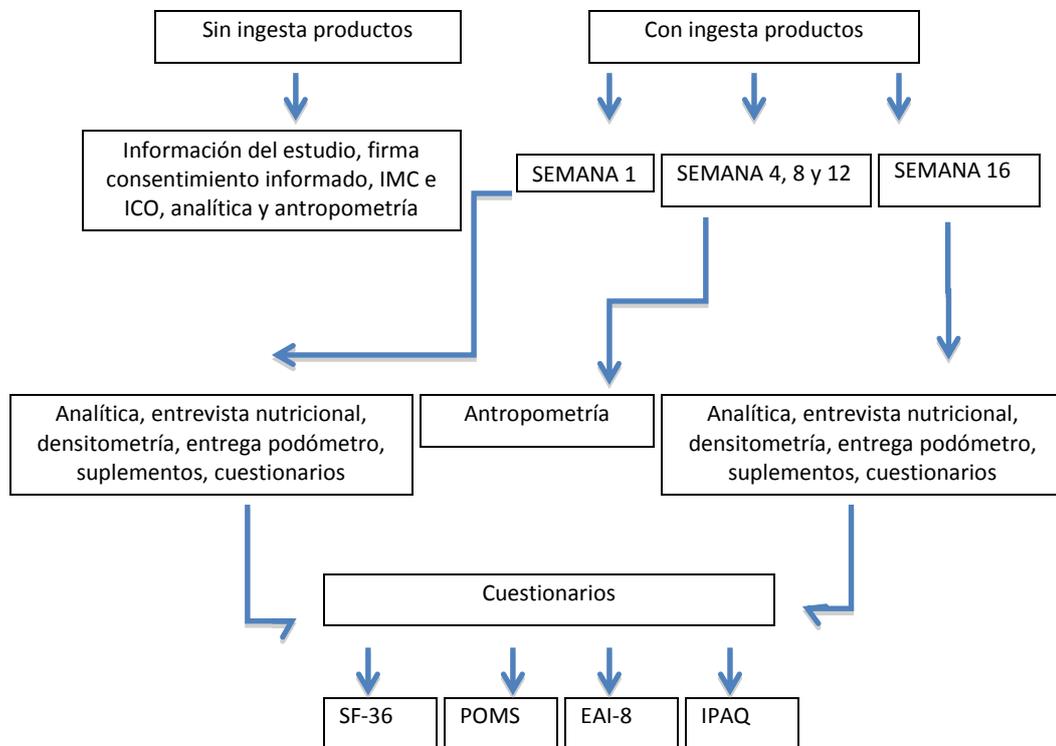
Para el desarrollo de este trabajo científico se empleó una metodología cuantitativa, encuadrándose desde el punto de vista metodológico en un ensayo clínico doble ciego, con un diseño cuasi-experimental con evaluación pre-post y con asignación aleatoria de los sujetos a los grupos que componen la muestra para evaluar los cambios en la composición corporal y la calidad de vida así como cambios en marcadores sanguíneos, la calidad del sueño y estado del ánimo.

En primer lugar, se obtuvieron datos relacionados con las características de la población que conforma la muestra (sexo-edad), se analizaron datos de composición corporal, parámetros sanguíneos, de actividad física y los resultados obtenidos en diferentes test para extraer información a nivel de calidad de vida, calidad del sueño, y estado del ánimo.

En segundo lugar, una vez establecido el grupo experimental y el grupo control, se realizó un seguimiento durante un periodo de 16 semanas, para conocer el efecto de un suplemento alimenticio natural compuesto de polifenoles, cafeína y B<sub>3</sub> (Fiit-ns®, Fytexia, Montpellier, Francia), sobre la composición corporal, marcadores bioquímicos, la calidad de vida y del sueño, así como en el estado del ánimo en personas con sobrepeso y obesidad grado I.

En la Figura 18 se muestra el diagrama de flujo del estudio:





**Figura 18.** Diagrama de flujo del estudio. Fuente: Elaboración propia.

#### 4.2. Población.

La población diana está formada por 150 sujetos, hombres y mujeres, con una edad comprendida entre 25 y 55 años y con un IMC desde 25 hasta un máximo de 40 kg/m<sup>2</sup> de la Región de Murcia, los cuales, mediante carteles informativos, que fueron colocados en las instalaciones de la Universidad Católica de Murcia, Centros de Salud, centros de Día, Centros de la Mujer y a través de redes sociales, se inscribieron para formar parte del proceso de selección.

##### 4.2.1. Población de estudio

La población de estudio está formada por un total de 92 sujetos con sobrepeso y obesidad grado I y que cumplían con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Edad comprendida entre 25 y 55 años.
- IMC de 25-40kg/m<sup>2</sup>.

Criterios de exclusión:

Los voluntarios fueron excluidos si cumplían con la presencia de al menos uno de los siguientes criterios:

-Padecer enfermedad metabólica y/o crónica (diabetes, dislipemia, tiroiditis, enfermedad inflamatoria, enfermedad inmunológica, asma).

-Presentar alergia alimentaria a los ingredientes del producto (zanahoria, uva, pomelo, té verde, cafeína y/o guaraná).

-Sujetos que habían iniciado o habían estado involucrados en un programa de tratamiento crónico, en un programa de pérdida de peso y/o en un programa de dieta específica en los 6 meses previos al inicio del estudio.

-Individuos que habían dejado de fumar en los últimos 6 meses o que pretendían dejar de fumar durante el estudio.

-Sujetos sometidos a una operación quirúrgica para perder peso.

-Sujetos con historial de trastornos alimentarios, con ansiedad o depresión.

-Mujeres embarazadas o que desearan tener un bebé, o en periodo de lactancia.

-Pacientes afectados/as con enfermedades infecciosas, como el SIDA, la hepatitis B y la hepatitis C.

-Mujeres en fase post o premenopausia (sin menstruación desde al menos un año).

#### **4.2.2. Técnicas de muestreo**

Con respecto al muestreo empleado, fueron aceptados todos aquellos sujetos que se inscribieron para participar en la investigación durante los meses

en los cuales se reclutaron a los sujetos de la muestra, es decir, de mayo a septiembre del 2015.

#### 4.2.3. Tamaño de la Muestra

El cálculo del tamaño muestral se realizó en base a un estudio piloto realizado por la empresa Fytexia con el producto Fiit-ns® (Cases et al., 2015). Para un nivel de significación del 5%, una potencia del 80%, una varianza de  $5,3^2 = 28,09$ ; se requirió un tamaño de muestra de 28 sujetos por grupo. Asumiendo una tasa de abandono del 40%, se recomendó una inclusión de 92 sujetos.

Cuando se conoce el número de unidades de observación que la integran, la fórmula empleada para población finita es:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

Donde:

n= tamaño de la muestra.

N= tamaño de la población.

Z= valor de Z crítico, calculado en las tablas del área de la curva normal. Llamado también nivel de confianza.

p: proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia.

q= proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1-p).

La suma de la p y la q siempre debe dar 1.

De los 150 sujetos que se inscribieron para participar en el estudio, sólo 92 cumplían con todos los criterios de inclusión y con los criterios de seguridad.

Así, de estos 92 sujetos que iniciaron el estudio, 49 fueron asignados al grupo placebo, de los cuales 8 fueron eliminados por razones personales, y del grupo asignado al experimental, que era suplementado con el producto en investigación, un total de 43, fueron eliminados un total de 6 participantes.

Por tanto, en el grupo placebo hubo un total de 37 sujetos analizados y posteriormente, fueron excluidos 4 sujetos de la muestra. En el grupo experimental, fueron analizados 35 sujetos, de los cuales, 2 fueron excluidos posteriormente por no adherencia al tratamiento.

#### **4.2.4. Exclusión de sujetos del estudio**

Dado el carácter voluntario de la participación en el estudio, los sujetos pudieron abandonar el mismo sin necesidad de especificar las razones que tuvieron para hacerlo, tal y como figura en el consentimiento informado (Anexo 1). Así mismo, el investigador pudo, si así lo hubiese establecido, retirar a cualquier sujeto del estudio por no cumplimiento del mismo u otros motivos, lo que hubiese quedado reflejado en el apartado correspondiente de su carpeta personal de participante.

Las razones específicas para excluir a un sujeto del estudio eran:

- Intolerancia al producto en investigación.
- Efectos adversos graves.
- Enfermedad clínicamente significativa.
- Insuficiente cumplimiento por parte del sujeto.
- Retirada del consentimiento informado.

#### **4.2.5. Pérdidas pre-randomización**

Del total de 92 sujetos finales, 14 participantes abandonaron por razones personales y 6 fueron excluidos de la muestra por no cumplir con los criterios de seguimiento del estudio.

#### **4.2.6. Método de asignación de sujetos a los grupos de suplementación**

La muestra fue dividida en dos grupos y la asignación de los sujetos a cada uno de ellos fue realizado por la empresa Fytextia mediante el programa Random Sequence Generator en tabla de Excel con números de aleatorización generados con códigos Microsoft VBA (programa Visual Basic para Aplicaciones).

El número de aleatorización se generó utilizando una aleatorización simple de bloques 1:1 con una estratificación adicional por sexo (40% mínimo y 60% máximo de cada sexo) con una lista aleatoria separada.

La etiqueta del producto de investigación contenía el número de aleatorización.

La aleatorización tuvo lugar en la visita 1 (S1), cuando se cumplieron los criterios de inclusión, los sujetos cumplieron con el protocolo y no hubo violación de los criterios de exclusión. A cada sujeto le fue asignado un código de 3 letras.

A continuación, se creó una lista con 43 veces la palabra "Fiit-ns" y 49 veces la palabra "Placebo ". A continuación, el programa Random Sequence Generator asignó al azar un número 001-092 delante de cada palabra "Fiit-ns" y "Placebo". Para la aleatorización sexo se realizó lo mismo poniendo al programa la palabra "femenino" o "masculino" delante de cada número.

#### **4.2.7. Técnicas de enmascaramiento y ciego**

La tabla fue remitida al investigador principal, el cual, mediante asignación al azar otorgó a cada uno de los sujetos un código de 3 letras junto con un código de 3 números. La correspondencia entre este código de 3 letras, el nombre del participante y el número asignado a cada sujeto se mantuvo confidencial, sólo era conocido por el investigador principal y el coordinador del estudio. Para el análisis de los datos recogidos, los investigadores sólo tuvieron los códigos marcados en las muestras por lo que desconocían si la muestra correspondía a un hombre, una mujer ó incluso a placebo o el producto Fiit-ns® ignorando en consecuencia a quien correspondía.

Tanto los investigadores como el propio participante desconocían el grupo al que pertenecían.

Como control se seleccionó y se administró un placebo de idénticas características organolépticas y del mismo aspecto que el producto en estudio.

Los dos productos eran idénticos y la asignación a cada uno de los grupos fue ciega, no se realizó otro tipo de mecanismo de enmascaramiento. Los envases del producto estaban marcados con una etiqueta que los identificó con código del estudio FYT (iniciales de la empresa del estudio Fytexia) y el código numérico de cada voluntario.

Como la investigación clínica era doble ciego, el investigador recibía los sobres cerrados con la información de la asignación en el grupo Fiit-ns® o placebo. Los sobres de emergencia sólo podían ser abiertos por el investigador en caso de que se produjera algún problema relacionado con el producto de investigación. Para los datos y el análisis bioquímico, los científicos involucrados sólo accedían al número aleatorio etiquetado en las muestras.

#### 4.3. Procedimiento de recogida de datos.

Los datos fueron recogidos en el Centro de Investigación de Alto Rendimiento Deportivo (CIARD) de la Universidad Católica de Murcia (UCAM) por los investigadores que formaban parte del estudio.

Tras dar información a los sujetos que querían participar en el estudio, y tras explicar las visitas que deberían hacer y las pruebas que se iban a realizar, se les pasaba el consentimiento informado para que lo firmaran y una hoja explicativa con todo lo que se le había comentado en relación al estudio así como una hoja de solicitud de inclusión en el estudio (Anexo 2). Una vez que el sujeto aceptaba formar parte del estudio y que había firmado el consentimiento informado, se procedía al comienzo de las diferentes pruebas y a la recogida de información a través de los diferentes test, detallados en los anexos, que debían rellenar.

Seguidamente, en la siguiente visita de contacto, se les pesó, se les midió y se tomó medida del perímetro de la cintura, se tomaron otras medidas antropométricas de los participantes y a continuación, se les extrajo una muestra sanguínea para obtener las variables de seguridad y completaron los diferentes test seleccionados en el estudio.

A la semana siguiente (Visita 1), se realizó analítica, entrevista con nutricionista y densitometría y se rellenaron los diferentes test.

Al mes, a los dos meses y a los tres meses (Semana 4, Semana 8, Semana 12) del comienzo del estudio, se registraron datos del podómetro y se tomaron medidas antropométricas.

Al finalizar la suplementación con el producto en investigación, realizada al cuarto mes (Semana 16) del inicio de la actividad, se tomaron las mismas mediciones realizadas al comienzo del estudio, es decir, análisis de sangre, medidas antropométricas, densitometría, recomendaciones nutricionales y cumplimiento de los diferentes test.

#### 4.4. Variables.

##### Variables de beneficio

##### **4.4.1. Composición corporal**

Dentro de la composición corporal las variables medidas fueron: antropometría y absorciometría de rayos X de doble energía.

###### *4.4.1.1. Antropometría*

Se midió el peso corporal (kg) en sujetos que llevaban ropa ligera y sin zapatos utilizando básculas calibradas (Tanita Corporation, I.L., EE.UU.).

La talla (cm) fue medida en sujetos sin zapatos y de espaldas (ISAK, 2006).

El IMC, fue calculado mediante fórmula de peso (kg) / talla (m)<sup>2</sup>. Se consideró sobrepeso las cifras comprendidas entre 25 - 29,9 (kg / m<sup>2</sup>) y obesidad grado I las cifras entre 30 - 34,9 (kg / m<sup>2</sup>) (OMS, 2012).

La circunferencia de la cintura (cm) se midió en el punto más estrecho entre la costilla inferior y la cresta ilíaca usando una cinta no extensible (modelo Seca 201 intervalo, 0 - 150 cm; precisión, 0,1 cm), considerando valores de referencia para sobrepeso y obesidad aquellos situados por encima 102 cm en hombres y por encima de 88 cm en las mujeres, según los criterios establecidos por la OMS (WHO, 2011).

El ICO (índice de obesidad central) se calculó como la relación cintura-altura en centímetros tomando como valores para sobrepeso y obesidad aquellos situados por encima de los valores de referencia: > 0,492 para las mujeres y > 0,536 para los hombres, es decir, 0,55 cm (Siavash, Sadeghi, Salarifar, Amini y Shojaeemoradie, 2008).

#### **4.4.2. Absorciometría de rayos X de doble energía**

La composición corporal se evaluó usando la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) de todo el cuerpo (XR-46, Norland Corp., Fort Atkinson, WI, EE.UU.). La discriminación de la masa grasa de todo el cuerpo y la masa de grasa del tronco corporal se evaluó mediante un análisis computarizado de DXA (Software Illuminatus DXA 4.4.0, Visual MED, Inc. y Norland CooperSurgical Company).

#### **4.4.3. Calidad de vida**

Se utilizó el cuestionario SF-36 empleado en la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud de la población en general (Arostegui y Nuñez-Antón, 2008).

#### **4.4.3. Calidad del sueño**

Se empleó la Escala Atenas de Insomnio (EAI-8): escala para evaluar la calidad del sueño y posibles problemas de insomnio (Nenclares y Jiménez-Genchi, 2005).

#### **4.4.4. Estado del ánimo**

Se utilizó el cuestionario POMS (Profile of Mood States): es un cuestionario autocumplimentado elaborado en base a una concepción multidimensional del estado de ánimo (McNair, Lorr y Droppleman, 1992).

#### **4.4.5. Frecuencia cardíaca**

Se colocó una banda de frecuencia cardíaca polar (Polar Electro Inc., N.Y., EE.UU.) sobre el pecho del voluntario para medir la frecuencia cardíaca mientras estaba en reposo (60 - 100 pm).

#### **4.4.6. Actividad física**

Para la actividad física se valoraron las variables del cuestionario IPAQ y el podómetro.

#### 4.4.6.1. Cuestionario IPAQ

Se utilizó para conocer la actividad física de los sujetos en su vida cotidiana.

#### 4.4.6.2. Podómetro

Variable control para asegurarse de que el participante mantenía su nivel habitual de actividad física durante el estudio, para ello cada participante recibió un podómetro para registrar el número diario de pasos detectando el movimiento de la cadera del sujeto (OMRON Walking style once 2.1 Hj-321-E).

#### 4.4.7. Dieta

Al comienzo y al final del período estudiado, los voluntarios realizaron una entrevista de recordatorio de la dieta de 24 horas (Mataix, 2002) para verificar el cumplimiento de la ingesta individual recomendada de acuerdo con la ecuación revisada de Harris-Benedict de Roza y Shizgal, (1984).

Para evitar posibles sesgos, dos de las entrevistas debían ser durante la semana y una durante un día festivo o domingo.

#### Variables de control

Después de la visita de contacto, se obtuvieron muestras sanguíneas de cada participante que fueron transportadas el mismo día en neveras de conservación a un laboratorio central (Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, Santa Lucía) para el análisis de los parámetros de seguridad donde se incluyen los siguientes (Tabla 7):

Tabla 7. Variables seguridad.

	PARÁMETROS	VALORES REFERENCIA	DE
<b>Serología</b>	VIH-1 y VIH-2	<1 negativo	
	VHB	<1 negativo	
	VHC	<0.8 negativo	
<b>Hormonas</b>	Gonadotropina coriónica humana hCG	<1 mUI/mL	
<b>Función renal</b>	Urea	15-46 mg/dL	
	Creatinina	0.70-1.30 mg/dL	
	Sodio (Na) <sup>+</sup>	132-146 mmol/L	
	Potasio (K) <sup>+</sup>	3.5-5.5 mmol/L.	
<b>Función hepática</b>	Alanina aminotransferasa (ALT)	10-49 UI/L	
	Aspartato aminotransferasa (AST)	< 34 UI/L	
	Gamma-glutamilttransferasa (gamma-GT)	< 73 UI/L	

#### 4.4.8. Marcadores bioquímicos

El primer análisis de sangre realizado incluyó concentración plasmática de fructosamina y homocisteína, así como actividad de lactato deshidrogenasa (LDH).

Las cuantificaciones se evaluaron con un método colorimétrico en un analizador de química Pentra 400 (Horiba ABX).

La segunda analítica también fue transportada y analizada posteriormente en el Hospital Universitario de Cartagena (Santa Lucía). Las variables que se tuvieron en cuenta en este análisis de sangre fueron aquellos que podían verse influenciados por una pérdida de peso y como control en el seguimiento de los

participantes. A continuación, se describen las variables con los rangos de normalidad establecidos por el laboratorio (Tabla 8):

**Tabla 8.** Parámetros bioquímicos y valores de referencia.

	<b>PARÁMETROS</b>	<b>VALORES DE REFERENCIA</b>
<b>Bioquímica</b>	Glucosa	74-106 mg/dL
	Homocisteína	5-15 umol/L
	Triglicéridos (TG)	<200 mg/dL
	Colesterol total	<200 mg/dL
	HDL-colesterol	> 40 mg/dL
	LDL-colesterol	< 190 mg/dL
	[Hb-glicohemoglobina]	26-42 mmol/mol
<b>Función renal</b>	Urea	15-46 mg/dL
	Creatinina	0.70-1.30 mg/dL
	Sodio (Na) <sup>+</sup>	132-146 mmol/L
	Potasio (K) <sup>+</sup>	3.5-5.5 mmol/L
<b>Función hepática</b>	Alanina aminotransferasa (ALT)	10-49 UI/L
	Aspartato aminotransferasa (AST)	< 34 UI/L
	Gamma-glutamilttransferasa (gamma-GT)	< 73 UI/L

#### 4.5. Garantía de la calidad de los datos.

Durante la investigación clínica, un responsable de la empresa del suplemento mantenía contactos regulares con el lugar de investigación, incluyendo visitas para verificar que todos los datos eran recogidos en las carpetas de cada sujeto, eran completados y registrados de manera oportuna y

coincidían con los datos de origen y que el consentimiento informado estaba firmado y fechado.

#### 4.6. Test utilizados en la investigación de estudio.

El dossier que se les pasó a todos los sujetos participantes en el estudio, antes y después de la suplementación con el producto en investigación contenía los siguientes test, todos ellos usados como instrumento de medida de los aspectos cognitivos y de bienestar de los sujetos del estudio.

##### 4.6.1. Cuestionario de Salud SF-36 (Arostegui y Nuñez-Antón, 2008).

El cuestionario de salud SF-36 es un cuestionario de cumplimentación, multidimensional, ampliamente utilizado y un instrumento validado para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (Gandek, Sinclair, Kosinski y Ware, 2004). Las preguntas pertenecen a un día típico de las personas, las últimas cuatro semanas y las experiencias en general. El SF-36 mide la calidad de vida con 36 ítems a lo largo de 8 dimensiones diferentes:

- 1) Función física: limitaciones en las actividades físicas debido a problemas de salud.
- 2) Rol físico: limitaciones en las actividades habituales de rol debido a problemas de salud física.
- 3) Dolor corporal.
- 4) Percepciones generales de salud.
- 5) Vitalidad: energía y fatiga.
- 6) Función social: limitaciones en las actividades sociales por problemas físicos o emocionales.
- 7) Función emocional: limitaciones en las actividades de rol habituales debido a problemas de salud emocional.
- 8) Bienestar emocional.

Las ocho dimensiones varían en la puntuación de 0 a 100 (Tabla 9), las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida. El SF-36 también incluye una puntuación de resumen de componente físico y una puntuación de

resumen de componente mental, además de una puntuación global de calidad de vida.

En la página web del SF-36 (<http://www.sf-36.org>) se facilita información detallada y actualizada sobre el cuestionario de salud, con un foro de discusión de antiguos y nuevos estudios e interpretación de resultados.

**Tabla 9.** Principales características del cuestionario de salud SF-36.

ÁREA VALORADA	Nº ITEMS	Nº NIVELES	PUNTUACIÓN
<b>Funcionamiento físico</b>	10	21	0-100
<b>Rol físico</b>	4	5	0-100
<b>Dolor corporal</b>	2	11	0-100
<b>Salud general</b>	5	21	0-100
<b>Vitalidad</b>	4	21	0-100
<b>Funcionamiento social</b>	2	9	0-100
<b>Rol emocional</b>	3	4	0-100
<b>Salud mental</b>	5	26	0-100
<b>Resumen Físico</b>			35-50
<b>Resumen Mental</b>			35-50

#### 4.6.2. Test IPAQ

El instrumento de Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) fue utilizado para determinar los niveles de actividad física global (Craig, Marshall, Sjöström, Bauman, Booth, Ainsworth et al., 2003). Este cuestionario de forma larga de cumplimentación consistió en 27 ítems que abarcan cuatro áreas diferentes de actividad física (trabajo, transporte, trabajo doméstico y jardinería y tiempo libre) durante los siete días anteriores (Anexo 3). Los resultados se presentan como una estimación del gasto energético en equivalentes metabólicos-minutos por semana (Met-min/semana). Además de la puntuación total de la

actividad física, también se calcularon puntuaciones separadas para cada intensidad (vigorosa, moderada y caminando). Los voluntarios completaron el cuestionario IPAQ en presencia del investigador durante la visita 1 (S1) y la última visita (S16).

En la página web, [www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se), y en el artículo científico Booth, M.L. (2000). *Assessment of Physical Activity: An International Perspective*. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 71 (2): s114-20, se encuentra información relacionada con los métodos de investigación empleados en el desarrollo de los instrumentos IPAQ.

Este cuestionario evalúa la actividad física realizada mediante un conjunto de áreas que incluyen:

1. Actividad física en el tiempo libre.
2. Actividades en la casa, domésticas y de jardín (patio).
3. Actividad física relacionada con el trabajo.
4. Actividad física relacionada con el transporte.

El cuestionario IPAQ en su versión larga pregunta detalles específicos en relación a 3 tipos de actividades (andar, actividad moderada y actividad vigorosa) y relacionándolos con cada una de las cuatro áreas (trabajo, transporte, trabajo doméstico y en el jardín y tiempo libre).

Los ítems de la versión larga de IPAQ han sido estructurados para proporcionar resultados separados para cada tipo de actividad en cada una de las cuatro áreas. La obtención de los resultados totales requiere la suma de la duración (en minutos) y la frecuencia (en días) para las diferentes actividades en las distintas áreas. Los resultados específicos para cada área o actividad física deben también obtenerse. Los resultados específicos de cada área requieren la suma de los resultados de andar, actividades de intensidad moderada y actividades de intensidad vigorosa en esa área específica; mientras que los resultados específicos de cada actividad requieren la suma de los resultados de ese tipo específico de actividad a través de las diferentes áreas.

Los resultados se clasifican en categoría 1 (Tabla 10), categoría 2 (Tabla 11) y en categoría 3 (Tabla 12):

**Tabla 10.** Categoría 1: intensidad de actividad física baja.

<p><b>Categoría 1 BAJA</b></p> <p>No actividad</p> <p>Alguna actividad</p>
--

**Tabla 11.** Categoría 2: intensidad de actividad física moderada.

<p><b>Categoría 2 MODERADA</b></p> <p>3 días o más de actividad física vigorosa con una intensidad de al menos de 2<sup>o</sup> minutos por día</p> <p>5 o mas días de intensidad física moderada y/o andar al menos 30 minutos por día</p> <p>5 o mas días de cualquier combinación de andar, actividad de intensidad moderada y actividad de intensidad vigorosa sumando un mínimo total de actividad física de al menos 600 MET-minutos/semana</p>
---

**Tabla 12.** Categoría 3: intensidad de actividad física alta.

<p><b>Categoría 3 ALTA</b></p> <p>Actividades de intensidad vigorosa al menos 3 días sumando un mínimo total de actividad física de al menos 1500 MET-minutos/semana.</p> <p>7 o mas días de cualquier combinación de andar, intensidad moderada o actividades de intensidad vigorosa sumando un mínimo total de actividad física de al menos 3000 MET- minutos/semana.</p>
---

#### 4.6.3. Escala Atenas de Insomnio (EAI-8)

Para el estudio de la calidad del sueño se utilizó la Escala Atenas de Insomnio de 8 ítems (EAI-8) elaborada por Soldatos, Dikeos y Paparrigopoulos (2000) basada en la definición de insomnio de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10, 1992) que fue validada al español por

Nenclares y Jiménez (2005) y con una consistencia interna y una confiabilidad test-retest satisfactorias.

La Escala Atenas de Insomnio está formada por ocho partes (Tabla 13). Las cuatro primeras abordan el sueño cuantitativamente (inducción del sueño, despertares durante la noche, despertar final antes de lo deseado, duración total del sueño), la quinta parte hace referencia a la calidad del sueño sin importar el tiempo que durmió (calidad general del sueño) y las tres últimas al impacto diurno (sensación de bienestar durante el día, funcionamiento físico y mental durante el día, somnolencia durante el día). El cuestionario fue elaborado para evaluar el mes previo, no obstante, existe la opción de ajustar dicho periodo a las posibles necesidades clínicas o de investigación.

Los diferentes ítems se contestan en una escala que varía de 0 a 3 puntos, en donde el 0 responde a la ausencia de problema y el 3 hace referencia a un mayor grado de severidad. La puntuación total obtenida de la escala se obtiene mediante la suma de las diferentes puntuaciones de cada apartado obteniendo como resultado un valor que puede ser como mínimo de 0 y como máximo de 24. Las puntuaciones por encima de 5 puntos indican insomnio.

**Tabla 13.** Cuestionario Escala Atenas de Insomnio.

		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>1</b>	Inducción del sueño	Ningún problema	Ligeramente retrasado	Marcadamente retrasado	Muy retrasado o no durmió
<b>2</b>	Despertares durante la noche	Ningún problema	Problema menor	Problema considerable	Problema serio o no durmió
<b>3</b>	Despertar final antes de lo deseado	No fue antes	Un poco antes	Notablemente antes	Mucho antes o no durmió
<b>4</b>	Duración total del sueño	Suficiente	Ligeramente insuficiente	Notablemente insuficiente	Muy insuficiente o no durmió
<b>5</b>	Calidad general del sueño (no importa cuánto tiempo durmió)	Satisfactoria	Ligeramente insatisfactoria	Notablemente insatisfactoria	Muy insatisfactoria o no durmió
<b>6</b>	Sensación de bienestar durante el día	Normal	Ligeramente disminuida	Notablemente disminuida	Muy disminuida
<b>7</b>	Funcionamiento (físico y mental) durante el día	Normal	Ligeramente disminuida	Notablemente disminuida	Muy disminuida
<b>8</b>	Somnolencia durante el día	Ninguna	Moderada	Considerable	Intensa

#### 4.6.4. Test de POMS

El Perfil de Estados de Ánimo - "Profile of Mood States" (POMS) es un cuestionario de cumplimentación elaborado en base a una concepción multidimensional del estado de ánimo (McNair et al., 1992). En su inicio estaba compuesto por 65 ítems los cuales hacían referencia a siete dimensiones teóricas como son Tensión, Estado Deprimido, Cólera, Vigor, Fatiga, Confusión y Amistad. Los ítems descritos eran palabras y frases breves que hacían referencia a sensaciones afectivas que los sujetos debían ir valorando e indicar el grado en que

habían tenido dichas sensaciones durante un periodo determinado de tiempo (McNair, Lorr y Droppleman, 1971; McNair et al., 1992; Winkielman, Knauper y Schwarz, 1998; Terry, Stevens y Lane, 2005). El cuestionario está dispuesto en un formato de respuesta con cinco categorías ordenadas, a las que se les asignan valores entre 0 (significa nada) y 4 (significa muchísimo) y a su vez se agrupan en seis estados de ánimos generales que son tensión, ansiedad, estado deprimido, confusión, vigor y fatiga.

El test POMS fue creado como una medida del progreso psicológico en sujetos que recibían un tratamiento con fármacos y/o con psicoterapia. Actualmente, se sigue empleando en los ámbitos clínicos aunque también en las investigaciones con población general (McNair, Heuchert y Shilony, 2003), y es muy empleado en las investigaciones con deportistas (Leunes y Burger, 2000; Lane, 2005).

El test POMS es bastante sencillo de responder aunque en algunos casos, debido a su extensión, puede resultar complicado, aún más cuando se requiere hacer distintas mediciones y los sujetos están sometidos a ciertos niveles de estrés o de dolor. Por este motivo, se han elaborado varias formas abreviadas del test, tanto en el ámbito clínico (Curran, Andrykowski y Studts, 1995; Baker, Denniston, Zabora, Polland y Dudley, 2002) como en el deportivo (Fleming, Bourgeois, LeUnes y Meyers, 1992; Grove y Prapavessis, 1992; Raglin y Morgan, 1994).

Está compuesto por 29 estados (Tabla 14) debiendo los participantes marcar como se han sentido durante la última semana otorgando desde la puntuación 0 (un poco) hasta la puntuación 4 (muchísimo).

**Tabla 14.** Estados incluidos en el cuestionario POMS.

0 NADA	1 POCO	2 MODERADAMENTE	3 BASTANTE	4 MUCHÍSIMO
1.- Intranquila		11.- Agitada		21.- Tenso
2.- Enérgica		12.- Luchadora		22.- Vigoroso
3.- Desamparada		13.- Desdichada		23.- Triste
4.- Furiosa		14.- Irritable		24.- Enojada (Enfadada)
5.- Sin fuerzas		15.- Cansada		25.- Fatigada
6.- Deprimida		16.- Amargada		26.- Infeliz
7.- Llena de energía		17.- Animada		27.- Activa
8.- Inquieta		18.- Nerviosa		28.- Relajada
9.- Molesta		19.- Enfadada		29.- De mal genio
10.- Agotada		20.- Exhausta (consumida)		

#### 4.7. Intervención y desarrollo del estudio.

A continuación se detalla cada paso de la investigación llevada a cabo en el presente estudio.

##### 4.7.1. Duración del estudio

Duración total del estudio: 18 meses.

Duración de la intervención con suplementación en los sujetos: 4 meses.

El tiempo de reclutamiento y selección de participantes se realizó en tres fases: una primera fase durante el mes de marzo de 2015, en la cual, se distribuyó la información en redes sociales y a través de carteles por Centros de Salud, Farmacias, INEM y diferentes instalaciones y se realizaron sesiones informativas en Centros de Día y Centros de la Mujer.

Una segunda fase en mayo de 2015 y la última en septiembre del mismo año, para conseguir reclutar un total de 92 voluntarios. Una vez conseguido el

número de participantes, se comenzó en septiembre de 2015 a realizar en varias fases debido al elevado número de participantes y pruebas que debían hacerse para comprobar que todos cumplían los criterios de inclusión y los parámetros de seguridad, alargándose el estudio hasta septiembre del 2016.

#### **4.7.2. Fases del estudio**

El presente estudio estuvo dividido en dos fases:

Primera fase, comenzó desde el reclutamiento hasta la semana 1 de estudio, en la cual, no hubo consumo de productos con el objetivo de realizar la determinación de las variables objeto de estudio en condiciones basales de los voluntarios realizándose los siguientes procedimientos y mediciones:

- Información del estudio.
- Firma del consentimiento informado.
- Cumplimentación cuestionario de salud.
- Análítica sanguínea para comprobar los parámetros de seguridad.
- Antropometría.
- Medición del IMC y de la obesidad central.

Segunda fase, que comprendió desde semana 1 de estudio hasta semana 16. En ella, hubo ingesta diaria de los productos del estudio, según las condiciones de uso establecidas.

Los participantes realizaron un total de seis visitas al CIARD y en la Tabla 15 se indican las mediciones recogidas:

**Tabla 15.** Mediciones realizadas a lo largo del estudio.

Medidas	Día 0	S. 1	S. 4	S. 8	S. 12	S. 16
Análisis de sangre	✓	✓				✓
Antropometría	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Densitometría		✓				✓
Dieta		✓				✓
Cuestionarios		✓				✓

#### 4.7.3. Visita de reclutamiento

En esta visita, cada individuo fue informado de forma oral y por escrito de la metodología del estudio así como de los posibles acontecimientos secundarios que podían surgir durante la realización de los diferentes procedimientos y consumo del producto. Igualmente, fueron informados de la voluntariedad del estudio tanto en lo referido a su participación como en lo referido al abandono en cualquier fase del mismo.

Se recordó al posible voluntario la necesidad de acudir en ayunas en tres ocasiones diferentes, cuyas visitas serían necesariamente por la mañana y que en las cinco restantes visitas podrían adecuarse a su horario pudiendo venir en horario de mañana o tarde previa citación por parte del investigador.

En la Tabla 16 se muestra un esquema de las diferentes visitas y de los diferentes procedimientos que se llevaron a cabo:

**Tabla 16.** Resumen de las visitas y seguimiento del estudio

<b>Visita previa a la inclusión</b>	<p>Información oral y escrita sobre la naturaleza, el propósito, los posibles riesgos y beneficios del estudio proporcionado a los sujetos por el investigador</p> <p>Consentimiento informado del sujeto para participar, declarando que entiende los requerimientos de la investigación clínica y que está dispuesto a cumplirlos.</p> <p>Verificación de que se cumplen los criterios de inclusión y de que no hay violación de los criterios de exclusión</p>
<b>Semana 1</b>	<p>Evaluación de la antropometría</p> <p>Analítica de sangre para la evaluación de parámetros de seguridad</p> <p>Evaluación de la antropometría y composición corporal (DXA)</p> <p>Entrevista, determinación de la ingesta calórica y entrenamiento nutricional</p> <p>Cuestionario IPAQ, Cuestionario SF-36, EAI-8, Cuestionario POMS</p> <p>Analítica de sangre para el análisis bioquímico</p> <p>Instrucciones para el uso correcto de las cápsulas y del podómetro</p>
<b>Semana 4, 8, 12</b>	<p>Devolución de cualquier producto en investigación no utilizado</p> <p>Registro de datos del podómetro</p> <p>Documentación de la posible aparición de efectos adversos</p> <p>Recepción de cápsulas para las próximas 4 semanas</p> <p>Evaluación de la antropometría</p>
<b>Semana 16</b>	<p>Entrevista y determinación de la ingesta calórica</p> <p>Evaluación de la antropometría y composición corporal (DXA)</p> <p>Cuestionario IPAQ, Cuestionario SF-36, EAI-8, Cuestionario POMS</p> <p>Analítica de sangre para análisis y marcadores de seguridad</p> <p>Cuestionamiento y documentación de la posible aparición de efectos adversos.</p>

#### **4.7.4. Fase experimental**

##### *4.7.4.1. Primera visita (visita de preevaluación)*

En esta visita, el paciente previa cita con el investigador, acudió con un mínimo de 8 horas de ayuno al Centro de Investigación en Alto Rendimiento Deportivo de la UCAM, donde le fue explicado el objetivo del estudio, pruebas, de cuantas visitas constaba, se le pasó el consentimiento informado, el cual tuvo que leer detenidamente y el investigador le informó verbalmente de todo lo referente al estudio y que viene indicado en el consentimiento para ver que entendía lo que se le estaba explicando. A continuación, rellenó un cuestionario de solicitud de inclusión en el estudio (Anexo 2) donde se anotaban todos los datos del voluntario junto con unas preguntas relacionadas con su estado de salud cuyas respuestas debían ser contestadas todas con un “no”, ya que forman parte de los criterios de exclusión.

Una vez pasada esta solicitud de inclusión en el estudio, el voluntario pasó a la sala de mediciones, para realizar las medidas de peso, talla y comprobar mediante prueba con Tanita que el sujeto cumplía los criterios de IMC para sobrepeso y de obesidad grado I.

##### *4.7.2.1.1. Muestras sanguíneas*

Para el análisis sanguíneo, se recogieron 20 ml de sangre al inicio del estudio (S1) y al final del estudio (S16), de la vena basílica con un sistema vacutainer y se usaron los tubos Terumo Venoject (Terumo, Leuven, Bélgica) con EDTA para hemograma, tubo seco para análisis de microbiología, tubo citrato para análisis fibrinógeno y tubo seco para bioquímica (Tabla 17). Algunas muestras se centrifugaron a 3000 r.p.m durante 10 minutos a 4 ° C (Centrifuga Biofuge Stratos). Inmediatamente después de la centrifugación, se extrajo el plasma y se dividió proporcionalmente en alícuotas de 0,5 a 1 ml (tubos Eppendorf). Las muestras fueron entregadas a la persona de referencia en el Hospital Universitario Santa Lucía (Cartagena), la cual, se encargó del análisis y posterior envío de los resultados al investigador principal del estudio donde se midieron las variables de sangre de seguridad para comprobar que el participante tenía buena salud y podía ser incluido en el estudio. De forma paralela, el resto

de muestras se almacenaron en un congelador (Froilabo Congélateur BM 690 (-86°C) + N2 security system).

Los tubos fueron etiquetados mediante pegatina con secuencia numérica proporcionada por el Hospital para la correcta identificación de la muestra de cada sujeto. Cada una de estas pegatinas estuvieron guardadas en el fichero de registro diario de analíticas el cual relacionaba al participante, con su código de voluntario y pegatina.

**Tabla 17.** Tubos utilizados para muestras de sangre.

CONTENIDO DEL TUBO	TAPÓN	ÁREA DE USO
<b>Sin anticoagulante</b>	Rojo	Bioquímica, hemograma y serología
<b>Citrato de sodio</b>	Azul	Pruebas de coagulación
<b>EDTA</b>	Lila	Hemograma

Según el convenio ADR 2007 de “Acuerdo Europeo sobre transporte internacional de mercancías peligrosas por carretera” se incluye el término “espécimen” haciendo referencia a sustancias obtenidas directamente de pacientes humanos o animales incluyendo entre otros la sangre transportada con fines de tratamiento, diagnóstico y con fines de investigación, estando clasificada en la categoría B (Nº ONU 3373) la cual, especifica las instrucciones de embalaje P650. Con los tubos de sangre, al ser considerados como embalajes primarios, hay que tener la precaución de que los tubos reúnan los criterios de estar a prueba de derrames, presión y a prueba de agua.

#### 4.7.4.2. Segunda y sexta visita (Semana 1 y semana 16)

##### 4.7.4.2.1. Tratamiento de las muestras sanguíneas

Revisados los informes de las analíticas y comprobado el buen estado de salud de la persona, el voluntario fue citado para la segunda visita en el CIARD a

la cual tuvo que acudir con un mínimo de 8 horas de ayuno. Esta visita incluyó analítica, entrevista con nutricionista, se rellenaron los diferentes test y se hizo entrega de material (podómetro y suplementos).

En esta segunda analítica, se extrajeron un total de 70 ml de sangre para rellenar un total de 9 tubos: 2 tubos con heparina de 10 ml, 4 tubos secos de 10 ml y 3 tubos con EDTA de 5 ml. Estas muestras sanguíneas fueron tratadas y guardadas en alícuotas. Al final del estudio, existían un total de 40 alícuotas de sangre por voluntario (20 alícuotas al inicio y 20 alícuotas al final del estudio).

#### 4.7.4.2.2. *Recomendaciones nutricionales y cálculo de calorías*

Tras la recogida de las muestras en alícuotas se realizó la entrevista con el nutricionista. En esta visita, a cada voluntario se le pasaron tres encuestas nutricionales de "recordatorio nutricional 24 horas" (Anexo 4), donde en cada una de ellas se les preguntó sobre todo lo que habían comido y bebido en las últimas 24 horas (en total se registraron datos de las últimas 72 horas). De estas tres encuestas, dos de ellas correspondieron a dos días entre semana y la última a un día del fin de semana. Además de las tres encuestas, a cada voluntario se le facilitó y se le explicaron una serie de documentos con recomendaciones nutricionales (Anexo 5).

Para una alimentación sana y equilibrada, se recomendó seguir una dieta normo-calórica, a las mujeres entre 1800 y 2000 kcal y a los hombres entre 2000 y 2500 kcal, en base a la ecuación de Harris-Benedict (Roza et al., 1984).

Basándose en el sexo, el peso corporal, la edad y la estatura, se calculó el gasto energético en reposo (TMB) de la ecuación revisada de Harris-Benedict (Roza et al., 1984) y se ajustó a su nivel individual de actividad física evaluado con una entrevista oral. La tasa de metabolismo basal (TMB) se calculó con la ecuación (Tabla 18):

**Tabla 18.** Cálculo de la tasa de metabolismo basal.

<b>CÁLCULO TMB</b>	
<b>Hombres</b>	$TMB = 88,362 + (13,397 \times \text{peso en kg}) + (4,799 \times \text{altura en cm}) - (5,677 \times \text{edad en años})$
<b>Mujeres</b>	$TMB = 447,593 + (9,247 \times \text{peso en kg}) + (3,098 \times \text{altura en cm}) - (4,330 \times \text{edad en años})$

El cálculo de ingesta diaria de calorías recomendada (Tabla 19) de los participantes se ajustó según el nivel de actividad física:

**Tabla 19.** Cálculo calorías según actividad.

<b>Cálculo calorías según actividad</b>	
Poco o ningún ejercicio	Calorías diarias necesarias = TMB x 1,2
Ejercicio ligero (1-3 días a la semana)	Calorías diarias necesarias = TMB x 1,375
Ejercicio moderado (3-5 días a la semana)	Calorías diarias necesarias = TMB x 1,55
Ejercicio fuerte (6-7 días a la semana)	Calorías diarias necesarias = TMB x 1,725
Ejercicio muy fuerte (dos veces al día, entrenamientos muy duros)	Calorías diarias necesarias = TMB x 1,9

Se animó a los participantes a mantener su nivel habitual de actividad física y a seguir las recomendaciones de dieta individual durante el período de intervención de 16 semanas.

En la semana 16, se les volvió a citar para el “recordatorio 24 horas”, de las encuestas en relación a su alimentación de dos días laborables y uno de ellos correspondiente a un día festivo.

#### 4.7.4.2.3. *Medidas antropométricas*

El voluntario fue sometido a medidas antropométricas en la visita de contacto, semana 1, semana 4, semana 8, semana 12 y semana 16, donde se le realizó medición de la altura, peso, IMC, y medida de la obesidad central.

La medición de la altura se realizó siguiendo las medidas según la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK), para ello se siguieron las siguientes recomendaciones:

-Mantener cabeza en el plano de Frankfort (el borde inferior de la órbita debe formar una línea imaginaria paralela al suelo con el punto más alto del conducto auditivo externo).

-Realizar inspiración profunda.

-Ubicar tabla en el Vértex (punto superior de la cabeza en el plano medio-sagital), haciendo leve presión sobre el pelo.

-Sujeto de pie con los pies juntos.

-Los talones, nalgas y parte superior de la espalda debe estar tocando la escala.

-El registro se tomó en cm, en una inspiración forzada del sujeto y con una leve tracción del investigador desde el maxilar inferior.

#### 4.7.4.2.3. *Radioabsorciometría de doble energía (DXA)*

Para conocer la composición ósea y porcentajes de masa grasa y masa libre de grasa el voluntario fue sometido en la semana 1 y en la semana 16 de estudio, a esta prueba, con la que se obtienen mejores resultados y menores errores que con técnicas tradicionales exponiendo al participante a unos rayos X de dosis baja.

Para ello, el participante acudió a la sala de densitometría situada en la 2<sup>a</sup> planta del Monasterio de la UCAM y a continuación, se le informó de que debía quedarse en ropa interior y retirar todo objeto metálico para posteriormente, tumbarse en horizontal sobre la plataforma de densitometría sobre la que debió permanecer inmóvil durante los 10 minutos que duraba la prueba (Anexo 6).

La prueba fue realizada e interpretada por el investigador acreditado con la titulación correspondiente para tal fin.

#### 4.7.4.2.4. Análisis de impedancia bioeléctrica (BIA)

Para comprobar los valores de IMC e ICO se realizó esta prueba mediante Tanita (Tanita Corporation) en la que se debía introducir la fecha de nacimiento, sexo, altura y actividad física (en el apartado de actividad se pulsa el nivel 1 que hacía referencia a estilos de vida inactivos de poco a ningún ejercicio), seguidamente, cuando aparecía en la pantalla "0.0" el voluntario pudo subirse a la plataforma para lo que el sujeto debió previamente haberse retirado la ropa, incluido calcetines y zapatos para quedarse en ropa interior (Figura 19). En la Figura 20 se muestra un ejemplo de los resultados obtenidos de un paciente con Tanita, donde se muestra el porcentaje de grasa corporal, el índice de la cintura, la altura, peso, el IMC y el ICO. Estos datos fueron anotados en el dossier que cada participante tenía.

Para obtener los resultados más precisos y en condiciones ideales para todos, se informó al voluntario que el día de la prueba debía acudir en las siguientes condiciones:

- No tomar alcohol 48 horas antes de la prueba.
- Evitar ejercicio intenso 12 horas antes de la prueba.
- Evitar comer o beber (especialmente café, té o refrescos) 4 horas antes de la prueba.
- Vaciar la vejiga 30 minutos antes de la prueba.



**Figura 19.** Participante realizándose la prueba de impedancia bioeléctrica

Tanita % grasa corporal	28
Cintura	108.0
Altura	180.5
Peso	99.7
IMC	30.6
Índice de obesidad central (ICO)	0.59

Mujeres → ICO>0.492, Hombres → ICO>0.536

Figura 20. Ejemplo de los resultados obtenidos de la medición IMC con Tanita.

#### 4.7.4.2.4. Analizador de grasa visceral

El participante se tumbó en decúbito supino sobre una camilla y a continuación el investigador colocó el cinturón diseñado con electrodos a la altura del abdomen (Figura 21) junto con el arco de la Tanita (ViScan®, Tanita Corporation) diseñado para medir grasa abdominal, nivel de grasa visceral y el perímetro de la cintura.



Figura 21. Obtención del perímetro de la cintura mediante Tanita ViScan.

#### 4.7.4.2.5. *Actividad física*

Para controlar los niveles de actividad física, en la Semana 1 se les dió a los voluntarios un podómetro (marca OMRON Walking style once 2.1 Hj-321-E) cuyo registro fue realizado a mano. Este podómetro midió el número de pasos que el sujeto realizaba por el movimiento de la cadera donde lo llevaba. Se les facilitó una hoja donde debían apuntar los pasos diarios que hacían en un registro de actividad física y lo entregaban en las sucesivas visitas de evaluación para que el investigador lo guardara en su carpeta de voluntario.

Durante las semanas de duración del estudio, todos los sujetos debieron realizar 30 minutos a la semana de actividad física ligera.

#### 4.7.4.2.6. *Cuestionarios*

Tanto en la semana 1 como en la semana 16, los voluntarios rellenaron con ayuda del investigador los siguientes cuestionarios:

- Cuestionario IPAQ, para determinar los niveles de actividad física global (Craig et al., 2003).
- Cuestionario de Salud (SF-36), para evaluar la calidad de vida, donde se midió el bienestar físico y emocional (Arostegui et al., 2008).
- EAI-8, escala Atenas de insomnio que mide la calidad del sueño (Nenclares y Jiménez-Genchi, 2005).
- POMS, que mide los estados del ánimo (McNair et al., 1992).

Una vez terminadas las pruebas se les entregó el podómetro el cual debían llevar diariamente y los suplementos.

#### 4.7.4.2.7. *Tercera visita (Semana 4)*

En esta visita, el investigador se encargó de recoger la ficha donde los voluntarios registraron los pasos del podómetro y descargó los datos en los ficheros correspondientes y comprobó los botes de los suplementos registrando si

estos estaban vacíos o en su caso se apuntó el número de cápsulas que habían. También se volvieron a repetir las pruebas de antropometría.

Esto mismo fue realizado tanto en la **VISITA 4** (semana 8) como en la **VISITA 5** (semana 12).

#### 4.8. Consentimiento informado y confidencialidad de los datos.

El investigador realizó el estudio de acuerdo con el protocolo, los principios establecidos en la versión revisada actual de la Declaración de Helsinki (Brazil, 2013) y de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica, tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica (1996), y las guías para una Buena Práctica Epidemiológica (<http://www.ieatemp.com/goodEpiPractice.aspx>). La Declaración de Helsinki puede ser obtenida a través de la página web de la Asociación Médica Mundial (World Medical Association) en <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>.

De acuerdo con las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos el presente estudio fue aprobado por el comité ético de la UCAM.

En cumplimiento de lo establecido en la declaración de Helsinki, fue responsabilidad del investigador principal el informar al paciente sobre su participación en el estudio, la naturaleza del mismo, duración estimada, procedimientos que se iban a realizar, riesgos potenciales así como de los beneficios relacionados con la participación en el estudio, explicando con lenguaje claro y adaptado a la persona en qué consiste la participación del mismo (Anexo 1).

El participante declaró estar de acuerdo con todas las condiciones de la investigación, firmando el impreso de consentimiento informado en presencia del investigador, quién también lo firmó poniendo la fecha y el lugar.

#### 4.9. Evaluación beneficio-riesgo.

El presente estudio no comporta ningún riesgo adicional para el paciente, salvo una leve exposición en la prueba de densitometría ósea en que la radiación efectiva de este procedimiento es de alrededor 0,01 mSv (equivalente a 1% de una radiografía de tórax).

Aunque el producto a estudiar es un complemento alimenticio, se seguirá el Real Decreto 1344 / 2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, y en el que se establecen las obligaciones de los profesionales sanitarios en materia de farmacovigilancia.

#### 4.10. Productos de investigación/suplementación.

##### 4.10.1 Suplementación administrada.

Durante 16 semanas tras la aleatorización, los sujetos recibieron Fiit-ns® o placebo e ingirieron una cápsula con el desayuno y otra con la comida diariamente.

##### 4.10.2. Idoneidad del producto de investigación.

Fiit-ns®, desarrollado por Fytextia (Montpellier, Francia), es una combinación de extractos de frutas y vegetales (Tabla 20). Está estandarizado para contener al menos el 15% de los polifenoles totales principalmente en forma de flavanonas de pomelo (*Citrus paradisi* Macfad), flavonoles de té verde (*Camellia sinensis* L. Kuntze) y uva (*Vitis vinifera* L.) y antocianos de zanahoria morada (*Daucus carota* L).

El producto también contiene una fuente de cafeína que procede de un extracto de semilla de guaraná (*Paullinia cupana* Kunth) y contiene vitamina B<sub>3</sub>.

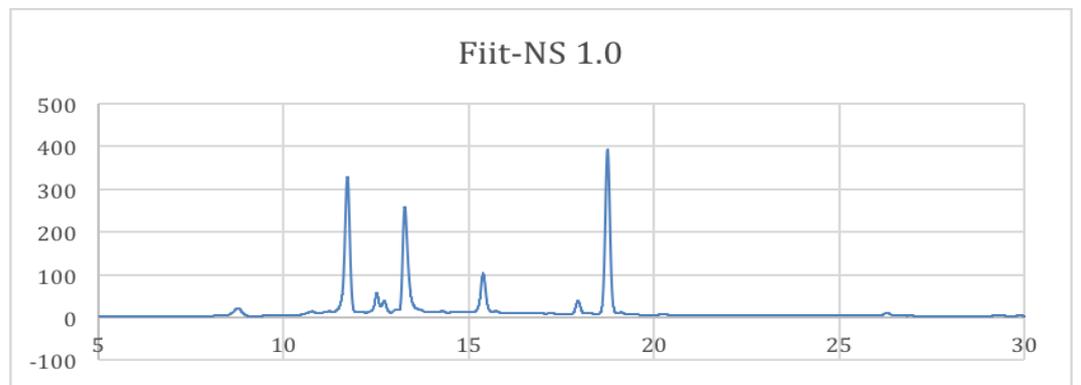
Fiit-ns® proporciona compuestos bioactivos, especialmente polifenoles de la familia de los flavonoides, y componentes naturales de la familia de la metilxantina a partir de un extracto de semillas de guaraná, así como vitamina B<sub>3</sub>. El producto placebo fue 100% de maltodextrina, libre de polifenol, metilxantina y vitamina B<sub>3</sub>. Ambos compuestos, Fiit-ns® y placebo fueron suministrados en cápsulas de 450 mg de idéntico aspecto y sabor.

El Fiit-ns® equivale a una cantidad de 370 mg de ácido gálico que se proporcionan con el consumo diario de un mínimo de cinco porciones (400 g) de fruta fresca y verduras entre los más consumidos (Rothwell, Urpi-Sarda, Boto-Ordoñez, Knox, Llorach, Eisner et al., 2012; Kantar Datos de mercado Worldpanel, 2014). Adicionalmente, Fiit-ns® contiene 36 mg de cafeína por día y presenta una cantidad máxima de 1,8% de vitamina B<sub>3</sub>.

**Tabla 20.** Composición química de Fiit-ns®.

	<b>Composición química</b>	<b>Fuente</b>
<b>Fiit-ns®</b>	Flavanonas pomelo	<i>Citrus paradisi</i> Macfad
	Flavonoles uva	<i>Vitis vinifera</i> L.
	Flavonoles té verde	<i>Camellia sinensis</i> L. Kuntze
	Antocianos zanahoria morada	<i>Daucus carota</i> L.
	Cafeína de guaraná	<i>Paullinia cupana</i> Kunth
	Vitamina B <sub>3</sub>	

El complemento Fiit-ns® fue analizado por Fytexia mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (Agilent HPLC 1260) usando una columna Zorbax Stablebond SB-C18 (4,6 x 2 mm, tamaño de partícula de 5 µm). (Figura 22).



**Figura 22.** HPLC.

El extracto seco se envasó en cápsulas de celulosa roja (450 mg por cápsula) (Figura 23).

Las cápsulas placebo tenían un aspecto similar y contenían 450 mg de maltodextrinas (Figura 24).

1. Cápsula Suplemento  
Fiit-ns®  
Número de lote  
FTNS140424  
FTNS150324



**Figura 23.** Imagen de cápsula suplemento Fiit-ns®.

2. Cápsula placebo  
maltodextrina  
Número de lote  
MLT140120  
MLT150506



**Figura 24.** Imagen de cápsula placebo.

#### **4.10.3. Tratamientos previos y concomitantes**

Cualquier tratamiento farmacológico que el participante inició durante el estudio fue comunicado al investigador, el cual remitió información a la empresa Fytexia y ellos juzgaron la idoneidad de la continuidad del participante en el mismo. Igualmente, no estuvo permitido el uso de cualquier otra medicación o suplemento nutricional que pudiera interferir con la formulación en estudio.

#### **4.10.4. Manejo y suministro de productos del estudio**

La empresa del producto fue responsable del suministro de los dos productos, es decir, del Fiit-ns® y suplemento placebo. Se aseguró que los productos del estudio fuesen fabricados de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2016 [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)) y estuviera codificado y etiquetado de manera que no se rompiera el enmascaramiento. Se tomaron las debidas precauciones para que el almacenamiento de los productos fuese el correcto (se protegieron los envases de la luz solar, se conservaron en un lugar fresco, seco y apartado de olores intensos y se evitó su contacto directo con el suelo).

Por parte del CIARD, lugar donde se realizaron las pruebas y se conservaron los productos, también se tomaron las mismas precauciones para la correcta conservación y almacenamiento de los productos.

#### **4.10.5. Evaluación del cumplimiento**

Conforme al plan de aleatorización, el producto a estudio correspondiente, se proporcionó al participante en los días de prueba, bajo la supervisión del investigador principal, quién anotó en su historia de paciente su código correspondiente.

Dado que cualquiera de los dos productos eran tomados por el participante en su domicilio, el control del cumplimiento se realizó pidiéndole al voluntario que en las semanas de pruebas trajera todos los envases, llenos o vacíos, al investigador designado para tal fin.

Asimismo, se creó un archivo con las fechas, cantidades, código de los productos que habían sido entregados y/o recogidos.

#### 4.11. Procesamientos y análisis de los datos.

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 20 para MAC. Se realizó un estudio descriptivo de las variables objeto de estudio, obteniendo la media, la desviación estándar y los rangos. Posteriormente, se comprobó la distribución normal con la prueba Kolmogorov-Smirnov y la corrección de la significación con el test Lilliefors y el test de Shapiro-Wilk. Igualmente se efectuó el estudio de la homocedasticidad y heterocedasticidad de las variables.

Para calcular las diferencias entre grupos y el efecto del tiempo, se aplicó un Modelo Lineal General test de t-Student (comparación por pares) para determinar las diferencias intra e inter grupo. La fiabilidad y variabilidad de los datos se analizaron con el coeficiente de correlación intraclass y el coeficiente de variación, respectivamente. Se calculó el tamaño del efecto ( $n^2$ ) para determinar la significación práctica de los resultados independientemente del tamaño muestral, valorándose así la posibilidad de cometer errores tipo I y tipo II.

Todo el análisis estadístico se realizó a un nivel de significación  $\alpha \leq 0.05$ .

##### 4.11.1. Análisis de regresión logística.

Con el objetivo de llevar a cabo una evaluación del cuestionario POMS y de la Escala Atenas de Insomnio, en esta investigación, se realizó un análisis de regresión logística utilizando como variables todos los ítems de cada cuestionario.

Con anterioridad, para llevar a cabo el análisis de las variables se han recodificado como dicotómicas (0, > 0).

Para el análisis de cada variable, cada una de ellas ha sido previamente dicotomizada en dos categorías: "0" y "> 0". Para cada variable por separado se hizo una regresión logística de la variable sobre el grupo de intervención, la semana y su interacción.

Así, para el individuo "i":

$$\text{logit}(Y_{iS}) = B_0 + B_1 S + B_2 G_i + B_3 G_i S$$

Donde *logit* es la transformación logística,  $Y_{iS}$  es el valor de la variable en el individuo "i" en el momento S codificado como (S=0 en semana 1 o S=1 en semana 16) y  $G_i$  es el grupo del individuo (FNS=1 o PCB=0). Entonces  $\exp(B_1)$  es el cambio en el tiempo (OR) en el grupo PCB,  $\exp(B_1 + B_3)$  es el cambio en el tiempo (OR) en el grupo FNS y  $\exp(B_3)$  es el ratio entre los OR de los dos grupos.



## **V - RESULTADOS**



## V - RESULTADOS

### 5.1. Inclusión y participación en el estudio.

Un total de 150 sujetos formaron parte de la población del estudio que, mediante los carteles informativos que fueron distribuidos por diferentes zonas de la capital de Murcia y mediante el portal de redes sociales de la UCAM, se inscribieron para formar parte del estudio de investigación. El objetivo del presente estudio fue analizar los efectos de un suplemento alimenticio natural compuesto de polifenoles, cafeína y B<sub>3</sub> (Fiit-ns®, Fytexia, Montpellier, Francia), sobre la composición corporal, marcadores bioquímicos, la calidad de vida y del sueño, así como en el estado del ánimo en personas con sobrepeso y obesidad grado I.

Para ello, se distinguieron dos grupos, el grupo experimental y el grupo control, con 43 y 49 sujetos respectivamente. Posteriormente, algunos participantes debido a la duración del estudio abandonaron y otros fueron excluidos por no cumplir con los requerimientos de la investigación, como por ejemplo, la toma de los suplementos.

De esta manera, el grupo experimental quedó formado por un total de 35 participantes y el grupo control por 37 participantes, sumando un total de 72 sujetos. Debido a la duración del estudio en el tiempo, se preveía que la pérdida de sujetos que formaban parte de la muestra entraba dentro de la normalidad.

Se procuró que ambos grupos fueran lo más homogéneos posible. Todos los participantes presentaban un nivel de estudios básicos necesarios para poder entender y realizar las diferentes pruebas y cuestionarios que formaban parte del plan de investigación.

### 5.2. Descripción de la muestra.

En primer lugar, se describe el tamaño de la población de estudio y de la muestra y el número de abandonos.

Número de participantes

Durante el periodo de tiempo que duró el estudio comprendido entre marzo 2015 y septiembre 2016, se inscribieron un total de 150 sujetos, de los cuales, sólo 92 sujetos cumplían los criterios de inclusión del estudio. De estos 92 participantes, 43 sujetos (47%) fueron asignados al grupo experimental y 49 sujetos (53%) al grupo control que recibió el tratamiento con placebo.

Abandonos y desvíos del protocolo**Abandonos**

La tasa de abandono fue del 15,2%: 14 voluntarios, de los cuales, 6 pertenecían al grupo experimental (4 mujeres y 2 hombres) y 8 eran del grupo placebo (5 mujeres y 2 hombres) que fueron excluidos de la población de estudio por motivos personales.

**Conjunto de datos analizados**

En la Tabla 21 se muestra el número de participantes en la población de estudio y muestra que formaron el grupo experimental y el grupo placebo. En base a los abandonos y a las desviaciones del protocolo, un total de 20 sujetos (22%) fueron excluidos de la muestra.

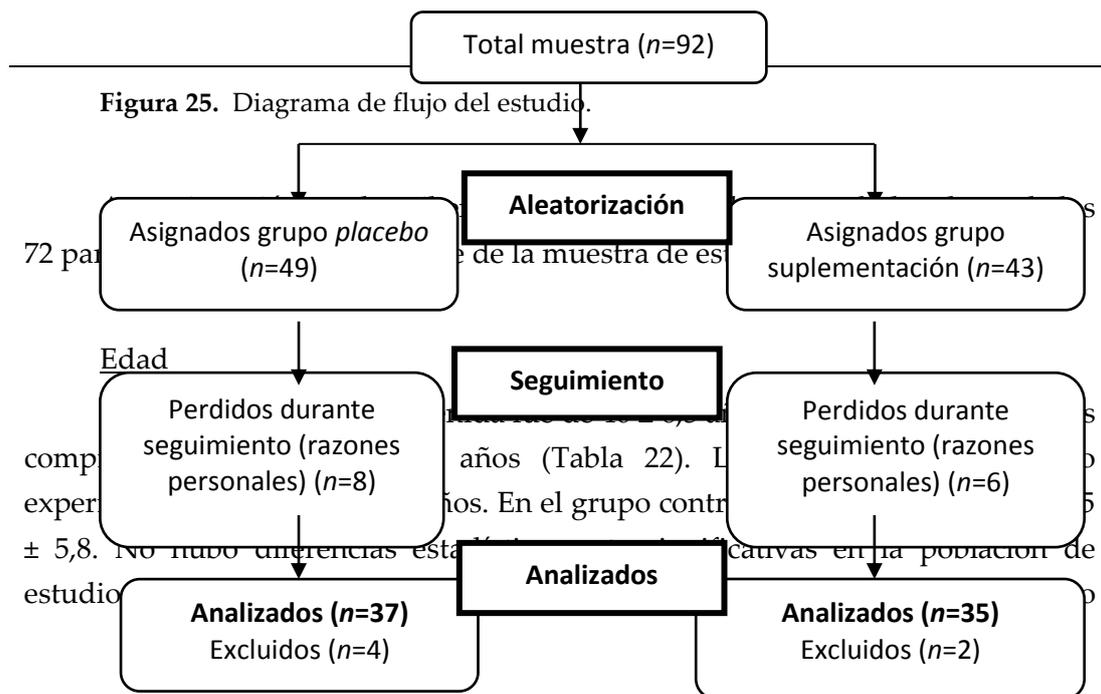
**Tabla 21.** Número de participantes del grupo Fiit-ns® y grupo placebo.

	<b>TOTAL</b>		<b>Grupo Fiit-ns®</b>		<b>Grupo Placebo</b>	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
<b>Población de estudio</b>	92	100%	43	47%	49	53%
<b>Muestra</b>	72	78%	35	49%	37	51%

### Desviaciones del protocolo

Por incumplimiento del protocolo o por falta de datos en el cuestionario SF-36 fueron excluidos de la muestra 6 sujetos, 2 pertenecían al grupo experimental (2 mujeres) y 4 eran del grupo placebo (1 mujer y 3 hombres).

La Figura 25 muestra el diagrama de flujo para la población de estudio.



control con un valor de  $p = 0,472$ . Por consiguiente, en relación a la edad ambos grupos son homogéneos.

**Tabla 22.** Comparación de la edad entre el grupo control y el grupo experimental.

Edad (años)	N	Media	DE±	Mín	Mediana	Máx
<b>TOTAL</b>	72	40,0	6,3	26	39,5	52
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	35	39,5	6,9	26	39	51
<b>Grupo Placebo</b>	37	40,5	5,8	29	40	52
<i>Valor de p</i>		0,472				

#### Sexo

Del total de los 72 sujetos que componen la muestra, 34 fueron hombres (47%) y 38 mujeres (53%). En el grupo experimental, 18 hombres (51%) y en el grupo control un total de 16 hombres (43%) (Tabla 23).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio con respecto a la distribución por sexo entre el grupo Fiit-ns® y el grupo placebo con un valor de  $p = 0,494$ . Esto significa que en relación al sexo ambos grupos son también homogéneos.

**Tabla 23.** Comparación del sexo entre el grupo control y el grupo experimental.

Sexo	N	Hombre		Mujer	
		Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
<b>TOTAL</b>	72	34	47%	38	53%
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	35	18	51%	17	49%
<b>Grupo Placebo</b>	37	16	43%	21	57%
<i>Valor de p</i>		0,494			

### Altura

En relación a la altura, la media global fue de  $1,69 \pm 0,1$  m, con un rango de valores comprendidos entre 1,50 y 1,89 m (Tabla 24). En el grupo experimental, la media fue de 1,70 m y en el grupo control de 1,68 m.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio con respecto a la altura entre el grupo Fiit-ns® y el grupo placebo hallándose una  $p=0,368$ .

**Tabla 24.** Comparación de la altura entre el grupo control y el grupo experimental.

<b>Altura (m)</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DE±</b>	<b>Mín</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máx</b>
<b>TOTAL</b>	72	1,69	0,1	1,50	1,67	1,89
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	35	1,70	0,1	1,50	1,71	1,89
<b>Grupo Placebo</b>	37	1,68	0,1	1,57	1,66	1,87
<b>Valor de p</b>		0,368				

Antes de pasar a describir los resultados de las variables principales del estudio, se analizan las variables de control y de seguridad.

5.3. Características de los parámetros antropométricos al inicio y a lo largo del estudio.

#### **5.3.1. Peso corporal al inicio del estudio**

El peso medio de los sujetos participantes fue de  $84,6 \pm 21,1$  kg, con un rango de valores comprendido entre 62,6 y 109,6 kg (Tabla 25). El peso medio del grupo experimental fue de  $83,5 \pm 13,5$  kg y el del grupo control de  $85,6 \pm 10,8$  kg. No hubieron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio en relación al peso corporal entre el grupo Fiit-ns® y el grupo control con un valor de  $p=0,461$  al inicio del estudio.

**Tabla 25.** Comparación del peso entre grupo control y grupo experimental al inicio del estudio.

<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DE±</b>	<b>Mín</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máx</b>
<b>TOTAL</b>	72	84,6	12,1	62,6	83,6	109,6
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	35	83,5	13,5	62,6	82,9	109,6
<b>Grupo Placebo</b>	37	85,6	10,8	65,8	85,4	108,1
<b>Valor de p</b>		0,461				

Kg: Kilogramos; DE±: Desviación estándar; Mín: Mínimo; Máx: Máximo.

### 5.3.2. Índice de Masa Corporal al inicio del estudio

El IMC medio de los participantes en la investigación, fue de 29,49 kg/m<sup>2</sup>; con un rango de valores comprendido entre 24,60 y 38,43 kg/m<sup>2</sup> (Tabla 26).

El IMC medio del grupo experimental fue de 28,68 ± 2,49 kg/m<sup>2</sup>; mientras que en el grupo control el IMC medio es de 30,25 ± 3,25 kg/m<sup>2</sup>. Existen diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio en relación al IMC entre el grupo Fiit-ns® y el grupo control con un valor de p = 0,026.

**Tabla 26.** Comparación del IMC entre el grupo control y grupo experimental al inicio del estudio.

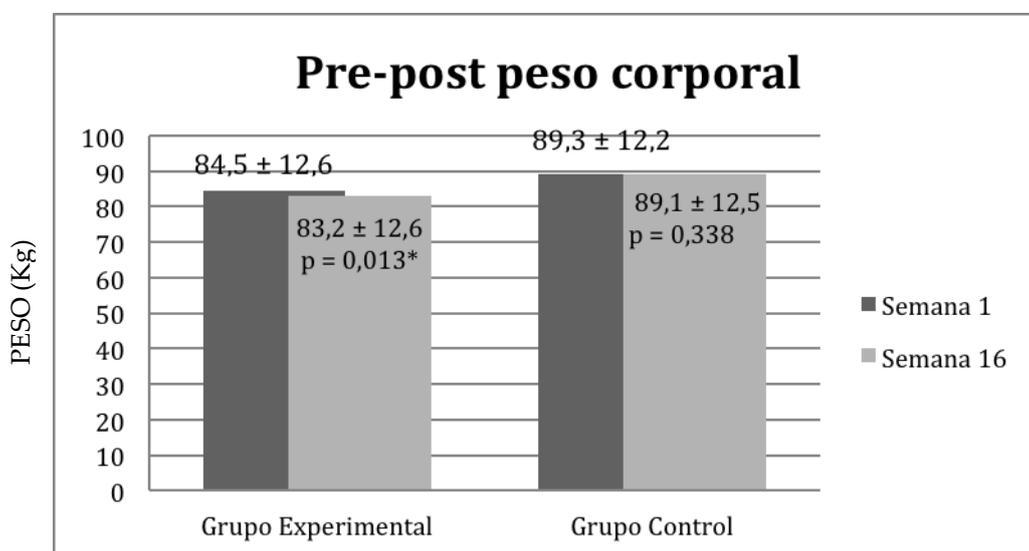
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DE±</b>	<b>Mín</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máx</b>
<b>TOTAL</b>	72	29,49	2,99	24,60	28,97	38,43
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	35	28,68	2,49	24,95	28,51	34,78
<b>Grupo Placebo</b>	37	30,25	3,25	24,60	29,90	38,43
<b>Valor de p</b>		0,026*				

IMC: índice de masa corporal; DE±: Desviación estándar; Mín: Mínimo; Máx: Máximo.\*: p≤0,05.

### 5.3.3. Variación de peso corporal a lo largo del estudio

La Figura 26 muestra la variación del peso corporal en la población de estudio. En cuanto al peso corporal, en el grupo experimental en la semana 1 se obtuvo un valor medio de  $84,5 \pm 12,6$  kg y en grupo control de  $89,3 \pm 12,2$  kg. En la semana 16, la puntuación fue de  $83,2 \pm 12,6$  kg en el grupo experimental y de  $89,1 \pm 12,5$  kg en el grupo control.

Al inicio del estudio (Semana 1) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la población de estudio en relación al peso corporal entre el grupo experimental y el grupo placebo ( $p = 0,120$ ). Sin embargo, al final del estudio (Semana 16), si existe diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio en relación al peso corporal entre el grupo Fiit-ns<sup>®</sup> y el grupo placebo ( $p = 0,030$ ). Entre la semana 1 y la semana 16 en el grupo placebo no hubieron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,338$ ), en cambio, en el grupo Fiit-ns<sup>®</sup> se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la semana 1 y la semana 16 de estudio ( $p = 0,013$ ) con una pérdida de peso corporal promedio de 1,3 kg (1,6%). Es decir, la pérdida de peso corporal fue mayor en el grupo experimental tras 16 semanas de estudio.



\*:  $p < 0,05$ .

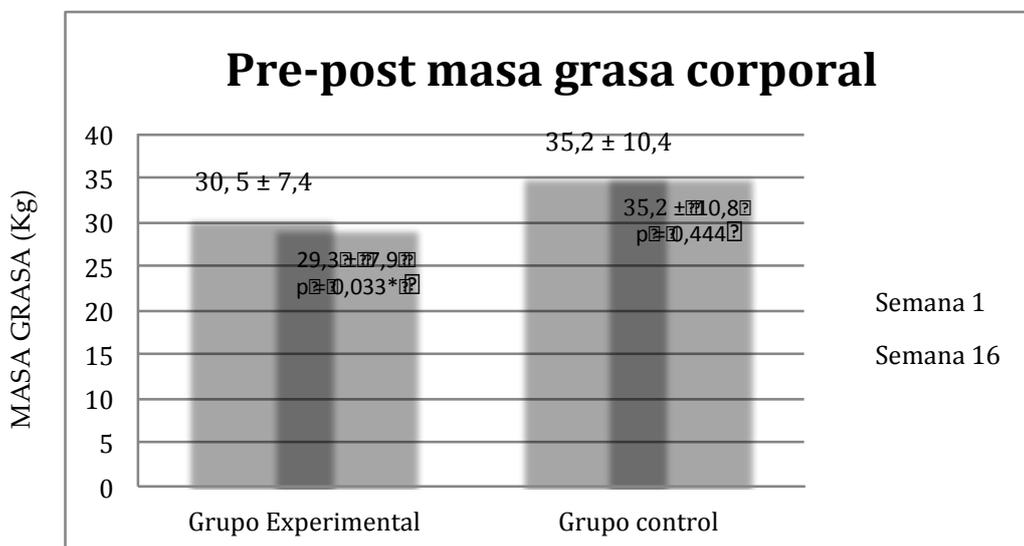
**Figura 26.** Análisis pre-post del peso corporal entre el grupo experimental y el grupo control.

#### 5.3.4. Variación total de masa grasa corporal a lo largo del estudio

El valor medio del total de la masa grasa corporal fue de  $30,5 \pm 7,4$  kg en el grupo Fiit-ns® en semana 1 y en el grupo control de  $35,2 \pm 10,4$  kg (Figura 27). Al inicio del estudio (Semana 1), existieron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio con respecto a la masa grasa corporal total entre el grupo experimental y el grupo control ( $p = 0,036$ ).

El valor medio obtenido en la semana 16 con respecto a la variación del total de masa grasa fue de  $29,3 \pm 7,9$  kg en el grupo experimental y de  $35,2 \pm 10,8$  kg en el grupo control. Al final del estudio (Semana 16), existieron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio con respecto a la masa grasa corporal total entre el grupo experimental y el grupo control ( $p = 0,008$ ).

Entre la semana 1 y la semana 16 en el grupo control no hubieron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,444$ ), en cambio, en el grupo experimental se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la semana 1 y la semana 16 de estudio ( $p = 0,033$ ) con una reducción promedio de masa grasa corporal total de 1,1 kg (3,7%).



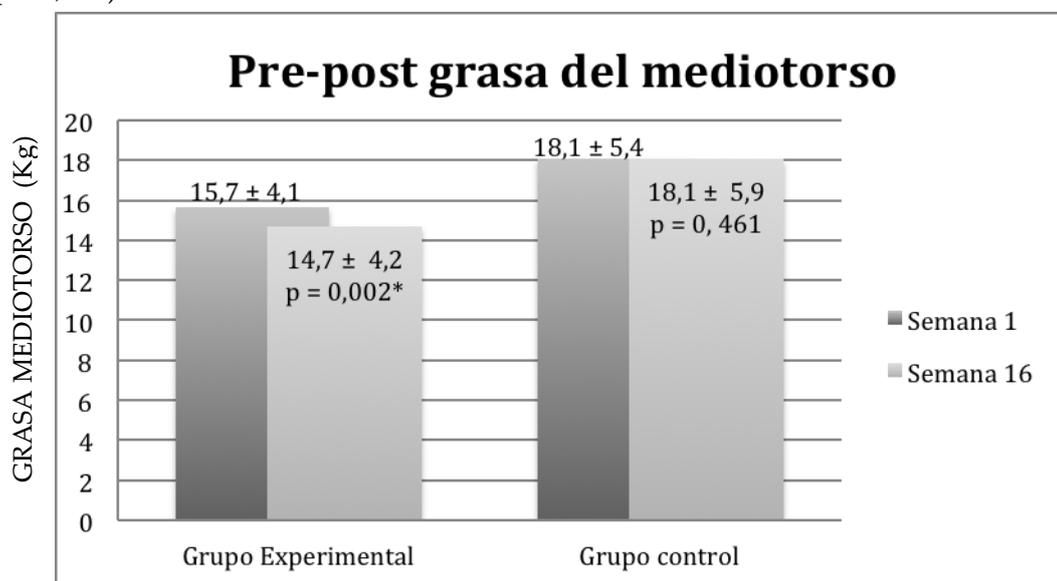
\*:  $p \leq 0,05$ .

**Figura 27.** Análisis pre-post masa grasa corporal entre el grupo experimental y grupo control.

### 5.3.5. Variación total de la grasa del mediotorso a lo largo del estudio

La Figura 28 muestra la variación total de la grasa del mediotorso a lo largo del estudio. En el grupo experimental el valor medio obtenido fue de  $15,7 \pm 4,1$  kg y en el grupo control de  $18,1 \pm 5,4$  kg. Al comienzo del estudio (Semana 1), existieron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio con respecto a la grasa del tronco entre el grupo experimental y el grupo control con un valor de  $p = 0,040$ . En la semana 16, se obtuvo un valor medio de  $14,7 \pm 4,2$  kg en el grupo experimental y de  $18,1 \pm 5,9$  kg en el grupo control. Al final del estudio (Semana 16), existieron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio con respecto a la grasa del tronco entre el grupo experimental y el grupo control con  $p = 0,004$ .

Entre la semana 1 y la semana 16 en el grupo control no hubieron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,461$ ), mientras que en el grupo experimental se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la semana 1 y semana 16 de estudio ( $p = 0,002$ ) con una reducción de grasa del tronco corporal de promedio de 1,0 kg (6,4%). La diferencia tras 16 semanas de estudio entre el grupo Fiit-ns<sup>®</sup> y el grupo control fue estadísticamente significativa ( $p = 0,012$ ).



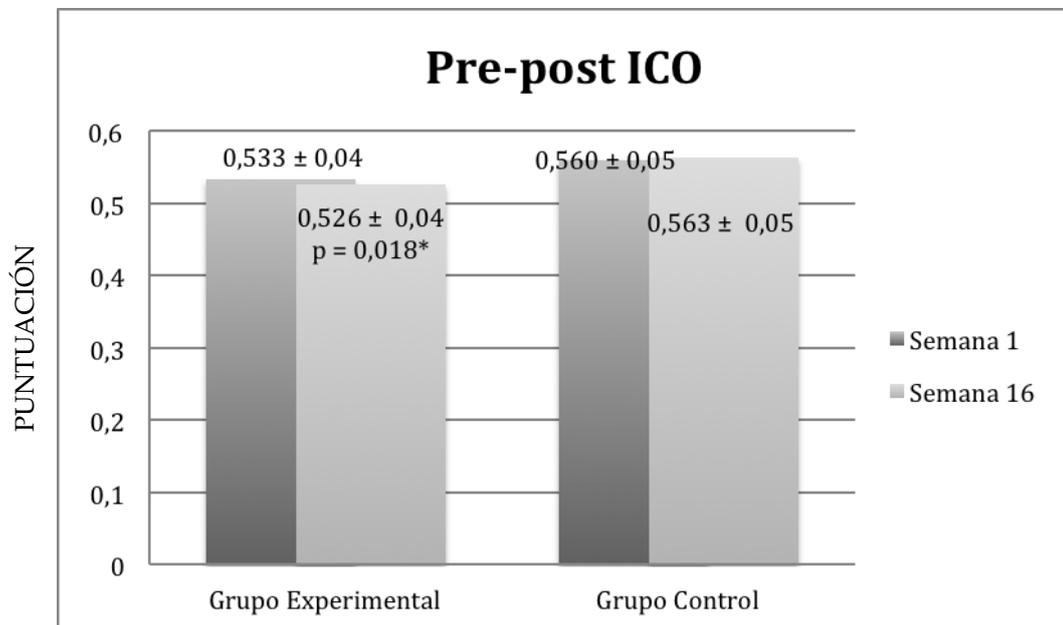
\*:  $p \leq 0,05$ .

**Figura 28.** Análisis pre-post de la grasa del mediotorso entre el grupo experimental y grupo control.

### 5.3.6. Variación del índice de obesidad central (ICO) a lo largo del estudio

La puntuación media obtenida en el grupo experimental en semana 1 fue de  $0,533 \pm 0,04$  puntos mientras que en el grupo control fue  $0,560 \pm 0,05$  puntos (Figura 29). En la Semana 1 de estudio, existen diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio con respecto al ICO entre el grupo experimental y el grupo control ( $p = 0,019$ ). En cuanto a la puntuación media obtenida en el grupo experimental en semana 16 esta fue de  $0,526 \pm 0,04$  puntos y en el grupo control de  $0,563 \pm 0,05$  puntos. Existen diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio entre el grupo experimental y el grupo control ( $p = 0,001$ ).

Entre la semana 1 y la semana 16 en el grupo control no hubieron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,126$ ), mientras que en el grupo experimental se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la semana 1 y semana 16 de estudio ( $p = 0,018$ ) con una reducción del ICO de 0,007 puntos (1,2%). La diferencia tras 16 semanas de estudio entre el grupo Fiit-ns® y el grupo control fue estadísticamente significativa ( $p = 0,008$ ).



\*:  $p \leq 0,05$ .

**Figura 29.** Análisis pre-post ICO entre el grupo control y el grupo experimental.

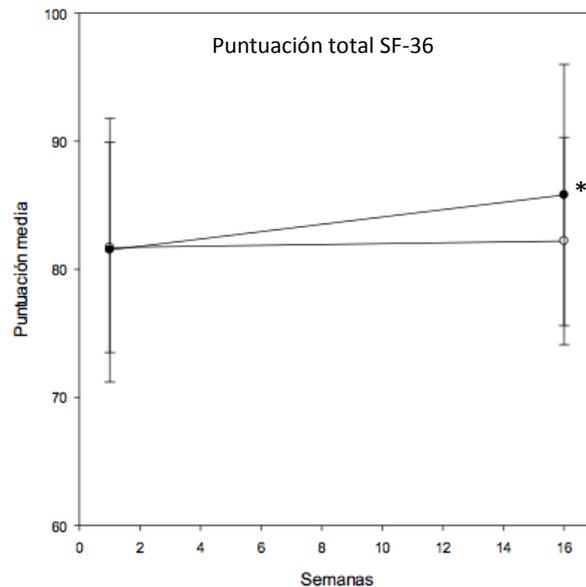
#### **5.4. Análisis de los test empleados en el estudio.**

##### **5.4.1. Puntuación total del Cuestionario de Salud (SF-36) a lo largo del estudio**

En la Figura 30 se muestra la puntuación total obtenida en el Cuestionario de Salud, que fue de 85,8 puntos en el grupo experimental y de 82,2 puntos en el grupo control tras las 16 semanas. Al inicio del estudio (Semana 1), no existieron diferencias estadísticamente significativa en la población de estudio con respecto a la puntuación total del cuestionario SF-36 para calidad de vida entre el grupo experimental y el grupo control con un valor de  $p = 0,937$ . Al final del estudio (Semana 16), sí existe diferencia estadísticamente significativa en la muestra con respecto a la puntuación total del cuestionario SF-36 sobre calidad de vida entre el grupo experimental y el grupo control ( $p = 0,023$ ).

No existen diferencias estadísticamente significativas para la puntuación del cuestionario SF-36 entre la semana 1 y semana 16 para el grupo placebo ( $p = 0,331$ ) mientras que para el grupo experimental existieron diferencias estadísticamente significativas entre la semana 1 y la semana 16 ( $p = 0,001$ ).

El objetivo del estudio era obtener una mejora del 5% de la puntuación total del cuestionario SF-36 entre la semana 1 y semana 16 del grupo Fiit-ns<sup>®</sup>. La diferencia en el grupo experimental entre la semana 1 y semana 16 fue estadísticamente significativa ( $p = 0,022$ ), aumentando en 4,3 puntos en el grupo experimental.



**Figura 30.** Puntuación total obtenida en cuestionario SF-36. Valor medio y desviación estándar obtenida en el grupo control (°) y grupo experimental (•) en la semana 1 y tras 16 semanas de suplementación, entre grupo experimental y grupo control a lo largo del estudio. \* diferencia intragrupo pre-post  $\leq 0,05$ .

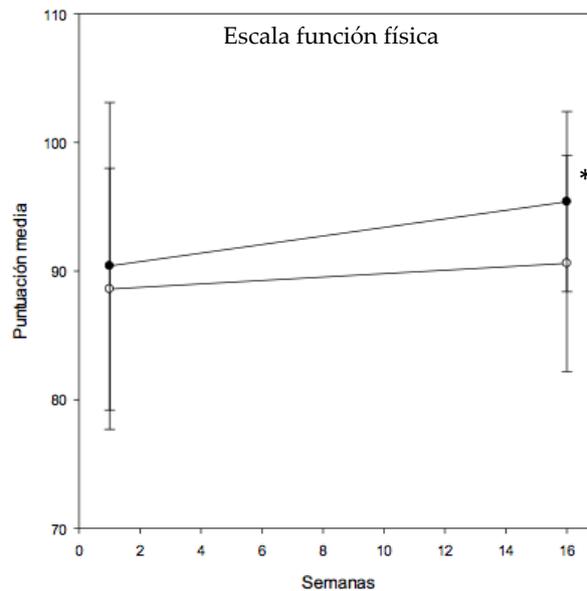
#### Puntuación de los 8 dominios del cuestionario SF-36

Las dimensiones evaluadas en el Cuestionario de Salud SF-36 son función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental del paciente.

##### *5.4.1.1. Escala de Función Física*

En la Figura 31 se muestran las puntuaciones obtenidas en la escala de función física. La puntuación media en el grupo experimental en la semana 1 fue de  $90,4 \pm 12,7$  puntos, y en el grupo control fue de  $88,6 \pm 9,4$  puntos. Se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en la semana 1 ( $p = 0,499$ ), en cambio en la semana 16 hay una puntuación media de  $95,4 \pm 7,0$  puntos en el grupo experimental y en el grupo control de  $90,6 \pm 8,4$  puntos existiendo diferencias estadísticamente significativas con un valor de  $p = 0,005$ . En el grupo experimental entre la semana 1 y semana 16 también existe diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,006$ ), sin embargo, en el grupo

control entre la semana 1 y semana 16 no hubieron cambios significativos ( $p = 0,057$ ).



**Figura 31.** Puntuación en la escala función física a lo largo del estudio. Valor medio y desviación estándar obtenida en el grupo control (°) y grupo experimental (•) en la semana 1 y tras 16 semanas de suplementación, entre grupo experimental y grupo control a lo largo del estudio. \* diferencia intragrupo pre-post  $\leq 0,05$ .

#### 5.4.1.2. Escala de rol físico

La Tabla 27 muestra las puntuaciones obtenidas en la escala de rol físico. El valor medio obtenido en la semana 1 en el grupo experimental fue de  $93,4 \pm 11,6$  puntos y de  $94,3 \pm 7,3$  puntos en el grupo control, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,705$ ). En la semana 16, el valor medio de la puntuación obtenida fue de  $95,7 \pm 6,6$  puntos y en el grupo control de  $93,6 \pm 8,1$  puntos no habiendo entre grupos diferencias significativas. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los grupos entre la semana 1 y la semana 16 ( $p = 0,073$  y  $p = 0,300$ , respectivamente).

**Tabla 27.** Puntuaciones obtenidas en la escala de rol físico entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

<b>Rol físico</b>	<b>S<sub>1</sub></b>	<b>S<sub>16</sub></b>	<b>Valor de p</b>	<b>Delta S<sub>1</sub>S<sub>16</sub></b>	<b>DeltaS<sub>1</sub>S<sub>16</sub></b>
	<b>(puntos)</b>	<b>(puntos)</b>	<b>(intragupo)</b>	<b>(puntos)</b>	<b>(%)</b>
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	93,4±11,6	95,7±6,6	0,073	+ 2,3±9,2	+ 2,5
<b>Grupo Placebo</b>	94,3±7,3	93,6±8,1	0,300	- 0,7±7,8	- 0,7
<b>Valor de p</b>	0,705	0,113		0,070	
<b>(intergrupo)</b>					

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16,

#### 5.4.1.3. Escala de Dolor Corporal

La Tabla 28 muestra las puntuaciones obtenidas en la escala de dolor corporal. En la semana 1 el valor medio obtenido en el grupo experimental fue de  $77,1 \pm 22,9$  puntos y de  $80,7 \pm 18,0$  puntos en el grupo control, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,468$ ). En la semana 16, el valor medio de la puntuación obtenida fue de  $85,8 \pm 14,5$  puntos y en el grupo control de  $78,3 \pm 23,3$  no existiendo diferencias estadísticamente significativas, aunque si que hay una tendencia a la significación ( $p = 0,056$ ). Existen diferencias estadísticamente significativas en el grupo experimental con un aumento en 7,1 puntos entre la semana 1 y la semana 16 ( $p = 0,028$ ). También existen diferencias significativas en la diferencia entre los grupos entre la semana 1 y la semana 16 ( $p = 0,049$ ).

**Tabla 28.** Puntuaciones obtenidas en la escala de dolor corporal entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

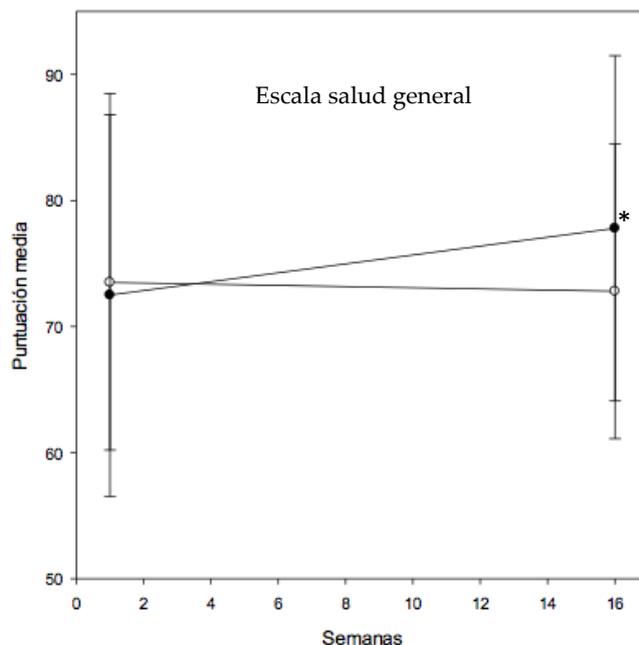
<b>Dolor corporal</b>	<b>S<sub>1</sub></b>	<b>S<sub>16</sub></b>	<b>Valor de p</b>	<b>Delta S<sub>1</sub>S<sub>16</sub></b>	<b>Delta S<sub>1</sub>-S<sub>16</sub></b>
	<b>(puntos)</b>	<b>(puntos)</b>	<b>(intragupo)</b>	<b>(puntos)</b>	<b>(%)</b>
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	77,1±22,9	85,8±14,5	0,028*	+ 7,1±20,7	+ 11,2
<b>Grupo Placebo</b>	80,7±18,0	78,3±23,3	0,292	- 2,4±26,0	- 2,9
<b>Valor de p</b>	0,468	0,056		0,049*	
<b>(intergrupo)</b>					

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; \*:  $p \leq 0,05$ .

#### 5.4.1.4. Escala de Salud General

En la Figura 32 se muestran las puntuaciones obtenidas en la escala de salud general. El valor medio obtenido en el grupo experimental en la semana 1 fue de  $72,5 \pm 16,0$  puntos mientras que para el grupo control se obtuvo una puntuación de  $73,5 \pm 13,3$  puntos, sin diferencias estadísticamente significativas. En la semana 16, el grupo experimental obtuvo  $77,8 \pm 13,7$  puntos y el grupo control  $72,8 \pm 11,7$  puntos sin diferencias estadísticamente significativas.

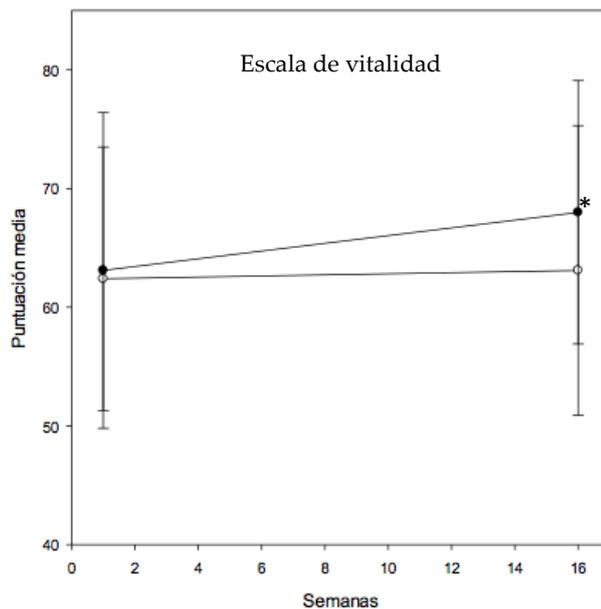
Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo experimental entre la semana 1 y semana 16 ( $p = 0,010$ ) y entre grupos, entre la semana 1 y la semana 16, se encontraron diferencias estadísticamente significativas con un valor de  $p = 0,029$  con un aumento en 5,3 puntos. 0,010\*



**Figura 32.** Puntuaciones obtenidas en la escala salud general. Valor medio y desviación estándar obtenida en el grupo control (°) y grupo experimental (•) en la semana 1 y tras 16 semanas de suplementación, entre grupo experimental y grupo control a lo largo del estudio. \* diferencia intragrupo pre-post  $\leq 0,05$ .

#### 5.4.1.5. Escala de Vitalidad

En la Figura 33 se muestran las puntuaciones obtenidas en la escala de Vitalidad. El valor medio obtenido en la semana 1 en el grupo experimental fue de  $63,1 \pm 13,4$  puntos y de  $62,4 \pm 11,1$  puntos en el grupo control, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,819$ ). En la semana 16, el valor medio de la puntuación obtenida en el grupo experimental fue de  $68,0 \pm 11,1$  y en el grupo control de  $63,1 \pm 12,2$  puntos encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,040$ ) entre grupos. También se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el grupo experimental entre la semana 1 y la semana 16 ( $p = 0,006$ ).



**Figura 33.** Puntuaciones obtenidas en la escala de vitalidad. Valor medio y desviación estándar obtenida en el grupo control (°) y grupo experimental (•) en la semana 1 y tras 16 semanas de suplementación, entre grupo experimental y grupo control a lo largo del estudio. \* diferencia intragrupo pre-post  $\leq 0,05$ .

#### 5.4.1.6. Escala de Función Social

En la Tabla 29 se muestran las puntuaciones obtenidas en la escala de función social. El valor medio obtenido en la semana 1 en el grupo experimental

fue de  $91,8 \pm 12,1$  puntos y en el grupo control fue de  $91,9 \pm 15,9$ , no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,975$ ). En la semana 16 tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 0,172$ ). Dentro de cada uno de los dos grupos, entre semana 1 y semana 16 tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas, con un valor de  $p = 0,058$  en el grupo experimental y en el grupo control de  $p = 0,405$ .

**Tabla 29.** Puntuaciones obtenidas en la escala función social entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

<b>Función social</b>	<b>S<sub>1</sub> (puntos)</b>	<b>S<sub>16</sub> (puntos)</b>	<b>Valor de p (intragrupo)</b>	<b>Delta S<sub>1</sub>-S<sub>16</sub> (puntos)</b>	<b>Delta S<sub>1</sub>- S<sub>16</sub> (%)</b>
<b>Grupo Fiit-ns<sup>®</sup></b>	91,8±12,1	95,4±9,1	0,058	+ 3,6±13,1	+ 3,9
<b>Grupo Placebo</b>	91,9±15,9	92,6±14,9	0,405	+ 0,7±16,9	+ 0,7
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,975	0,172		0,210	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16.

#### 5.4.1.7. Escala de rol emocional

La Tabla 30 muestra las puntuaciones obtenidas en la escala de rol emocional. En semana 1 el valor medio obtenido en el grupo experimental fue de  $93,6 \pm 12,0$  puntos y de  $91,2 \pm 14,8$  puntos en el grupo control, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,462$ ). En la semana 16, la puntuación media obtenida fue  $94,9 \pm 9,2$  puntos en el grupo experimental y en el grupo control  $93,5 \pm 12,6$  ( $p = 0,301$ ). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos entre el grupo experimental y el grupo experimental.

**Tabla 30.** Puntuaciones obtenidas en la escala de rol emocional entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

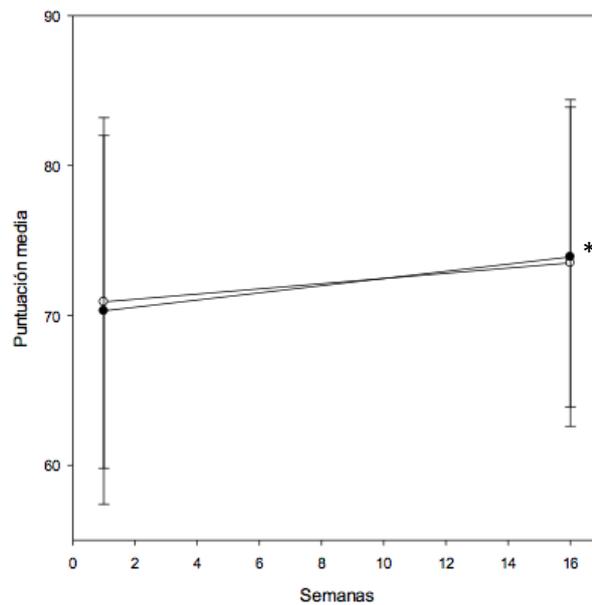
<b>Rol emocional</b>	<b>S<sub>1</sub></b> <b>(puntos)</b>	<b>S<sub>16</sub></b> <b>(puntos)</b>	<b>Valor de p</b> <b>(intragupo)</b>	<b>Delta S<sub>1</sub>-S<sub>16</sub></b> <b>(puntos)</b>	<b>Delta S<sub>1</sub>-</b> <b>S<sub>16</sub></b> <b>(%)</b>
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	93,6±12,0	94,9±9,2	0,500	0,0±9,6	+ 1,4
<b>Grupo Placebo</b>	91,2±14,8	93,5±12,6	0,093	2,3±10,1	+ 2,5
<b>Valor de p</b> <b>(intergrupo)</b>	0,462	0,301		0,171	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16.

#### 5.4.1.8. Escala de Salud Mental

La Figura 34 muestra las puntuaciones obtenidas en la escala de salud mental. El valor medio obtenido en semana 1 en el grupo experimental fue de 70,3 ± 12,9 puntos y de 70,9 ± 11,1 puntos en el grupo control, no existiendo valores estadísticamente significativos ( $p = 0,816$ ). En la semana 16, el valor medio de la puntuación obtenida fue de 73,9 ± 10,0 y en el grupo control de 73,5 ± 10,9 no habiendo entre grupos diferencias estadísticamente significativas.

Existieron diferencias estadísticamente significativas en el grupo experimental con un aumento en 3,7 puntos entre la semana 1 y la semana 16 con un valor de  $p = 0,021$ .



**Figura 34.** Puntuaciones obtenidas en la escala de salud mental. Valor medio y desviación estándar obtenida en el grupo control (°) y grupo experimental (•) en la semana 1 y tras 16 semanas de suplementación, entre grupo experimental y grupo control a lo largo del estudio. \* diferencia intragrupo pre-post  $\leq 0,05$ .

#### 5.4.2. Cuestionario Escala Atenas de Insomnio (EAI-8)

Con respecto a la EAI-8, en la siguiente tabla tanto para el grupo experimental como para el grupo placebo los resultados no son estadísticamente significativos, por tanto, la suplementación de Fiit-ns<sup>®</sup> no afecta a la calidad del sueño de los participantes (Tabla 31).

**Tabla 31.** Diferencia en la EAI entre grupo experimental y grupo placebo a lo largo del estudio.

<b>Variable</b>	<b>Grupo</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>IC(95%)</b>
<b>Inducción del sueño</b>	<b>Fiit-ns®</b>	0,5868	0,74	0,25-2,17
	<b>Placebo</b>	0,1260	2,01	0,82-4,90
	<b>Ratio Fiit-ns®/Placebo</b>	0,1625	0,37	0,09-1,49
<b>Despertares durante la noche</b>	<b>Fiit-ns®</b>	0,8119	1,12	0,44-2,85
	<b>Placebo</b>	0,1914	1,83	0,74-4,54
	<b>Ratio Fiit-ns®/Placebo</b>	0,4591	0,61	0,17-2,25
<b>Despertar final</b>	<b>Fiit-ns®</b>	0,1534	2,00	0,77-5,18
	<b>Placebo</b>	0,5684	0,77	0,32-1,87
	<b>Ratio Fiit-ns®/Placebo</b>	0,1517	2,59	0,71-9,50
<b>Duración total del sueño</b>	<b>Fiit-ns®</b>	0,8061	0,89	0,34-2,32
	<b>Placebo</b>	0,6586	0,82	0,34-1,99
	<b>Ratio Fiit-ns®/Placebo</b>	0,9048	1,08	0,29-4,02
<b>Calidad general del sueño</b>	<b>Fiit-ns®</b>	1,0000	1,00	0,37-2,73
	<b>Placebo</b>	0,7147	1,18	0,48-2,89
	<b>Ratio Fiit-ns®/Placebo</b>	0,8076	0,85	0,22-3,25
<b>Sensación de bienestar durante el día</b>	<b>Fiit-ns®</b>	0,4071	0,63	0,21-1,89
	<b>Placebo</b>	0,6475	0,80	0,30-2,11
	<b>Ratio Fiit-ns®/Placebo</b>	0,7505	0,79	0,18-3,43
<b>Funcionamiento (físico y mental) durante el día</b>	<b>Fiit-ns®</b>	0,1344	0,38	0,10-1,35
	<b>Placebo</b>	0,5903	0,75	0,27-2,13
	<b>Ratio Fiit-ns®/Placebo</b>	0,4097	0,50	0,10-2,60
<b>Somnolencia durante el día</b>	<b>Fiit-ns®</b>	1,0000	1,00	0,39-2,56
	<b>Placebo</b>	0,8656	0,93	0,38-2,24
	<b>Ratio Fiit-ns®/Placebo</b>	0,9077	1,08	0,30-3,93

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

### 5.4.3. Cuestionario POMS

Con respecto al cuestionario, en la siguiente tabla tanto para el grupo experimental como para el grupo placebo los resultados no son estadísticamente significativos para los valores agrupados del POMS, por tanto, la suplementación de Fiit-ns<sup>®</sup> no modifica el estado de ánimo de los sujetos (Tabla 32). Cuando se desglosan las 29 variables del cuestionario, destaca el ítem 15 que es la variable cansancio, con un valor de 0,21 (0,07 - 0,67, 95% intervalo de confianza) y  $p = 0,0081$ , es decir, tras la intervención disminuye la probabilidad de tener cansancio en los sujetos.

**Tabla 32.** Diferencia entre el grupo Fiit-ns<sup>®</sup> y grupo experimental en el cuestionario POMS.

<b>Variable</b>	<b>S.16-S.1 Fiit-ns<sup>®</sup></b>	<b>P</b>	<b>S.16-S.1 Placebo</b>	<b>P</b>	<b>Delta Fiit- ns<sup>®</sup>-Placebo</b>	<b>P</b>
<b>Tensión/ Ansiedad</b>	-0,40(0,40)	0,2641	-1,07(0,36)	0,0038	+0,62(0,54)	0,2504
<b>Depresión</b>	+0,10(0,30)	0,7487	-0,42(0,27)	0,1258	+0,52(0,41)	0,2107
<b>Cólera</b>	-0,97(0,53)	0,0709	-0,80(0,47)	0,0954	-0,17(0,71)	0,8090
<b>Vigor</b>	+0,00(0,57)	0,9943	-0,31(0,52)	0,5527	+0,31(0,77)	0,6857
<b>Fatiga</b>	-0,77(0,52)	0,1400	-0,49(0,47)	0,3008	-0,29(0,70)	0,6836

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16.

## 5.5. Evaluación de la seguridad.

### 5.5.1. Parámetros de la función del hígado

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo placebo para los marcadores de función hepática (Tablas 33, 34, 35), encontrándose todos los parámetros dentro del rango normal saludable al inicio del estudio (Semana 1) y al final del estudio (Semana 16).

## 5.5.1.1. Alanina transaminasa (ALT)

El valor medio obtenido en la semana 1 para el grupo experimental fue de  $25,0 \pm 15,9$  U/L y para el grupo control fue de  $21,4 \pm 9,1$  U/L y en la semana 16, los valores fueron de  $25,1 \pm 14,7$  U/L y  $21,0 \pm 8,5$  U/L, respectivamente.

**Tabla 33.** Comparación de los valores de Alanina Transaminasa entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

ALT	S <sub>1</sub> (U/L)	S <sub>16</sub> (U/L)	Valor de p (intragrupo)	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub> (U/L)	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub> (%)
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	25,0±15,9	25,1±14,7	0,933	+ 0,15±10,1	+ 0,6
<b>Grupo Placebo</b>	21,4±9,1	21,0±8,5	0,738	- 0,42±6,9	- 2,0
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,275	0,174		0,794	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; U/L: Unidades por Litro.

## 5.5.1.2. Aspartato aminotransferasa (AST)

El valor medio obtenido en la semana 1 para el grupo experimental fue de  $22,4 \pm 6,3$  U/L y para el grupo control fue de  $20,2 \pm 5,5$  U/L y en la semana 16, los valores fueron de  $23,3 \pm 10,0$  U/L y  $20,1 \pm 5,3$  U/L, respectivamente.

**Tabla 34.** Comparación de los valores de Aspartato Aminotransferasa entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

AST	S <sub>1</sub> (U/L)	S <sub>16</sub> (U/L)	Valor de p (intragrupo)	Delta S <sub>1</sub> - S <sub>16</sub> (U/L)	Delta S <sub>1</sub> - S <sub>16</sub> (%)
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	22,4±6,3	23,3±10,0	0,572	+ 0,85±8,7	+ 3,8
<b>Grupo Placebo</b>	20,2±5,5	20,1±5,3	0,926	- 0,10±5,7	- 0,5
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,128	0,114		0,609	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; U/L: Unidades por Litro.

### 5.5.1.3. Gamma glutamiltransferasa (GGT)

El valor medio obtenido en semana 1 en el grupo experimental fue de  $23,1 \pm 13,4$  U/L y para el grupo control fue de  $19,1 \pm 4,0$  U/L y en la semana 16, los valores fueron de  $24,7 \pm 14,0$  U/L y  $19,9 \pm 11,9$  U/L, respectivamente.

**Tabla 35.** Comparación de los valores Gamma Glutamiltransferasa entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

GGT	S <sub>1</sub> (U/L)	S <sub>16</sub> (U/L)	Valor de p (intragrupo)	Delta S <sub>1</sub> - S <sub>16</sub> (U/L)	Delta S <sub>1</sub> - S <sub>16</sub> (%)
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	23,1±13,4	24,7±14,0	0,204	+ 1,59±6,9	+ 6,9
<b>Grupo Placebo</b>	19,1±4,0	19,9±11,9	0,345	- 0,8±4,5	+ 4,1
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,212	0,148		0,582	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; U/L: Unidades por Litro.

### 5.5.2. Parámetros de la función renal

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo control para los parámetros de función renal (Tablas 36, 37, 38, 39), encontrándose todos los parámetros dentro del rango normal saludable al inicio del estudio (Semana 1) y al final del estudio (Semana 16).

#### 5.5.2.1. Urea

En la semana 1, en el grupo experimental, los valores medios fueron de  $31,9 \pm 7,8$  mg/dL para el grupo experimental y de  $35,4 \pm 9,1$  mg/dL para el grupo control. En la semana 16, estos valores fueron de  $30,1 \pm 7,4$  mg/dL para el grupo experimental y de  $33,0 \pm 7,7$  mg/dL para el grupo control.

**Tabla 36.** Comparación de los valores de urea entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

Urea	S <sub>1</sub> (mg/dL)	S <sub>16</sub> (mg/dL)	Valor de p (intragrupo)	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub> (mg/dL)	Delta S <sub>1</sub> - S <sub>16</sub> (%)
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	31,9±7,8	30,1±7,4	0,131	- 1,74±6,5	- 5,45
<b>Grupo Placebo</b>	35,4±9,1	33,0±7,7	0,095	- 2,35±7,6	- 6,7
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,099	0,128		0,725	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; mg/dL: miligramos por decilitro.

#### 5.5.2.2. Creatinina

Los valores medios obtenidos en la semana 1 para el grupo grupo Fiit-ns® fueron  $0,74 \pm 0,15$  mg/dL y  $0,79 \pm 0,18$  mg/dL para el grupo control. En la semana 16, los valores medios para este parámetro fueron  $0,76 \pm 0,16$  mg/dL para el grupo experimental y  $0,74 \pm 0,16$  mg/dL para el grupo control.

**Tabla 37.** Comparación de los valores de creatinina entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

Creatinina	S <sub>1</sub> (mg/dL)	S <sub>16</sub> (mg/dL)	Valor de p (intragrupo)	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub> (mg/dL)	Delta S <sub>1</sub> - S <sub>16</sub> (%)
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	0,74±0,15	0,76±0,16	0,287	+ 0,02±0,09	+ 2,2
<b>Grupo Placebo</b>	0,79±0,18	0,74±0,16	0,048*	- 0,05±0,13	- 6,1
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,245	0,692		0,022*	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; mg/dL: miligramos por decilitro; \*:  $p \leq 0,05$ .

#### 5.5.2.3. Sodio (Na)<sup>+</sup>

Al comienzo del estudio, el valor medio para el grupo experimental fue  $141,7 \pm 1,7$  mmol/L y  $141,2 \pm 1,2$  mmol/L para el grupo control. En la semana 16,

los valores medios fueron  $141,1 \pm 1,7$  mmol/L y  $141,2 \pm 2,1$  mmol/L respectivamente.

**Tabla 38.** Comparación de los valores de sodio entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

<b>Sodio (Na)<sup>+</sup></b>	<b>S<sub>1</sub></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>S<sub>16</sub></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>Valor de p</b> <b>(intragrupo)</b>	<b>Delta S<sub>1-</sub></b> <b>S<sub>16</sub>(mmol/L)</b>	<b>Delta S<sub>1-</sub></b> <b>S<sub>16</sub>(%)</b>
<b>Grupo Fiit-ns<sup>®</sup></b>	141,7±1,7	141,1±1,7	0,103	- 0,59±2,0	- 0,4
<b>Grupo Placebo</b>	141,2±1,2	141,2±2,1	0,935	- 0,03±2,2	- 0,0
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,197	0,877		0,293	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; mmol/L: milimoles por litro.

#### 5.5.2.4. Potasio (K)<sup>+</sup>

Los valores medios obtenidos en la semana 1 para el grupo grupo experimental fueron  $4,3 \pm 0,2$  mmol/L y  $4,3 \pm 0,3$  mmol/L para el grupo control. En la semana 16, los valores medios para este parámetro fueron  $4,3 \pm 0,3$  mmol/L para el grupo experimental y  $4,3 \pm 0,2$  mmol/L para el grupo control.

**Tabla 39.** Comparación de los valores de potasio entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

<b>Potasio (K)<sup>+</sup></b>	<b>S<sub>1</sub></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>S<sub>16</sub></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>Valor de p</b> <b>(intragrupo)</b>	<b>Delta S<sub>1-</sub></b> <b>S<sub>16</sub></b> <b>(mmol/L)</b>	<b>Delta S<sub>1-S16</sub></b> <b>(%)</b>
<b>Grupo Fiit-ns<sup>®</sup></b>	4,3±0,2	4,3±0,3	0,644	+ 0,03±0,3	+ 0,6
<b>Grupo Placebo</b>	4,3±0,3	4,3±0,2	0,612	+ 0,03±0,4	- 0,8
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,990	0,926		0,946	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; mmol/L: milimoles por litro.

### 5.5.3. Valoración de los parámetros metabólicos a lo largo del estudio

#### 5.5.3.1. Fructosamina

El valor medio obtenido para la fructosamina en la semana 1 para grupo experimental fue de  $152,6 \pm 12,9$   $\mu\text{mol/L}$  y para el grupo control de  $151,4 \pm 13,8$   $\mu\text{mol/L}$  (Tabla 40).

Al inicio (semana 1), no hubieron diferencias estadísticamente significativas en la muestra en relación con el nivel de fructosamina entre el grupo experimental y el grupo control ( $p = 0,062$ ). La puntuación media obtenida en la semana 16 para el grupo experimental fue de  $151,4 \pm 13,8$   $\mu\text{mol/L}$  y para el grupo control de  $150,7 \pm 11,5$   $\mu\text{mol/L}$ .

Al final del estudio (semana 16), no hubieron diferencias estadísticamente significativas en relación con el nivel de fructosamina entre el Fiit-ns<sup>®</sup> y el grupo placebo ( $p = 0,414$ ). Existieron diferencias estadísticamente significativas para el nivel fructosamina entre la semana 1 y la semana 16 en el grupo control ( $p = 0,007$ ) aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas entre la semana 1 y la semana 16 en el grupo de Fiit-ns<sup>®</sup> ( $p = 0,196$ ).

La diferencia intergrupo tras 16 semanas fue estadísticamente significativa ( $p = 0,007$ ).

**Tabla 40.** Valores totales de fructosamina.

Fructosamina ( $\mu\text{mol/L}$ )	S <sub>1</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )	S <sub>16</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )	Valor de $p$ (intragrupo)	Delta S <sub>1</sub> - S <sub>16</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )	Delta S <sub>1</sub> - S <sub>16</sub> (%)
<b>Grupo Fiit-ns<sup>®</sup></b>	152,6 $\pm$ 12,9	151,4 $\pm$ 13,8	0,196	- 1,2 $\pm$ 8,0	- 0,8
<b>Grupo Placebo</b>	146,8 $\pm$ 11,6	150,7 $\pm$ 11,5	0,007*	+ 3,9 $\pm$ 8,5	+ 2,7
<b>Valor de <math>p</math> (intergrupo)</b>	0,062	0,414		0,007*	

$\mu\text{mol/L}$ : micromoles por litro; S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; \*:  $p \leq 0,05$ .

### 5.5.3.2. LDH (*Lactato deshidrogenasa*)

El valor medio de este parámetro fue de  $363,9 \pm 182,1$  U/L en la semana 1 para el grupo experimental mientras que para el grupo control fue de  $362,7 \pm 160,0$  U/L.

Al comienzo del estudio (Semana 1), no existieron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio con respecto a la actividad de LDH entre el grupo experimental y el grupo control ( $p = 0,978$ ) (Tabla 41). Para la semana 16 el valor obtenido fue de  $267,1 \pm 46,9$  U/L para el grupo experimental y para el grupo control  $285,7 \pm 64,4$  U/L.

En Semana 16, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio con respecto a la actividad de LDH entre el grupo experimental y el grupo placebo ( $p = 0,092$ ). Entre semana 1 y semana 16 existieron diferencias estadísticamente significativas en el grupo control ( $p = 0,009$ ) con disminución de la actividad de LDH media de  $76,9$  U/L ( $-21,2\%$ ) y en el grupo Fiit-ns<sup>®</sup> también se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la semana 1 y la semana 16 de estudio ( $p = 0,003$ ) con una disminución de la actividad de LDH media de  $96,8$  U/L ( $26,6\%$ ).

**Tabla 41.** Valores totales de LDH

LDH (U/L)	S <sub>1</sub> (U/L)	S <sub>16</sub> (U/L)	Valor de p (intragrupo)	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub> (U/L)	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub> (%)
<b>Grupo Fiit-ns<sup>®</sup></b>	363,9±182,1	267,1±46,9	0,003*	- 96,8±193,0	- 26,6
<b>Grupo Placebo</b>	362,7±160,0	285,7±64,4	0,009*	- 76,9±171,9	- 21,2
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,978	0,092		0,332	

U/L: unidades por litro; S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; \*:  $p \leq 0,05$

### 5.5.3.3. Homocisteína

El valor medio obtenido en semana 1 para el grupo experimental fue de  $11,1 \pm 4,3$   $\mu\text{mol/L}$  y para el grupo control de  $11,9 \pm 4,3$   $\mu\text{mol/L}$  (Tabla 42). Al inicio del estudio no existieron diferencias significativas en la población de estudio en relación con el nivel de homocisteína entre el grupo Fiit-ns<sup>®</sup> y el grupo control ( $p = 0,485$ ).

En la semana 16 el valor medio obtenido para el grupo experimental fue de  $9,8 \pm 3,5$   $\mu\text{mol/L}$  y para el grupo control de  $11,2 \pm 4,7$   $\mu\text{mol/L}$ . Al final del estudio, en la semana 16, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio en relación con el nivel de homocisteína entre el grupo experimental y el grupo placebo ( $p = 0,165$ ).

Entre semana 1 y semana 16 no hubieron diferencias estadísticamente significativas en el grupo placebo ( $p = 0,466$ ) en relación con el nivel de homocisteína y para el grupo Fiit-ns<sup>®</sup> tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la semana 1 y semana 16 de estudio ( $p = 0,072$ ).

**Tabla 42.** Valores totales de homocisteína

Homocisteína ( $\mu\text{mol/L}$ )	S <sub>1</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )	S <sub>16</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )	Valor de <i>p</i> (intragrupo)	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )	Delta S <sub>1</sub> - S <sub>16</sub> (%)
<b>Grupo Fiit-ns<sup>®</sup></b>	11,1 $\pm$ 4,3	9,8 $\pm$ 3,5	0,072	- 1,4 $\pm$ 4,3	- 12,5
<b>Grupo Placebo</b>	11,9 $\pm$ 4,3	11,2 $\pm$ 4,7	0,466	- 0,7 $\pm$ 5,2	- 5,8
<b>Valor de <i>p</i> (intergrupo)</b>	0,485	0,165		0,554	

$\mu\text{mol/L}$ : micromoles por litro; S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16.

### 5.5.3.4. Otros parámetros bioquímicos

En las siguientes variables (glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos) de control de seguridad de los parámetros bioquímicos de los participantes no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, tanto para el grupo experimental como para el grupo control a lo

largo del estudio (Tabla 43). Como ejemplo, citar el HDL, cuyas cifras son iguales en placebo y experimental tras la suplementación después de 16 semanas

**Tabla 43.** Diferencias entre grupo Fiit-ns<sup>®</sup> y grupo placebo a lo largo del estudio en glucosa, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos.

Variable	Delta	P	Delta	P	Delta	P
	S.1-S.16 Fiit-ns <sup>®</sup>		S.1-S.16 Placebo		Fiit-ns <sup>®</sup> - Placebo	
Glucosa(mg/dL)	-0,92(1,26)	0,4688	-2,11(1,19)	0,0800	+1,20(1,73)	0,4910
Colesterol(mg/dL)	-0,36(2,97)	0,9033	-0,12(2,80)	0,9656	-0,24(4,08)	0,9533
HDL (mg/dL)	+0,44(1,31)	0,7370	+0,45(1,24)	0,7159	-0,01(1,83)	0,9943
LDL(mg/dL)	-3,65(2,90)	0,2117	-3,50(2,78)	0,2123	+0,16(4,02)	0,9687
Triglicéridos(mg/dL)	-0,57(5,00)	0,9097	-0,76(4,72)	0,8734	+0,19(6,92)	0,9787

Mg/dL: miligramos por decilitro; S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16.

#### 5.5.4. Valoración de las variables de control

##### 5.5.4.1. Variación de la actividad física (IPAQ)

###### Nivel de actividad física al inicio del estudio

Al comienzo del estudio, todos los participantes declararon no practicar ningún tipo de actividad física ó menos de una hora por semana. La puntuación media obtenida en la semana 1 para el grupo experimental fue de 5025 ± 4813 MET-minutos/semana y para el grupo control de 5792 ± 5011 MET-minutos/semana.

Al inicio (semana 1), no hubieron diferencias estadísticamente significativas en la muestra con respecto a la puntuación total de IPAQ entre Fiit-ns<sup>®</sup> y el grupo control (p = 0,463). En la semana 16, el valor medio obtenido fue de 6515 ± 6401 MET-minutos/semana para grupo Fiit-ns<sup>®</sup> y para el grupo control fue de 7089 ± 7135 MET-minutos/semana (Tabla 44). Al final del estudio (semana 16), no

hubieron diferencias estadísticamente significativas en la muestra con respecto a la puntuación total de IPAQ entre Fiit-ns® y el grupo control ( $p = 0,324$ ).

Sobre el análisis intragrupo, no hubieron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total de IPAQ entre semana 1 y semana 16 en el grupo control ( $p = 0,115$ ) mientras que sí hubieron diferencias estadísticamente significativas entre la semana 1 y la semana 16 en el grupo de Fiit-ns® ( $p = 0,028$ ) con una diferencia en la puntuación de 1491 MET-minutos/semana (29,7%).

**Tabla 44.** Puntuación Total IPAQ

IPAQ punt. total	S <sub>1</sub>	S <sub>16</sub>	Valor de <i>p</i> (intragrupo)	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub>	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub> (%)
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	5025±4813	6515±6401	0,028*	+ 1491±4315	+29,7
<b>Grupo Placebo</b>	5792±5011	7089±7135	0,115	+ 1297±6410	+22,4
<b>Valor de <i>p</i> (intergrupo)</b>	0,463	0,324		0,463	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; \*:  $p \leq 0,05$ .

#### Puntuaciones para los 3 niveles de intensidad (IPAQ)

##### Puntuación IPAQ intensidad baja (MET-min/semana).

La puntuación media obtenida en la semana 1 para el grupo experimental fue de  $1563 \pm 1903$  MET-min/semana y para el grupo control de  $1064 \pm 1304$  MET-min/semana (Tabla 45). El valor medio obtenido para el grupo experimental en la semana 16 fue de  $2370 \pm 2941$  y en el grupo control de  $2817 \pm 3669$ .

Se observan diferencias estadísticamente significativas intragrupo, tanto para el grupo control como para el grupo Fiit-ns®.

Tabla 45. Puntuación IPAQ para intensidad baja.

IPAQ punt. andar	S <sub>1</sub>	S <sub>16</sub>	Valor de p (intragrupo)	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub>	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub> (%)
<b>Grupo Fiit-ns<sup>®</sup></b>	1563±1903	2370±2941	0,014*	+ 808±2015	+ 51,7
<b>Grupo Placebo</b>	1064±1304	2817±3669	0,001*	+ 1753±3190	+ 164,8
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,106	0,265		0,063	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; \*: p≤0,05.

Puntuación IPAQ para intensidad moderada (MET-min/semana).

La puntuación media obtenida en la semana 1 para el grupo experimental fue de 2269 ± 2705 MET-min/semana y para el grupo control de 3817 ± 3968 MET-min/semana (Tabla 46). El valor medio obtenido para el grupo experimental en semana 16 fue de 2734 ± 3289 y en el grupo control de 3368 ± 3133. Existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la semana 1 (p = 0,026).

Tabla 46. Puntuación IPAQ para intensidad moderada

IPAQ puntuación moderada	S <sub>1</sub>	S <sub>16</sub>	Valor de p (intragrupo)	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub>	Delta S <sub>1</sub> -S <sub>16</sub> (%)
<b>Grupo Fiit-ns<sup>®</sup></b>	2269±2705	2734±3289	0,221	+ 465±3424	+ 20,5
<b>Grupo Placebo</b>	3817±3968	3368±3133	0,265	- 449±4118	- 11,8
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,026*	0,179		0,164	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; \*: p≤0,05.

IPAQ puntuación para intensidad vigorosa (MET-min/semana).

La puntuación media obtenida en la semana 1 para el grupo experimental fue de  $1193 \pm 1872$  MET-min/semana y para el grupo control de  $912 \pm 1646$  MET-min/semana (Tabla 47). El valor medio obtenido para el grupo experimental en la semana 16 fue de  $1411 \pm 2117$  MET-min/semana y en el grupo control de  $904 \pm 2762$  MET-min/semana.

**Tabla 47.** Puntuación IPAQ para intensidad vigorosa

<b>IPAQ puntuación vigorosa)</b>	<b>S<sub>1</sub></b>	<b>S<sub>16</sub></b>	<b>Valor de p (intragrupo)</b>	<b>Delta S<sub>1</sub>- S<sub>16</sub></b>	<b>Delta S<sub>1</sub>-S<sub>16</sub> (%)</b>
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	1193±1872	1411±2117	0,230	+ 218±1673	+ 18,3
<b>Grupo Placebo</b>	912±1646	904±2762	0,490	- 8±1815	- 0,9
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,279	0,216		0,300	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16.

#### 5.5.4.2. Variación en los pasos diarios (podómetro)

Al comienzo (semana 1) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio con respecto a la media de pasos diarios entre el grupo experimental y el grupo placebo ( $p = 0,028$ ) (Tabla 48).

Al final del estudio (semana 16), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio en relación a la media de pasos diarios entre el grupo experimental y el grupo placebo ( $p = 0,331$ ). Entre la semana 1 y la semana 16 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo placebo ( $p = 0,135$ ) mientras que en el grupo experimental se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas con un incremento de la media de pasos de 678 pasos/día (8,3%). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas tras 16 semanas intergrupo ( $p = 0,014$ ).

**Tabla 48.** Comparación de pasos diarios entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

<b>Pasos diarios (pasos)</b>	<b>S<sub>1</sub> pasos/día</b>	<b>S<sub>16</sub> pasos/día</b>	<b>Valor de p (intragrupo)</b>	<b>Delta S<sub>1</sub>-S<sub>16</sub> (pasos/día)</b>	<b>Delta S<sub>1</sub>-S<sub>16</sub> (%)</b>
<b>Grupo Fiit-ns<sup>®</sup></b>	8169±2797	7491±2964	0,019*	-678±1777	- 8,3
<b>Grupo Placebo</b>	6770±2239	7186±2679	0,135	+ 416±2162	+ 6,1
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,028*	0,331		0,014*	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; \*: p≤0,05.

#### 5.5.4.3. Frecuencia cardíaca

El valor medio obtenido en la semana 1 para el grupo experimental fue 71,3 ± 11,2 pulsaciones minuto (pm) y para el grupo control 71,8 ± 10,2 p.m (Tabla 49). Para el grupo experimental en la semana 16 el valor obtenido fue 70,4 ± 16,4 p.m y para el grupo control 72,0 ± 8,6 p.m No hubieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo placebo para la frecuencia cardíaca en reposo tanto al inicio del estudio (Semana 1) como al final del estudio (Semana 16).

**Tabla 49.** Comparación de la frecuencia cardiaca entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

<b>Pulso (p.m)</b>	<b>S<sub>1</sub> p.m</b>	<b>S<sub>16</sub> p.m</b>	<b>Valor de p intragrupo</b>	<b>Delta S<sub>1</sub>-S<sub>16</sub> p.m</b>	<b>Delta S<sub>1</sub>-S<sub>16</sub> (%)</b>
<b>Grupo Fiit-ns<sup>®</sup></b>	71,3±11,2	70,4±16,4	0,737	- 0,83±13,1	- 1,2
<b>Grupo Placebo</b>	71,8±10,2	72,0±8,6	0,875	+ 0,25±7,2	+ 0,3
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,862	0,683		0,735	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; p.m: pulsaciones minuto

#### 5.5.4.4. Ingesta de calorías recomendada y declarada al inicio del estudio

La ingesta media de calorías recomendadas fue de  $2085 \pm 317$  kcal, con un rango de valores comprendidos entre 1578 y 2677 kcal (Tabla 50). En el grupo experimental, la media fue de  $2096 \pm 360$  kcal y en el grupo control  $2074 \pm 273$  kcal.

No hubo diferencias significativas en la muestra al comienzo del estudio, entre el grupo control y el grupo experimental en relación a la ingesta de calorías recomendadas con un valor de  $p = 0,770$ .

**Tabla 50.** Comparación de la ingesta de calorías recomendada entre grupo control y grupo experimental al inicio del estudio.

<b>Ingesta recomendada (kcal)</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DE±</b>	<b>Mín</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máx</b>
<b>Total</b>	72	2085	317	1578	2059	2677
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	35	2096	360	1578	2131	2677
<b>Grupo placebo</b>	37	2074	273	1655	2038	2579
<b>Valor de p</b>				0,770		

Kcal: kilocalorías; DE±: Desviación estándar; Mín; Mínimo; Máx: Máximo.

Con respecto al consumo declarado de calorías, la media total de kcal de los participantes fue de  $1861 \pm 469$  kcal (Tabla 51). En el grupo experimental la media fue  $1933 \pm 463$  kcal y en el grupo control fue  $1789 \pm 471$  kcal. No existen diferencias estadísticamente significativas al comienzo del estudio, entre el grupo experimental y el grupo control, con respecto al consumo declarado de ingesta de calorías con una  $p = 0,207$ .

**Tabla 51.** Comparación del consumo declarado entre grupo control y grupo experimental al inicio del estudio.

<b>Consumo declarado de calorías (kcal)</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DE±</b>	<b>Mín</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máx</b>
<b>TOTAL</b>	72	1861	469	960	1769	3107
<b>Grupo Fiit-ns®</b>	35	1933	463	960	1817	2915
<b>Grupo Placebo</b>	37	1789	471	1019	1692	3107
<b>Valor de p</b>		0,207				

Kcal: kilocalorías; DE±: Desviación estándar; Mín: Mínimo; Máx: Máximo.

#### 5.5.4.5. Ingesta dietética recomendada e ingesta dietética informada

En la Tabla 52 se muestran los resultados obtenidos acerca de la ingesta recomendada a lo largo del estudio. El valor medio de kcal recomendadas en la semana 1 en el grupo experimental fue de  $2096 \pm 360$  kcal y en el grupo control fue de  $2074 \pm 273$  kcal. En la semana 1 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio con respecto a la ingesta recomendada entre el grupo experimental y el grupo placebo ( $p = 0,770$ ).

El valor medio obtenido de recomendaciones de ingesta en la semana 16 en el grupo experimental fue de  $2053 \pm 358$  kcal y en el grupo control fue de  $2082 \pm 280$  kcal. Al final del estudio en la semana 16, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio en relación a la ingesta recomendada entre el grupo experimental y el grupo placebo ( $p = 0,707$ ).

Entre semana 1 y semana 16 tampoco se encontraron diferencias significativas entre el grupo control ( $p = 0,487$ ) y el grupo experimental con respecto a la ingesta recomendada durante el estudio ( $p = 0,165$ ).

**Tabla 52.** Comparación de la ingesta recomendada entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

<b>Recomendaciones de ingesta (kcal)</b>	<b>de S<sub>1</sub> (kcal)</b>	<b>S<sub>16</sub> (kcal)</b>	<b>Valor de p (intragrupo)</b>
<b>Grupo Fiit-ns<sup>®</sup></b>	2096±360	2053±358	0,165
<b>Grupo Placebo</b>	2074±273	2082±280	0,487
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,770	0,707	

S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16.

Los datos relacionados con la ingesta informada a lo largo del estudio se muestran en la Tabla 53. En semana 1 no hubieron diferencias estadísticamente significativas en la población de estudio con respecto a la ingesta informada entre el grupo control y el grupo experimental ( $p = 0,207$ ). Al finalizar el estudio, no existieron diferencias estadísticamente significativas en la población con respecto a la ingesta entre el grupo control y el grupo experimental ( $p = 0,687$ ). Se evidencian diferencias estadísticamente significativas para la toma del suplemento entre la semana 1 y semana 16 en el grupo control ( $p = 0,041$ ) aunque no existió diferencia entre semana la 1 y semana 16 en el grupo experimental ( $p = 0,280$ ).

**Tabla 53.** Comparación de la ingesta informada entre grupo control y grupo experimental a lo largo del estudio.

<b>Informe de Ingesta (kcal)</b>	<b>S<sub>1</sub> (kcal)</b>	<b>S<sub>16</sub> (kcal)</b>	<b>Valor de p (intragrupo)</b>
<b>Grupo Fiit-ns<sup>®</sup></b>	1933±463	1855±392	0,280
<b>Grupo Placebo</b>	1789±471	1899±502	0,041*
<b>Valor de p (intergrupo)</b>	0,207	0,687	

Kcal: kilocalorías; S<sub>1</sub>: Semana 1; S<sub>16</sub>: Semana 16; \*:  $p \leq 0,05$ .

Al comparar ingesta recomendada e ingesta informada al comienzo del estudio (semana 1) la ingesta del grupo experimental fue un 7,8% inferior a la recomendación mientras que en el grupo control un 13,7% menor; sin embargo, al finalizar el estudio (semana 16) la ingesta informada por el grupo control fue un 8,8% inferior a la recomendada, que es menos del 10% de diferencia y por lo tanto aceptable. La ingesta en el grupo experimental, al final del estudio, fue un 9,6% menor a la ingesta recomendada, lo cual sigue siendo una diferencia aceptable.

#### **Eventos adversos**

No se registraron eventos adversos secundarios asociados a la suplementación de Fiit-ns® durante el curso del estudio.



## **VI - DISCUSIÓN**



## VI - DISCUSIÓN

### 5.1. Discusión de la metodología empleada.

El objetivo del presente estudio fue analizar los efectos de un suplemento alimenticio natural compuesto de polifenoles, cafeína y vitamina B<sub>3</sub> (Fiit-ns®, Fytexia, Montpellier, Francia), sobre la composición corporal, marcadores bioquímicos, la calidad de vida y del sueño, así como en el estado del ánimo en personas con sobrepeso y obesidad grado I. En base a esto, se pudo comprobar como el suplemento influyó de manera beneficiosa en la composición corporal de los sujetos del grupo experimental obteniendo cambios significativos para la reducción del peso corporal, masa grasa corporal, masa grasa del mediotorso así como en la obesidad central. En relación a la calidad de vida de los participantes se obtuvo un efecto positivo pre-post en el grupo sujeto al consumo del producto ya que experimentó un aumento de la puntuación total en el cuestionario SF-36 en 4,3 puntos, destacando resultados estadísticamente significativos en las escalas de función física (5 puntos), salud general (5,3 puntos), vitalidad (4,9 puntos) y salud mental (3,7 puntos). Así, se pudo comprobar como el suplemento no afectó en la calidad de sueño y estado del ánimo de los sujetos ya que no se obtuvieron cambios significativos en los diferentes cuestionarios. También se pudo comprobar la seguridad del suplemento, ya que los diferentes marcadores bioquímicos analizados se mantuvieron dentro de los parámetros de normalidad tras 16 semanas en la población de estudio.

A continuación, pasamos a describir las variables principales del presente estudio.

### 5.1.1. Composición corporal

La pérdida de peso en el grupo experimental fue de 1,3 kg tras 16 semanas de suplementación, obteniendo un valor positivo que no se obtuvo en el grupo control, un valor por encima que el obtenido por Chen, Liu, Chiu y Hsu (2016), tras 12 semanas de suplementación con té verde en sujetos obesos donde la reducción de peso fue de 1,1 kg, en el cual el grupo experimental recibió una dosis de EGCG mayor que el grupo control demostrando una relación dosis-dependiente para pérdida de peso. El efecto del suplemento en el cambio de peso corporal en el presente estudio concuerda con el resultado de un meta-análisis de 11 ensayos, que mostró una media de 1,51 kg de pérdida de peso corporal entre los participantes (Hursel, Viechtbauer y Westerterp-Plantenga, 2009), por lo que el producto actuaría como un suplemento óptimo para la reducción del peso corporal tras 16 semanas.

El efecto positivo sobre el peso corporal y la composición corporal, parece aplicable al mecanismo de acción del extracto de té verde, presente en el producto investigado, atribuyéndole un aumento en la termogénesis y la oxidación de las grasas (Dulloo, Duret, Rohrer, Girardier, Mensi, Fathi et al., 1999; Boschmann y Thielecke, 2007). Esta se realiza por el compuesto de la cafeína del té mejorando la actividad del sistema nervioso simpático y regulando el apetito (Belza, Frandsen y Kondrup, 2007), disminuyendo la absorción de nutrientes y enzimas involucradas en el metabolismo de los lípidos hepáticos. Los datos del presente estudio contrastan con el estudio de Chacko, Thambi, Kuttan y Nishigaki (2010) y Kim y Kim (2013), donde no se pudieron demostrar estos resultados, así, la ingesta de 900 mg al día del suplemento del presente estudio con polifenoles y cafeína, puede actuar positivamente en la composición corporal.

En el presente estudio, la ingesta pre-post recomendada y la declarada por los participantes en el grupo experimental coincidió, consumiendo las mismas kcal que las que declaraban, en cambio, en el grupo control no hubo este efecto ya que consumían menos kcal de las recomendadas. Esto es significativo ya que es importante resaltar que la pérdida de peso no se debió por tanto, a una reducción de las kcal consumidas en el grupo experimental.

Varios autores ya han descrito una disminución del peso corporal correlacionada con el consumo de polifenoles, sin embargo, esta observación se ha hecho generalmente con extractos ricos en polifenoles de una sola fuente botánica (Flechtner-Mors, Biesalski, Jenkinson, Adler y Ditschuneit, 2004; Baladia, Basulto, Manera, Martínez y Calbet, 2014) o se basaron en datos de estudios epidemiológicos sobre dietas ricas en frutas y hortalizas frescas (Konstantinidou, Ruiz y Ordovas, 2014; Ros, Martínez-Gonzalez, Estruch, Salas-Salvado, Fito et al., 2014; Tresserra-Rimbau, Rimm, Medina-Rejon, Martínez-Gonzalez, Lopez-Sabater, Covas et al., 2014). Nunca se han observado a partir de un extracto seco con combinación de polifenoles diseñado metodológicamente como Fiit-ns®.

En el presente estudio, hubo un efecto positivo de la reducción global del peso corporal del 1,6% en el grupo experimental, en cambio, en el grupo control, no se produjo este efecto ya que la pérdida de peso corporal media fue del 0,3%. Este resultado alentador resalta los beneficios de los polifenoles del té verde, a través de la inhibición de la lipasa y la termogénesis (Chantre y Lairon, 2002), y conjuntamente mejorado con la incorporación adicional de cafeína, un potente termogénico. En el estudio de Hursel et al. (2011), realizaron un metanálisis que eludió la importancia de combinar la cafeína y las catequinas de polifenoles para estimular una respuesta termogénica que acompañaba a un aumento de la oxidación de las grasas. Al considerar los mecanismos mutuos y únicos a través de los cuales estos compuestos bioactivos promueven la termogénesis, es razonable sugerir que cada ingrediente dentro del producto experimental contribuyó a las respuestas antropométricas obtenidas, por lo cual, la combinación de los compuestos intervinientes en el producto tras 16 semanas son válidos para un aumento de la termogénesis y una aceleración de la pérdida de peso en sujetos con sobrepeso y obesidad.

A pesar del contenido del producto en cafeína, este no afectó a la frecuencia cardíaca ni a la calidad del sueño en los sujetos ya que no se encontró ningún efecto significativo. En otros estudios, como en el estudio de Dallas, Gerbi, Elbez, Caillard, Zamaria y Cloarec (2014), la frecuencia cardíaca se vio ligeramente aumentada dentro de la normalidad, en donde los sujetos que tomaron un suplemento de polifenoles con cafeína la frecuencia cardíaca aumentó el 3,32%. En el estudio de Chen et al. (2016), al inicio del estudio, los sujetos que

fueron suplementados con un producto que contenía menos del 1,05 mg de la dosis diaria de cafeína, presentaron un aumento de la frecuencia cardiaca tras la intervención. En el presente estudio, a pesar de contener 45 mg de cafeína en la dosis diaria (procedente del extracto de semilla de guaraná) se deduce que esta no condujo a ningún tipo de alteración en la frecuencia cardiaca ni en la calidad del sueño tras el consumo de 16 semanas en sujetos con sobrepeso y obesidad.

La cuantificación del porcentaje de masa grasa se obtuvo mediante DXA, siendo de entre los métodos de evaluación, la técnica principal de la composición corporal y considerada “gold standard” ya que el cálculo de error es muy pequeño. Así, en el presente estudio se resaltaron las propiedades antiobesogénicas de los polifenoles del té verde ya que se obtuvo un efecto positivo sobre la reducción de la masa grasa del tronco de 1,0 kg de media, es decir, del 6,4% en el grupo experimental y en el control no se evidenció ninguna variación. Estos resultados pueden deberse a la inhibición de la absorción de ácidos grasos en el organismo, por lo que el suplemento del presente estudio, puede ser considerado una estrategia eficaz para reducir el peso en sujetos con sobrepeso y obesidad. Esto mismo, se demostró en el estudio de Xu, Zhang, Wu, Dai, Xu y Zhou (2015).

Varios estudios en modelos de roedores han demostrado que el extracto de té verde evita el aumento de peso y la ganancia de grasa corporal (Ikeda, Hamamoto, Uzu, Imaizumi, Nagao, Yanagita et al., 2005; Jurgens, Whelan, Killian, Doucette, Kirk y Foy, 2012). Al mismo tiempo, un efecto sinérgico complementario parece actuar dentro del producto del presente estudio, gracias a los polifenoles presentes en el *citrus paradisi*. De hecho, los autores de una revisión sobre los polifenoles y la obesidad sugirieron que los polifenoles podrían interferir positivamente en varios niveles sobre la obesidad, incluyendo el aumento de la lipólisis y el gasto energético estimulado (Lee, Robson, Yu, Shirodaria y Cunnington, 2009), un mecanismo de quema de grasa ya descrito para un extracto de *citrus paradisi* rico en flavanonas (Dallas et al., 2014), quedando demostrado que la combinación de *citrus paradisi* junto con la cafeína hacen de este producto un eficaz compuesto para actuar contra el sobrepeso y obesidad.

Los autores de otra intervención clínica reportaron una pérdida

significativa de peso de 4,2%, 3,4% y 6,6% respectivamente de la circunferencia de cintura y cadera y la proporción de grasa abdominal (Dallas et al., 2014). Estos valores antropométricos son parecidos a los reportados en otro estudio donde los voluntarios perdieron más de 6 kg, redujeron 2 y 3 cm, respectivamente, en la circunferencia de cintura y cadera y redujeron su proporción de grasa abdominal en más del 7% (Cases et al., 2015). En otros artículos, también han relacionado una disminución en el peso corporal con el consumo aislado de pomelo (Chudnovskiy, Thompson, Tharp, Hellerstein, Napoli y Stahl, 2014; Titta, Trenei y Sendardo, 2010). Aunque la mayoría de las intervenciones fueron estudios preclínicos, una investigación clínica (Fujioka, Greenway, Sheard y Ying, 2006) realizada con 91 adultos obesos demostró claramente que el consumo de *citrus paradisi*, que contiene naringina, es capaz de inducir una pérdida de peso significativamente mayor (1,6 kg) que el placebo después de 12 semanas de suplementación.

En el presente estudio, los sujetos de ambos grupos del estudio, llevaron consigo un podómetro, que es un dispositivo tecnológico que puede ayudar a controlar el número de pasos diarios de los sujetos, útil para comprobar que los sujetos no pierden peso por un aumento en el número de pasos. En este caso, el grupo experimental redujo el número de pasos diarios con una diferencia estadísticamente significativa pre-post del 8,3% y el grupo control aumentó los pasos diarios un 6,1%. Esta posible reducción de los pasos diarios en el grupo experimental resulta positiva, ya que los sujetos que consumieron el suplemento no se puede decir que redujeran peso corporal por un aumento de la actividad física. No obstante, no se sabe con exactitud si los sujetos hicieron un buen uso del podómetro. Correlacionado con esto, en el cuestionario de actividad física (IPAQ), en cambio, hubo un efecto positivo en la categoría de andar en el grupo experimental, con un aumento de la actividad. Esto podría ser debido a los compuestos del suplemento, entre ellos, el contenido en cafeína, estimulando a los sujetos a mantenerse activos.

En lo que concierne a la variación del ICO, medido como la relación cintura-altura, es empleado como medición de la obesidad central y un predictor de enfermedades cardiovasculares y diabetes y riesgos asociados, se obtuvo un efecto pre-post con una reducción de 0,007 puntos (1,2%) en los sujetos que

consumieron el producto, en cambio, en el grupo control, no sólo no redujeron la obesidad central si no que aumentaron el 0,5%. También se obtuvo un efecto positivo pre-post intergrupo ( $p = 0,008$ ), por esto, quedan patentes los beneficios del suplemento del presente estudio, actuando en la reducción de la obesidad abdominal. Los posibles mecanismos de este efecto son atribuibles a los efectos del EGCG, que ha demostrado aumentar la oxidación de las grasas a través de la COMT, una enzima implicada en la degradación de la norepinefrina (Borchardt y Huber, 1975; Klaus, Pultz, Thone-Reineke y Wolfram, 2005), y mediante la regulación del metabolismo de los lípidos relacionados con los genes y la expresión del factor de transcripción (An, Zhao y Zhao, 2013; Huang, Zhang, Zhou, Zhang, Xie, Zhang et al., 2013). En base a la bibliografía consultada todas las mediciones se realizaron en base a la cintura-cadera o perímetro abdominal, no encontrándose artículos donde se emplee el ICO con sujetos sometidos a suplementación de polifenoles en edad adulta con sobrepeso y obesidad.

### 5.1.2. Calidad de vida

La disminución de la grasa corporal en personas con sobrepeso, influye en el bienestar físico y mejora de la calidad de vida, la cual puede ser medida con algunos instrumentos como es el cuestionario de salud SF-36, que mide las dimensiones de función física, rol físico, dolor corporal, percepción general de salud, vitalidad (energía y fatiga), función social, función emocional y bienestar emocional.

Algunos estudios han reportado mejorías significativas en algunas dimensiones del cuestionario como en el dolor físico, el funcionamiento físico y la vitalidad en sujetos obesos tras suplementación con polifenoles (Jensen, Dunn, Youngman y Sesaki, 2004; Cases et al., 2015). En el presente estudio se obtuvo un efecto positivo pre-post en la puntuación total del cuestionario SF-36 de calidad de vida entre el grupo control y experimental ( $p = 0,022$ ) y dentro del grupo experimental ( $p = 0,001$ ), aumentando la puntuación en la mejora de la calidad de vida en 4,3 puntos en el grupo experimental, no ocurriendo este efecto en el grupo control, por lo tanto, los efectos beneficiosos de la suplementación con el producto del presente estudio sobre la composición corporal podrían afectar positivamente a los distintos parámetros evaluados del cuestionario SF-36, mejorando el

autoconcepto de percepción de la salud.

Aunque una mejora de la percepción de la calidad de vida podría estar detrás de este impacto del producto sobre la composición corporal, otros mecanismos de acción podrían explicar la mejora global en la puntuación del cuestionario SF-36. Recientemente, varios autores demostraron la capacidad de los compuestos polifenólicos para mejorar la función endotelial en pacientes con enfermedad cardiovascular así como en individuos sanos (Vita, 2005). En particular, tanto el consumo de té verde como de uva, ya sea a corto o largo plazo, se ha asociado con una mejoría de la función endotelial en los ensayos clínicos, evaluados mediante mejoras en la dilatación mediada por flujo (Li, et al., 2014). Los mecanismos principales propuestos por los cuales los flavonoides mediarían en la mejora de la dilatación es su capacidad para modular la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) en el endotelio mediante la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y la inhibición de la biomolécula Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato (NADPH), llevando conjuntamente a una relajación dependiente del endotelio (Grassi, Ferri, Desideri, Di Giosia, Cheli, Del Pinto et al., 2013), por lo cual, los efectos beneficiosos de los polifenoles sobre la dilatación pueden repercutir positivamente sobre el bienestar, evaluado mediante el cuestionario SF-36. De hecho, varios autores mostraron correlaciones inversas entre la función endotelial y los estados de ánimo negativos, como la depresión (Cooper, Bandelow y Nevill, 2011), la ansiedad (Narita, Kaneko, Miyoshi, Nagumo, Kuzumaki, Nakajima et al., 2006), la hostilidad, la ira y la fatiga (Cooper et al., 2011). Por lo tanto, la mejoría en la dilatación puede conducir a un aumento del flujo sanguíneo cerebral, estando involucrado en la regulación de la emoción y el cambio en el estado de ánimo (Cooper, Bandelow, Nute, Morris y Nevill, 2012). En el presente estudio, el estado de ánimo evaluado mediante el cuestionario POMS, no obtuvo un efecto positivo pre-post, ya que no hubieron cambios estadísticamente significativos, aún así, resulta importante señalar que se produjo una reducción en los estados de ánimo negativos como en la tensión, ansiedad, confusión y fatiga, por lo que el producto de este estudio puede actuar mejorando el bienestar en los sujetos con sobrepeso y obesidad tras 16 semanas.

Si se desglosan cada uno de los apartados del cuestionario SF-36 se encuentra un efecto positivo pre-post en el grupo experimental en la escala de

función física (5,5%), en la escala de salud general (7,2%) y en la escala de vitalidad (7,8%), por esto, la ingesta del suplemento de este estudio, tras 16 semanas puede actuar de forma positiva en los estados físicos de los sujetos.

Indagando en estos resultados, en la escala de salud general hubo un efecto positivo pre-post en el grupo experimental ( $p = 0,010$ ) con un aumento en 5,3 puntos y una diferencia intergrupo ( $p = 0,029$ ), no evidenciándose cambios para el grupo control; en la puntuación de función física también se encontró un efecto positivo pre-post de 5 puntos e intragrupo para grupo experimental ( $p = 0,006$ ) e intergrupo ( $p = 0,005$ ) y en la escala de vitalidad ( $p = 0,006$ ) con un aumento tras finalizar la intervención de 4,9 puntos y diferencias estadísticas significativas intergrupo ( $p = 0,040$ ), en cambio, en el grupo control no se presentaron estos cambios. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el estudio de O'Connor, Carvalho, Freese y Cureton (2013), donde la dimensión de función física aumentó en los sujetos del grupo experimental en 1,2 puntos tras 45 días en la que consumieron una bebida rica en polifenoles de la uva. Conforme la puntuación esté más cerca de 100 mejor se encuentra el sujeto, por lo que una suplementación tras 16 semanas con el suplemento del presente estudio producen una mejora en la función física para llevar a cabo actividades física adecuadas a su salud.

En el estudio de Williams, Baines, Berthon y Wood (2017), se suplementó a los sujetos con sobrepeso y obesidad con un concentrado de frutas y verduras y tras 8 semanas no hubieron cambios significativos en la calidad de vida ni en el grupo suplementado ni placebo en los componentes físico y mental, no afectando el suplemento en la mejora o perjuicio de las diferentes escalas del cuestionario SF-36. En el estudio de Romain, Alcaraz, Chung y Cases (2017), se realizó un ensayo con un grupo de sujetos con sobrepeso y obesidad grado I que fueron suplementados con HolisFiit®, un extracto a base de polifenoles de uva y hierba mate durante 16 semanas, las puntuaciones medias obtenidas en el cuestionario fueron altas (por encima de 85 puntos sobre 100). En el presente estudio, se han reportado beneficios y una mejora de la calidad de vida mediante la evaluación del cuestionario SF-36, al igual que en numerosos estudios en los cuales han seguido una dieta rica en polifenoles, como los resultados de un estudio de cohorte que mostraron que los participantes con las puntuaciones más altas de la

dieta basal tenían puntuaciones más altas en diferentes escalas del cuestionario SF-36 cinco años después, incluyendo la función física, la salud general y la vitalidad. Por lo tanto, una mayor calidad de la dieta se asocia prospectivamente con una mejor calidad de vida y capacidad funcional (Gopinath, Russell, Flood, Burlutsky y Mitchell, 2014). Otro estudio de cohorte demostró que la adherencia basal a un patrón dietético occidental estaba inversamente asociada con la autopercepción de la calidad de vida después de 4 años de seguimiento, mientras que la adherencia basal a un patrón dietético mediterráneo se asoció positivamente con las puntuaciones de calidad de vida cuatro años más tarde (Ruano, Henriquez, Martinez-Gonzalez, Bes-Rastrollo, Ruiz-Canela y Sanchez-Villegas, 2013). Además, en un estudio transversal basado en la población, se ha demostrado que el aumento de la ingesta diaria de frutas y hortalizas en dos porciones se asocia con una probabilidad 11% mayor de una mejor salud funcional, por lo cual, una suplementación con los compuestos del presente suplemento alimentario natural puede asociarse con un mejor autoconcepto de la salud física funcional dentro de la población con sobrepeso y obesidad.

### **5.1.3. Marcadores bioquímicos**

#### *5.1.3.1. Parámetros de la función del hígado*

Las actividades de alanina transaminasa sérica (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) son importantes indicadores del daño oxidativo en tejidos hepáticos (Zhong y Lemasters, 2004; Cetinkunar, Tokgoz, Bilgin, Erdem, Aktimur, Can et al., 2015). En el estudio de Tao, Shen, Ai y Han (2016), se demostró que la regulación positiva de la actividad de ALT y AST después de la lesión de isquemia fue atenuada por un pretratamiento con polifenoles del té en ratones. En el presente estudio, los voluntarios no tuvieron ningún tipo de trastorno hepático a lo largo del estudio tal y como se monitorizó con los resultados de los diferentes parámetros analizados.

En cuanto a los resultados del marcador ALT, en el presente estudio los valores bioquímicos se mantuvieron dentro de la normalidad en ambos grupos, por lo cual, una suplementación de 16 semanas con Fiit-ns® no produjo daños hepáticos por la posible hepatotoxicidad del té verde. Esta hepatotoxicidad queda

demostrada en varios artículos (Galati, Lin, Sultan y O'Brien, 2006; Bonkovsky, 2006; Federico, Tiso y Loguercio, 2007; Mazzanti, Menniti Ippolito, Moro, Cassetti, Raschetti, Santuccio et al., 2009). Nuestros datos concuerdan con el estudio de Chen et al. (2016) con sujetos obesos que fueron suplementados con té verde sin cafeína, los resultados aumentaron tras 12 semanas dentro de los valores de normalidad. En otro estudio de Hsu, Tsai, Kao, Hwang, Tseng y Chou (2008) que se llevó a cabo en mujeres con obesidad las cuales debieron tomar una cápsula de polifenoles de té verde, los resultados obtenidos disminuyeron manteniéndose dentro del rango de valores normales. En el estudio de Nagatomo, Nishida, Fukuhara, Noro, Kozai, Sato y Matsuura (2015), un ensayo doble ciego y aleatorizado, los sujetos con obesidad que fueron suplementados con Rosehip Polyphenol EX™ el valor de ALT también se mantuvo tras 12 semanas dentro del intervalo de valores de normalidad. La suplementación del presente estudio tampoco altera los marcadores bioquímicos de la ALT en sujetos con sobrepeso y obesidad.

En relación a la AST, en el presente estudio el valor medio obtenido para el grupo experimental en ambos grupos de estudio se mantuvo dentro de los valores de normalidad. Estos resultados nos sirven como parámetro de control frente a posibles trastornos hepáticos. En un estudio aleatorizado, doble ciego, para mujeres con obesidad suplementadas con té verde los resultados se encontraron dentro del intervalo de valores normales (Hsu, et al., 2008) al igual que en la investigación de Nagatomo et al. (2015) donde lo sujetos suplementados con Rosehip Polyphenol EX™, los valores de AST se mantuvieron tras 12 semanas dentro de valores normales.

En el presente estudio, los resultados obtenidos para el parámetro GGT en el grupo experimental aumentó ligeramente de  $23,1 \pm 13,4$  a  $24,7 \pm 14,0$  U/L y para el grupo control también aumentó de  $19,1 \pm 4,0$  a  $19,9 \pm 11,9$  U/L de forma no significativa y dentro de los parámetros de normalidad evidenciando la no afectación por parte de la suplementación en órganos hepáticos tras una ingesta de 16 semanas. En el trabajo de Dallas et al. (2014), los valores cambiaron de  $43,04 \pm 1,38$  a  $34,43 \pm 0,71$  IU/L, dentro también de los valores de normalidad.

#### 5.1.3.2. *Parámetros de la función renal*

Para conocer el correcto funcionamiento de los riñones se analizaron entre otros parámetros la creatinina, la urea, el sodio y el potasio para así poder detectar a tiempo posibles problemas renales. En el presente estudio, todos estos parámetros se mantuvieron dentro de los valores de normalidad sin cambios significativos, proporcionando información sobre la seguridad de los sujetos.

En el presente estudio, los resultados obtenidos para la urea en el grupo experimental, tuvo valores normales de  $31,9 \pm 7,8$  a  $30,1 \pm 7,4$  mg/dL con un ligero descenso al final del estudio. Estos datos concuerdan con los estudios de otros autores como el de Nagatomo et al., (2015), con rango de valores normales sin cambios significativos tras 12 semanas de suplementación en sujetos obesos, por lo cual, un consumo del suplemento del presente estudio, no altera los marcadores normales de la urea, siendo un consumo seguro para la población con sobrepeso y obesidad.

En cuanto a la creatinina, los resultados pre-post obtenidos para el grupo experimental no evidenciaron diferencias significativas. Los datos del presente estudio concuerdan con los estudios de otros autores en los que los valores obtenidos tras la suplementación están dentro de los intervalos de normalidad, como el estudio de Nagatomo et al. (2015), donde la creatinina se mantuvo en cifras normales para el grupo experimental sin cambios significativos. En un estudio donde los sujetos fueron suplementados con Applephenon® (bebida que contenía 600 mg de polifenoles de manzana) durante 12 semanas la creatinina descendió de  $0.80 \pm 0.14$  a  $0.77 \pm 0.16$  mg/dL con diferencias significativas y dentro del rango normal (Akazome, Kametani, Kanda, Shimasaki, y Kobayashi, 2010), así, una suplementación rica en polifenoles como la del presente estudio, no afecta a la creatinina, presentando una buena seguridad en los parámetros bioquímicos tras 16 semanas en sujetos con sobrepeso y obesidad.

El sodio, otro de los marcadores analizados, en el presente estudio tras 16 semanas, el valor medio para el grupo experimental se mantuvo ( $141,7 \pm 1,7$  a  $141,1 \pm 1,7$  mmol/L) dentro del intervalo de valores normales. Los datos del presente estudio concuerdan con los estudios de otros autores en los que los valores obtenidos tras la suplementación están dentro de los intervalos de normalidad, como en el estudio de Dallas et al. (2014), donde también se mantuvieron sin cambios significativos los niveles de sodio en el grupo que

recibió la suplementación. En otro estudio, (Nagatomo et al., 2015) el sodio tampoco tuvo cambios significativos y se mantuvo en el grupo experimental en valores estables (inicio  $140,7 \pm 1,1$  , final  $140,8 \pm 1,2$  mEq/L) así como en el estudio de Akazome et al., (2010) donde el sodio en el grupo suplementado pasó de  $141,0 \pm 1,8$  a  $141,6 \pm 1,6$  dentro de los intervalos de valores normales.

En cuanto al potasio, los valores medios obtenidos en el presente estudio para el grupo experimental se mantuvieron dentro de los parámetros de normalidad ( $4,3 \pm 0,2$  a  $4,3 \pm 0,3$  mmol/L) estando estos resultados en consonancia con los de otros autores donde los valores de potasio se mantuvieron dentro del rango de valores normales. En el estudio de Dallas et al. (2014), el potasio se mantuvo dentro de los márgenes normales en el grupo suplementado tras 12 semanas de  $4,5 \pm 0,1$  a  $4 \pm 0,1$  mmol/L, como en el estudio de Nagatomo et al. (2015), donde el potasio tampoco mostró cambios significativos en el grupo experimental (inicio  $4,12 \pm 0,36$ , final  $4,09 \pm 0,21$  mEq/L), de esta manera, se evidencia que el consumo de un producto con polifenoles mantiene los niveles de potasio dentro de los valores de seguridad tras 16 semanas en sujetos con sobrepeso y obesidad.

En relación a la fructosamina, es un parámetro que indica la concentración promedio de glucosa en sangre durante las últimas 2-3 semanas, siendo un indicador a corto plazo de la glucemia del sujeto. Las concentraciones de fructosamina se han asociado con mortalidad cardiovascular (Mittman, Desiraju, Fazil, Kapupara, Chattopadhyay, Jani et al., 2010). De esta manera, la reducción de las concentraciones de glucosa en las personas con sobrepeso y obesidad debe ser un objetivo para reducir los riesgos a largo plazo de posibles complicaciones como diabetes, síndrome metabólico o muerte prematura. En el presente estudio, la fructosamina se vio reducida sin cambios estadísticamente significativos en el grupo experimental tras 16 semanas en un 0,8%, en cambio en el grupo control aumentó en 2,7 %, con una diferencia intragrupo tras 16 semanas de  $p = 0,007$ , indicando un aumento medio de las concentraciones de glucemia en ayuno en aquellos sujetos que no recibieron suplementación de polifenoles con Fiit-ns®. Los sujetos con obesidad y sobrepeso tienen un alto riesgo de padecer diabetes, por lo que una suplementación rica en polifenoles reduciría los posibles riesgos de sufrirla. Así, en un estudio de dos meses de duración en China en sujetos

diabéticos suplementados con CinSulin®, compuesto por polifenoles de procianidina tipo A asociados con actividades de potenciación de la insulina, tras la intervención, la fructosamina en el grupo experimental pasó de  $336 \pm 8$  a  $319 \pm 7$   $\mu\text{mol/L}$  siendo estadísticamente significativa esta reducción (Anderson, Zhan, Luo, Guo, Guo, Zhou et al., 2016). En otro estudio, no hubo cambios en la fructosamina, ni en los fenoles totales de plasma dentro de ninguno de los grupos en sujetos a los que se les suplementó con aceite de oliva de bajo o alto contenido fenólico (Silva, Bronze, Figueira, Siwy, Mischak, Combet y Mullen, 2015).

La LDH indica la presencia de lesión en tejidos como el corazón, hígado, riñones y músculo, entre otros y empleado como parámetro de control. En el presente estudio, la LDH se vio reducida tras 16 semanas en el grupo experimental en un 26,6% ( $p = 0.003$ ) tras 16 semanas de suplementación, por lo cual, queda mostrado que una suplementación rica en polifenoles y cafeína tras 16 semanas no provoca un aumento de la LDH, manteniéndose dentro de los parámetros de seguridad, cerciorándonos así que el sujeto no sufría durante la duración del estudio problemas a nivel de páncreas, hígado o corazón. En otro estudio, en el grupo suplementado la LDH se vio reducida (de  $176,5 \pm 25,4$  a  $173,2 \pm 25,3$  IU/L/37°C) tras 12 semanas con una bebida rica en polifenoles de la manzana (Akazome, et al., 2010). En otro estudio piloto en el 2007 (Nagao, Hase y Tokimitsu, 2007), en una muestra de participantes con sobrepeso que fueron suplementados con té verde y cafeína durante 12 semanas, la LDH se redujo en 4,1 puntos ( $308 \pm 93,7$  a  $303,9 \pm 45,5$  IU/L).

En cuanto a la homocisteína, esta es un importante marcador del riesgo cardiovascular siendo necesario reducir las cifras en caso de que estén elevadas en sujetos con obesidad, así en el presente estudio, aunque no se obtuvieron cambios estadísticamente significativos se encuentra una tendencia a la significación en el grupo experimental con una reducción de la homocisteína del 12,5% ( $p = 0,072$ ) dentro de los valores de normalidad, por lo cual, un consumo a largo plazo de este tipo de suplementación puede reducir los niveles de homocisteína y por tanto, el riesgo cardiovascular en sujetos con sobrepeso y obesidad. En un estudio que se realizó a corto plazo, con una duración de 4 semanas, los valores de homocisteína pasaron de 11,8 a 12,1  $\mu\text{mol/L}$  tras el consumo de polifenoles en

hombres mayores de 50 años con sobrepeso y obesidad moderada (Vargas, McDonnell, Liu, Wertheim, Thomson y Thompson, 2014).

En relación a la Hb1Ac, esta representa el promedio de los niveles de glucosa de los últimos tres meses siendo un importante indicador de riesgo de diabetes. En el presente estudio, aumentó en 0,06 puntos ( $p = 0,99$ ) en el grupo experimental y en el grupo control aumentó en 7,96 puntos ( $p = 0,18$ ), por lo cual, si el grupo suplementado no hubiera recibido la intervención los niveles de Hb1Ac serían más elevados, por lo que una suplementación tras 16 semanas con un producto rico en polifenoles y cafeína en sujetos con sobrepeso y obesidad puede reducir los niveles de Hb1Ac. En el estudio de Chen et al., (2008), la diferencia de Hb1Ac se mantuvo en 5,8% tras 12 semanas. En otro estudio, Chen et al. (2016), tras 8 semanas de intervención la Hb1Ac pasó de 5,40% a 5,30% sin cambios significativos tanto en el grupo de intervención como en el grupo placebo. En Akazome et al., (2010) los valores pasaron de  $5,06 \pm 0,51$  a  $4,97 \pm 0,52$  % con diferencias significativas tras 12 semanas de suplementación con una bebida con polifenoles de manzana. En Miyazaki, Kotani, Ayabe, Tsuzaki, Shimada, Sakane y Ishii (2013), en el grupo experimental la Hb1ac pasó de  $5,5 \pm 0,6$  a  $5,6 \pm 0,8$  tras 14 semanas de suplementación con catequinas de té verde sin diferencias significativas.

Un marcador importante como la glucosa, indica las cifras de azúcar en sangre y niveles altos podrían desencadenar enfermedades cardiovasculares, diabetes, nefropatía, retinopatía, entre otros. En el presente estudio tras 16 semanas los niveles de glucosa en sangre se vieron reducidos en 0,92 puntos en el grupo experimental, así, la suplementación de un compuesto rico en polifenoles y cafeína tras un periodo de 16 semanas puede disminuir la glucemia en sangre reduciendo posibles riesgos para la salud y el desarrollo de enfermedades en sujetos con sobrepeso y obesidad. Estos datos concuerdan con los obtenidos en Cases et al. (2015), donde la glucosa se redujo de  $108 \pm 3$  a  $102 \pm 3$  tras 12 semanas de suplementación y con el estudio de Akazome et al. (2010), donde la glucosa tras 12 semanas con suplementación pasó de  $98,7 \pm 11,7$  a  $96,5 \pm 14,2$  sin diferencias significativas. En cambio en el estudio de Chen et al. (2016), los valores de la glucosa pasaron de  $98,7 \pm 16,6$  a  $101,7 \pm 27,7$  mg/dL aumentando 2,45 puntos en el grupo experimental.

Otro marcador importante es el colesterol, ya que niveles altos llevan asociado un riesgo cardiovascular por lo que es imprescindible reducirlo con dieta y ejercicio físico. En el presente estudio las concentraciones de colesterol disminuyeron en 0,36 puntos tras 16 semanas en el grupo suplementado, por lo cual, la ingesta de un product rico en polifenoles puede actuar reduciendo el colesterol total tras 16 semanas de consumo en sujetos con sobrepeso y obesidad, pudiéndose deber esta reducción a la interrupción de la EGCG en la absorción de lípidos a través de las enzimas involucradas en la digestión de los lípidos y la absorción (Wu, He, Yao, Zhang, Liu y Wang, 2013; Walkowiak, Bajerska, Kargulewicz, Lisowska, Siedlerski y Szczapa, 2013). Esto ocurrió en estudios similares donde los sujetos con sobrepeso y obesidad fueron suplementados con diferentes tipos de polifenoles, como en el de Dallas et al. (2014) donde el colesterol se redujo en 0,43 puntos. En otros estudios como el de Hsu et al. (2008), la suplementación con 302 mg de EGCG durante 12 semanas redujo los niveles séricos de colesterol LDL y triglicéridos con un marcado aumento en los niveles de colesterol HDL. Un meta-análisis realizado por Kim et al. (2013) también reveló que las catequinas del té verde podría reducir los niveles de colesterol total y LDL en plasma sin influir en los niveles de colesterol HDL o triglicéridos.

El colesterol HDL es también un marcador de riesgo cardiovascular cuando este se mantiene bajo por lo que es recomendable mantenerlo dentro de las concentraciones normales. En el presente estudio, los sujetos que estuvieron 16 semanas suplementados en el grupo experimental aumentaron los niveles de HDL en 0,44 puntos ( $p = 1,31$ ), por lo cual, a pesar de no obtener resultados estadísticamente significativos, la reducción del colesterol HDL en el presente estudio hace indicar que una suplementación rica en polifenoles y cafeína lleva a una disminución de los niveles de colesterol en sangre y a una reducción de los riesgos cardiovasculares en sujetos con sobrepeso y obesidad. En el grupo control, también hubo un efecto positivo sobre los niveles de HDL, reduciéndose en 0,45 puntos, hecho que podría deberse a los posibles recomendaciones nutricionales sugeridas por el nutricionista durante el periodo que duró el estudio. Estos datos concuerdan con los obtenidos en el estudio de Chen et al. (2016), donde el HDL también se redujo en 2,2 puntos y con el estudio de Akazome et al. (2010), donde tras 12 semanas se vio reducido el HDL en 1,8 puntos sin diferencias significativas. En otros estudios como en el trabajo de Cases et al. (2015), el HDL

aumentó tras 12 semanas en 5 puntos ( $57 \pm 1$  a  $62 \pm 1$  mg/dL), así como en el estudio de Nagatomo et al. (2015), que aumentó de  $55,8 \pm 9,2$  mg/dL a  $58,6 \pm 10,2$  mg/dL con diferencias significativas y en el estudio de Dallas et al. (2014), se mantuvieron los niveles en grupo experimental pre-post en  $1,49 \pm 0,04$  a  $1,49 \pm 0,03$  mmol/L.

El colesterol LDL es indispensable para la vida, pero niveles elevados pueden llevar a una acumulación de grasa en las arterias provocando aterosclerosis, riesgos coronarios e incluso la muerte. En el presente estudio, se obtuvo una reducción tras 16 semanas en el grupo experimental de 3,65 puntos ( $p = 2,90$ ), así, estos resultados nos hace indicar que una suplementación tras 16 semanas puede reducir los niveles de colesterol LDL en sujetos con sobrepeso y obesidad. Esta reducción podría deberse a los efectos positivos del *citrus paradisi* mejorando la oxidación de los ácidos grasos y la inhibición de la síntesis de colesterol (Pu et al., 2012). Los datos del presente estudio concuerdan con los resultados de la investigación de Chen et al. (2016), donde el colesterol LDL se redujo en 12,6 puntos ( $p = 0,006$ ) en el grupo que consumía la suplementación dentro de los parámetros de normalidad. También en el trabajo de Cases et al. (2015), en el grupo experimental con polifenoles, el LDL tras 12 semanas disminuyó en 17 puntos ( $163 \pm 2$  a  $146 \pm 1$  mg/dL), al igual que en el estudio de Dallas et al. (2014), donde se redujo el LDL en 0,18 puntos sin cambios estadísticamente significativos. En cambio en el estudio de Akazome et al. (2010), tras 12 semanas de suplementación aumentó en 3,2 puntos dentro de los valores de normalidad sin diferencias significativas.

Otro marcador importante son los triglicéridos, siendo uno de sus principales causas de aumento en sangre el sobrepeso, diabetes, inactividad física, consumo de alcohol y una dieta rica en grasas, por lo que su reducción es importante para reducir el riesgo de tromboembolismos, infartos e hiperlipidemia. En el presente estudio hubo un efecto positivo en las cifras obtenidas en el grupo experimental tras 16 semanas en 0,57 puntos, por lo cual, consumir un suplemento rico en polifenoles y cafeína puede reducir las cifras de triglicéridos en personas con obesidad y sobrepeso. Los resultados del presente estudio concuerdan con los de obtenidos por Williams et al. (2017), donde no hubieron cambios significativos sobre los triglicéridos con un suplemento de fruta

y verdura tras 12 semanas y con el trabajo de Akazome et al. (2010) donde tampoco hubieron cambios estadísticamente significativos de los triglicéridos.

Todos los parámetros bioquímicos se mantuvieron a lo largo del estudio dentro de los valores normales, así, la seguridad de la suplementación de un producto rico en polifenoles y cafeína en sujetos con sobrepeso y obesidad, fueron evaluados en el presente estudio durante 16 semanas mediante marcadores renales y hepáticos. Cuando se tomaron dos veces al día durante 16 semanas, el suplemento fue bien tolerado sin efectos adversos.



## **VII - CONCLUSIONES**



## VII - CONCLUSIONES

La suplementación con un compuesto rico en polifenoles, cafeína y vit. B<sub>3</sub> produce efectos beneficiosos sobre la composición corporal, los parámetros bioquímicos y la calidad de vida. Además, la calidad de sueño y el estado de ánimo en personas con sobrepeso y obesidad grado I en el grupo experimental no se vieron influenciados por la administración del suplemento. En el grupo control no se produjeron tales efectos.

1. Tras la ingesta de un suplemento natural alimenticio rico en polifenoles, cafeína y vit. B<sub>3</sub>, se ha producido en el grupo experimental una reducción pre-post de la masa grasa corporal, y en el control no se ha producido. Además, se ha observado una interacción positiva entre los grupos a favor del grupo suplementado reduciendo el peso corporal en 1,3 kg, así como la masa grasa corporal en 1,1 kg, masa grasa mediotorso en un 6,4% y la obesidad central en un 1,2%.

2. Los sujetos del grupo experimental, mejoran de forma significativa su calidad de vida tras 16 semanas de consumo de un producto rico en polifenoles, cafeína y vitamina B<sub>3</sub> con diferencias estadísticamente significativas intragrupo e intergrupo en las dimensiones de función física, salud general, vitalidad y salud mental, no produciéndose tales efectos positivos en el grupo control.

3. El consumo del suplemento con polifenoles, cafeína y vit. B<sub>3</sub> no altera la calidad del sueño tras 16 semanas en el grupo experimental en sujetos con sobrepeso y obesidad.

4. El suplemento del presente estudio rico en polifenoles, cafeína y vit. B<sub>3</sub> no afecta al estado de ánimo de los participantes tras 16 semanas en el grupo experimental en sujetos con sobrepeso y obesidad.

5. El estudio pre-post de los marcadores bioquímicos pone de manifiesto que el suplemento alimenticio natural de polifenoles, cafeína y vit. B<sub>3</sub>, no produce efectos perjudiciales en el grupo experimental en la salud, a nivel hepático, renal, cardiaco, ni a nivel metabólico en sujetos con sobrepeso y obesidad.



# **VIII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**



### FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1. Para profundizar en los mecanismos por los cuales los polifenoles actúan sobre la pérdida de peso corporal y la pérdida de masa grasa corporal en sujetos con sobrepeso y obesidad sería necesario hacer estudios a largo plazo, con una duración media de 12 meses.

2. Se requiere investigación adicional para profundizar en los mecanismos de acción y confirmar los marcadores bioquímicos durante un período más largo de estudio.

3. Otra línea de actuación, sería realizar suplementos con diferentes combinaciones de polifenoles para conocer los mecanismos de acción que influyen en la reducción del peso corporal y masa grasa en sujetos con sobrepeso y obesidad.

4. Sería interesante desarrollar otros estudios donde se pudieran ver los efectos sobre la calidad del sueño a partir del consumo de suplementos con una base de polifenoles junto con cafeína, para ver el efecto de este en sujetos con sobrepeso y obesidad.

5. Para futuras investigaciones, se podrían utilizar pulseras de actividad en los participantes, para el control de los pasos diarios, la actividad física, el registro de la frecuencia cardiaca y las horas de sueño, aunque este método no sería accesible a cualquier estudio debido al coste económico que conlleva.

6. Se debería desarrollar una línea de investigación para conocer la influencia de la cafeína sobre las respuestas neuronales a las señales alimentarias para determinar si los efectos centrales de este compuesto pueden influir en el comportamiento alimentario y en la elección de alimentos y cómo pueden contribuir los neurotransmisores como la dopamina y la serotonina.

### LIMITACIONES DEL PRESENTE ESTUDIO

1. Existen discrepancias entre los resultados obtenidos en el cuestionario de actividad física IPAQ y los resultados del podómetro. Por lo tanto, no se sabe con exactitud el gasto energético de los participantes.

2. La duración en el tiempo del estudio fue otra de las posibles limitaciones, con un 15,2% de tasa de abandono.

3. A pesar de que el estudio fue publicitado para conocer los efectos positivos de un compuesto rico en polifenoles en sujetos con sobrepeso y obesidad y no como un programa de pérdida de peso en este colectivo de la población, los sujetos pudieron cometer un posible sesgo al comienzo del estudio, pudiendo modificar sus hábitos alimentarios ya que algunos marcadores bioquímicos como el colesterol también se vieron reducidos en el grupo control.

# **IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## IX – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adan-Gokbulut, A., Kartal-Yandim, M., Iskender, G., & Baran, Y. (2013). Novel agents targeting bioactive sphingolipids for the treatment of cancer. *Curr Med Chem*, 20, 108–122.

Addicott, M.A., Yang, L.L., Peiffer, A.M., Burnett, L.R., Burdette, J.H., Chen, M.Y., Hayasaka, S., Kraft, R.A., Maldjian, J.A., & Laurienti, P.J. (2009). The effect of daily caffeine use on cerebral blood flow: how much caffeine can we tolerate? *Hum Brain Mapp*, 30, 3102–3114.

Adeneye, A.A. (2008). Methanol seed extract of *Citrus paradisi* Macfad lowers blood glucose, lipids and cardiovascular disease risk indices in normal Wistar rats. *Nig Q J Hosp Med*, 18(1), 16-20.

Aggarwal, B.B. (2010). Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annu Rev Nutr*, 30, 173-99.

Ahn, J., Lee, H., Kim, S., & Ha, T. (2010). Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 298(6), 1510-1516.

Akazome, Y., Kametani, N., Kanda, T., Shimasaki, H., & Kobayashi, S. (2010). Evaluation of safety of excessive intake and efficacy of long-term intake of beverages containing apple polyphenols. *Journal of oleo science*, 59(6), 321-338.

Alberti, K., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *The Lancet*, 366 (9491), 1059.

Almajano, M.P., Carbo, R., Jiménez, J.A., & Gordon, M.H. (2008). Antioxidant and antimicrobial activities of tea infusions. *Food chemistry*, 108 (1), 55-63.

Altschuler, J.A., Casella, S.J., MacKenzie, T.A., & Curtis, K.M. (2007). The effect of cinnamon on A1C among adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 30, 813-816.

Álvarez, J., Escribano, P., & Trifu, D. (2016). Tratamiento de la obesidad.

*Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12 (23), 1324-1336.

Álvarez, J., Escribano, P., & Trifu, D. (2016). Tratamiento de la obesidad. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12 (23), 1324-1336.

Alvero, J.R., Cabañas, M.D., Herrero de Lucas, A., Martínez, L., Moreno, C., Porta, J., & Sirvent, J.E. (2009). Protocolo de valoración de la composición corporal para el reconocimiento médico-deportivo. Documento de consenso del rupo Español de Cineantropometría de la Federación Española de Medicina del Deporte. *Archivos de medicina del deporte*, 131, 166-179.

An, J., Zhao, Y., & Zhao, B. (2013). Green tea catechins prevent obesity through modulation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Sci China Life Sci*, 56, 804-10.

Andersen, L.F., Jacobs, Jr., Carlsen, M.H., & Blomhoff, R. (2006). Consumption of coffee is associated with reduced risk of death attributed to inflammatory and cardiovascular diseases in the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*, 83, 1039–1046.

Anderson, R.A. (2008) Chromium and polyphenols from cinnamon improve insulin sensitivity. *Proc Nutr Soc*, 67, 48-53.

Anderson, R.A., Zhan, Z., Luo, R., Guo, X., Guo, Q., Zhou, J., & Stoecker, B. J. (2016). Cinnamon extract lowers glucose, insulin and cholesterol in people with elevated serum glucose. *Journal of traditional and complementary medicine*, 6 (4), 332-336.

Andrade, J.M.O., Paraíso, A.F., & De Oliveira, M.V.M. (2014). Resveratrol attenuates hepatic steatosis in high-fat fed mice by decreasing lipogenesis and inflammation. *Nutrition*, 30, 915–919.

Andújar, I., Recio, M.C., Giner, R.M., Cienfuegos-Jovellanos, E., Laghi, S., Muguerra, B., & Ríos, J.L. (2011). Inhibition of ulcerative colitis in mice after oral administration of a polyphenol-enriched cocoa extract is mediated by the inhibition of STAT1 and STAT3 phosphorylation in colon cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59 (12), 6474-6483.

Aoun, M., Michel, F., Fouret, G., Schlernitzauer, A., Ollendorff, V., Wrutniak-Cabello, C., & Feillet-Coudray, C. (2011). A grape polyphenol extract

modulates muscle membrane fatty acid composition and lipid metabolism in high-fat-high-sucrose diet-fed rats. *British journal of nutrition*, 106 (04), 491-501.

Apovian, C.M., Aronne, L.J., Bessesen, D.H., McDonnell, M.E., Murad, M.H., Pagotto, U., Ryan, D.H., & Still, C.D. (2015). Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100 (2), 342-362.

Aquilano, K., Baldelli, S., Rotilio, G., & Ciriolo, M.R. (2008). Role of nitric oxide synthases in Parkinson's disease: a review on the antioxidant and anti-inflammatory activity of polyphenols. *Neurochemical research*, 33 (12), 2416-2426.

Aranceta-Bartrina, J., Pérez-Rodrigo, C., Alberdi-Aresti, G., Ramos-Carrera, N., & Lázaro-Masedo, S. (2016). Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25–64 Years) 2014–2015: The ENPE Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 69(6), 579-587.

Aranceta-Bartrina, J., Serra-Majem, L., Foz-Sala, M., Moreno-Esteban, B., & SEEDO, G.C. (2005). Prevalencia de obesidad en España. *Medicina clínica*, 125 (12), 460-466.

Aranceta, J., Rodrigo, C.P., Majem, L.S., Barba, LR., Izquierdo, JQ., Vioque, J., Marí, JT., Verdú, JM., González, JLL., Tojo, R., & Sala, MF. (2003). *Med Clin (Barc)*, 120 (16), 608-12.

Arostegui, I., & Núñez-Anton, V. (2008). Aspectos Estadísticos del Cuestionario de Calidad de Vida relacionada con la salud Short Form-36 (SF-36). *Estadística española*, 50 (167), 147-192.

Asensi, M., Ortega, A., Mena, S., Feddi, F., & Estrela, J. M. (2011). Natural polyphenols in cancer therapy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 48, 197-216.

Ayvaz, G., & Çimen, A.R. (2011). Methods for Body Composition Analysis in Adults. *The Open Obesity Journal*, 3, 62-9.

Bagchi, D., Sen, C.K., Ray, S.D., Das, D.K., Bagchi, M., Preuss, H.G., & Vinson, J. A. (2003). Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 523, 87-97.

Bakas, T., McLennon, S.M., Carpenter, J.S., Buelow, J.M., Otte, J.L., Hanna, K.M., & Welch, J.L. (2012). Systematic review of health-related quality of life models. *Health and Quality of life Outcomes*, 10 (1), 134.

Baker, F., Denniston, M., Zabora, J., Polland, A., & Dudley, W.N. (2002). A POMS short form for cancer patients: psychometric and structural evaluation. *Psycho-Oncology*, 11 (4), 273-281.

Baker, W.L., Gutierrez-Williams, G., White, C.M., Kluger, J., & Coleman, C.I. (2008). Effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters. *Diabetes Care*, 31, 41-3.

Baladia, E., Basulto, J., Manera, M., Martinez, R., & Calbet, D. (2014). Effect of green tea or green tea extract consumption on body weight and body composition; systematic review and meta-analysis. *Nutr Hosp*, 29, 479-490.

Bansal, S.S., Goel, M., Aqil, F., Vadhanam, M.V., & Gupta, R.C. (2011). Advanced drug delivery systems of curcumin for cancer chemoprevention. *Cancer prevention research*, 4, 1158-1171.

Barona, J., Blesso, C.N., Andersen, C.J., Park, Y., Lee, J., & Fernandez, M.L. (2012). Grape consumption increases anti-inflammatory markers and upregulates peripheral nitric oxide synthase in the absence of dyslipidemias in men with metabolic syndrome. *Nutrients*, 4, 1945-1957.

Basli, A., Chibane, M., Madani, K., & Oukil, N. (2012). Activité antibactérienne des polyphénols extraits d'une plante médicinale de la flore d'Algérie: *Origanum glandulosum* Desf. *Phytothérapie*, 10 (1), 2-9.

Baumgartner, R.N., Chumlea, W.C., & Roche, A.F. (1988). Bioelectric impedance phase angle and body composition. *The American journal of clinical nutrition*, 48 (1), 16-23.

Belcaro, G., Ledda, A., Hu, S., Cesarone, M.R., Feragalli, B., & Dugall, M. (2013). Grape seed procyanidins in pre- and mild hypertension: a registry study. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 5.

Belza, A., Frandsen, E., & Kondrup, J. (2007). Body fat loss achieved by stimulation of thermogenesis by a combination of bioactive food ingredients: a placebo- controlled, double-blind 8-week intervention in obese subjects. *Int J Obes*, 31, 121-30.

Benavente-Garcia, O., & Castillo, J. (2008). Updates on uses and properties of *Citrus* flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular and anti-inflammatory activity. *J Agric Food Chem*, 56, 6185-6205.

Birari, R.B., & Bhutani, K.K. (2007). Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discovery Today*, 12 (19-20), 879- 889.

Birks, S., Peeters, A., Backholer, K., O'brien, P., & Brown, W. (2012). A systematic review of the impact of weight loss on cancer incidence and mortality. *Obesity reviews*, 13 (10), 868-891.

Bittencourt, L.D., Zeidán-Chuliá, F., Yatsu, F. K., Schnorr, C.E., Moresco, K. S., Kolling, E.A., & Moreira, J.C. (2014) Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) prevents  $\beta$ -amyloid aggregation, generation of advanced glyca- tion-end products (AGEs), and acrolein-induced cytotoxicity on human neuronal-like cells. *Phytother Res*, 28 (11), 1615-1624.

Bode, A.M., & Dong, Z. (2009). Epigallocatechin 3-gallate and green tea catechins: United they work, divided they fail. *Cancer prevention research*, 2, 514-517.

Bogdanski, P., Suliburska, J., Szulinska, M., Stepien, M., Pupek-Musialik, D., & Jablecka, A. (2012). Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res*, 32 (6), 421-7.

Bohm, B.A. (1998). Introduction to Flavonoids. *Harwood Academic Publishers*; Amsterdam, The Netherlands.

Bonkovsky, H.L. (2006). Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*). *Ann Intern Med*, 144 (1), 68-71.

Booth, M.L. (2000). Assessment of Physical Activity: An International Perspective. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 71 (2), 114-20.

Boque, N., Campión, J., Paternain, L., García-Díaz, D.F., Galarraga, M., Portillo, M.P., Milagro F.I, Ortiz de Solorzano, C., & Martinez, J.A. (2009). Influence of dietary macronutrient composition on adiposity and cellularity of different fat depots in Wistar rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 65 (4), 387-395.

Borchardt, R.T., & Huber, J.A. (1975). Catechol O-methyltransferase. 5.

Structure-activity relationships for inhibition by flavonoids. *J Med Chem*, 1975, 18, 120-2.

Boschmann, M., & Thielecke, F. (2007). The effects of epigallocatechin-3-gallate on thermogenesis and fat oxidation in obese men: a pilot study. *J Am Coll Nutr*, 26, 389-95.

Boulangé, C.L., Neves, A.L., Chilloux, J., Nicholson, J.K., & Dumas, M.E. (2016). Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome medicine*, 8 (1), 42.

Bravo, L. (1998). Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition reviews*, 56, 317-333.

Buchholz, T., & Melzig, M.F. (2015). Polyphenolic compounds as pancreatic lipase inhibitors. *Planta medica*, 81 (10), 771-783.

Buchwald, H., Estok, R., Fahrback, K., Banel, D., Jensen, M.D., Pories, W.J., Bantle, J.P., & Sledge, I. (2009). Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*, 122 (3), 248-256.

Campion, J., & Martinez, J.A. (2004). Ketoconazole, an antifungal agent, protects against adiposity induced by a cafeteria diet. *Hormone and metabolic research*, 36 (07), 485-491.

Cano-de la Cuerda, R., Vela-Desojo, L., Miangolarra-Page, J.C., Macías-Macías, Y., & Muñoz-Hellin, E. (2010). Calidad de vida relacionada con la salud en la enfermedad de Parkinson. *Medicina (Buenos Aires)*, 70 (6), 503-507.

Cano-Marquina, A., Tarín, J. J., & Cano, A. (2013). The impact of coffee on health. *Maturitas*, 75 (1), 7-21.

Carmienke, S., Freitag, M.H., Pischon, T., Schlattmann, P., Fankhaenel, T., Goebel, H., & Gensichen, J. (2013). General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *European journal of clinical nutrition*, 67 (6), 573-585.

Carrington, S., Fraser, H.C. (2003). "Grapefruit". A-Z of Barbados Heritage. Macmillan Caribbean pp. 90-91. ISBN 0-333-92068-6. 3

Cases, J., Romain, C., Dallas, C., Gerbi, A., & Cloarec, M. (2015). Regular consumption of Fiit-ns, a polyphenol extract from fruit and vegetables frequently

consumed within the Mediterranean diet, improves metabolic ageing of obese volunteers: a randomized, double-blind, parallel trial. *International journal of food sciences and nutrition*, 66 (1), 120-125.

Caturla, N., Vera-Samper, E., Villalaín, J., Mateo, C.R., & Micol, V. (2003). The relationship between the antioxidant and the antibacterial properties of galloylated catechins and the structure of phospholipid model membranes. *Free Radical Biology and Medicine*, 34 (6), 648-662.

Cetinkunar, S., Tokgoz, S., Bilgin, B.C., Erdem, H., Aktimur, R., Can, S., Erol, H.S., Isgoren, A., Sozen, S. & Polat, Y. (2015). The effect of silymarin on hepatic regeneration after partial hepatectomy: Is silymarin effective in hepatic regeneration? *Int J Clin Exp Med*, 8, 2578-2585.

Chacko, S.M., Thambi, P.T., Kuttan, R., & Nishigaki, I. (2010). Beneficial effects of green tea: a literature review. *Chin Med*, 5, 13.

Chalopin, M., Tesse, A., Martínez, M.C., Rognan, D., Arnal, J.F., & Andriantsitohaina, R. (2010). Estrogen receptor alpha as a key target of red wine polyphenols action on the endothelium. *PloS one*, 5 (1), 8554.

Chanet, A., Milenkovic, D., Manach, C., Mazur, A., & Morand, C. (2012). Citrus flavanones: what is their role in cardiovascular protection? *Journal of agricultural and food chemistry*, 60, 8809-8822.

Chantre, P., & Lairon, D. (2002). Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine*, 9, 3-8.

Chaowalit, N., & Lopez-Jimenez, F. (2008). Epicardial adipose tissue: friendly companion or hazardous neighbour for adjacent coronary arteries?. *Eur Heart J*, 29 (6), 777-783.

Charradi, K., Elkahoui, S., Karkouch, I., Limam, F., Hassine, F.B., El May, M. V., & Aouani, E. (2014). Protective effect of grape seed and skin extract against high-fat diet-induced liver steatosis and zinc depletion in rat. *Digestive diseases and sciences*, 59 (8), 1768-1778.

Chaudhuri, S., Sengupta, B., Taylor, J., Pahari, B.P., & Sengupta, P.K. (2013). Interactions of Dietary Flavonoids with Proteins: Insights from Fluorescence Spectroscopy and Other Related Biophysical Studies. *Curr Drug Metab*, 14 (4), 491-503.

Chen, D., Milacic, V., Chen, M.S., Wan, S.B., Lam, W.H., Huo, C., Landis-Pinowar, K., Cindy, Q., Wali, A., Hang-Chan, T., & Dou, Q.P. (2008). Tea polyphenols, their biological effects and potential molecular targets. *Histology and histopathology*, 23 (4), 487.

Chen, I. J., Liu, C. Y., Chiu, J. P., & Hsu, C. H. (2016). Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 35 (3), 592-599.

Chen, W.P., Chi, T.C., Chuang, L.M., & Su, M.J. (2007). Resveratrol enhances insulin secretion by blocking K ATP and K V channels of beta cells. *European journal of pharmacology*, 568 (1), 269-277.

Cheung, W.W., Pauly, D., & Sarmiento, J.L. (2013). How to make progress in projecting climate change impacts. *ICES Journal of Marine Science: Journal du Conseil*, 70 (6), 1069-1074.

Chiva-Blanch, G., & Visioli, F. (2012). Polyphenols and health: moving beyond antioxidants. *Journal of Berry Research*, 2 (2), 63-71.

Cho, K.W., Kim, Y.O., Andrade, J.E., Burgess, J.R., & Kim, Y.C. (2011). Dietary naringenin increases hepatic peroxisome proliferators-activated receptor  $\beta$  protein expression and decreases plasma triglyceride and adiposity in rats. *Eur J Nutr*, 50, 81-8.

Cho, Y.S., Schiller, N.L., Kahng, H.Y., & Oh, K.H. (2007). Cellular responses and proteomic analysis of *Escherichia coli* exposed to green tea polyphenols. *Current microbiology*, 55 (6), 501-506.

Chua, L.S. (2013). A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 150 (3), 805-817.

Chuang, C.C., Martinez, K., Xie, G., Kennedy, A., Bumrungpert, A., Overman, A., & McIntosh, M.K. (2010). Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. *The American journal of clinical nutrition*, 92 (6), 1511-1521.

Chudnovskiy, R., Thompson, A., Tharp, K., Hellerstein, M., Napoli, J.L., & Stahl, A. (2014). Consumption of clarified grapefruit juice ameliorates high-fat diet induced insulin resistance and weight gain in mice. *PloS one*, 9 (10), 108-408.

Chung, J.Y., Cho, J.Y., Yu, K.S., Kim, J.R., Jung, H.R., Lim, K.S., Jang, I.J., & Shin, S.G. (2005). Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 77 (6), 486-494.

Coimbra, M., Isacchi, B., van Bloois, L., Torano, J.S., Ket, A., Wu, X., Broere, F., Metselaar, J.M., Rijcken, C.J., & Storm, G. (2011). Improving solubility and chemical stability of natural compounds for medicinal use by incorporation into liposomes. *International journal of pharmaceutics*, 416, 433-442.

Cole, T.J., Bellizzi, M.C., Flegal, K.M., & Dietz, W.H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj*, 320 (7244), 1240.

Comerma-Steffensen, S., Grann, M., U Andersen, C., Rungby, J., & Simonsen, U. (2014). Cardiovascular effects of current and future anti-obesity drugs. *Current vascular pharmacology*, 12 (3), 493-504.

Commenges, D., Scotet, V., Renaud, S., Jacqmin-Gadda, H., Barberger-Gateau, P., & Dartigues, J.F. (2000). Intake of flavonoids and risk of dementia. *European journal of epidemiology*, 16 (4), 357-363.

Cooper S. B., Bandelow S., & Nevill M. E. (2011). Breakfast consumption and cognitive function in adolescent schoolchildren. *Physiol. Behav*, 103, 431-439.

Cooper, S.B., Bandelow, S., Nute, M.L., Morris J.G., & Nevill, M.E. (2012). Breakfast glycaemic index and cognitive function in adolescent school children. *Br. J. Nutr*, 107, 1823-1832.

Couturier, K., Batandier, C., Awada, M., Hininger-Favier, I., Canini, F., & Anderson, RA. (2010). Cinnamon improves insulin sensitivity and alters the body composition in an animal model of the metabolic syndrome. *Arch Biochem Biophys*, 501, 158-61.

Craig, C.L., Marshall, A.L., Sjöström, M., Bauman, A.E., Booth, M.L., Ainsworth, B.E., & Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35 (8), 1381-1395.

Crespy, V., Morand, C., Besson, C., Manach, C., Demigne, C., & Remesy, C. (2002). Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the rat stomach. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50, 618-621.

Criqui, M.H., & Ringel, B.L. (1994). Does diet or alcohol explain the French paradox?. *The Lancet*, 344(8939-8940), 1719-1723.

Crowley, V.E., Yeo, G.S., & O'Rahilly, S. (2002). Obesity therapy: altering the energy intake-and-expenditure balance sheet. *Nature reviews Drug discovery*, 1 (4), 276-286.

Crozier, T.W.M., Stalmach, A., & Lean, M.E.J. (2012) Espresso coffees, caffeine and chlorogenic acid intake: potential health implications. *Food & Function*, 3, 30-33.

Curran, S.L., Andrykowski, M.A., & Studts, J.L. (1995). Short form of the Profile of Mood States (POMS-SF): Psychometric information. *Psychological assessment*, 7 (1), 80.

D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., & Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 43, 348-361.

Dai, J., & Mumper, R.J. (2010). Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, 15, 7313-52.

Dallas, C., Gerbi, A., Elbez, Y., Caillard, P., Zamaria, N., & Cloarec, M. (2014). Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of a Citrus Polyphenolic Extract of Red Orange, Grapefruit, and Orange (Sinetrol-XPur) on Weight Management and Metabolic Parameters in Healthy Overweight Individuals. *Phytotherapy Research*, 28 (2), 212-218.

Damcott, C.M., Sack, P., & Shuldiner, A.R. (2003). The genetics of obesity. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am*, 32, 761-786.

Damianaki, A., Bakogeorgou, E., Kampa, M., Notas, G., Hatzoglou, A., Panagiotou, S., Gemetzi, C., Kouroumails, E., Martin, P.M., & Castanas, E. (2000). Potent inhibitory action of red wine polyphenols on human breast cancer cells. *Journal of cellular biochemistry*, 78 (3), 429-441.

Darvesh, A.S., & Bishayee, A. (2013). Chemopreventive and therapeutic potential of tea polyphenols in hepatocellular cancer. *Nutrition and cancer*, 65 (3), 329-344.

De Cos, A.I., Cardenas, J.J., Pelegrina, B., Roldan, M.C., Calvo, I., Vazquez, C., & Pallardo, L.F. (2014). Obesity associated risk using Edmonton staging in bariatric surgery. *Nutricion hospitalaria*, 31 (1), 196-202.

de Lau L.M., & Breteler M.M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5, 525-535.

Declaración de Helsinki (2014). Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, oct. 2013.

Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J.P.E., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2013). Dietary polyphenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18 (14), 1818-92.

Derdemezis, C.S., Kiortsis, D.N., Tsimihodimos, V., Petraki, M.P., Vezyraki, P., Elisaf, M.S., & Tselepis, A.D. (2011). Effect of plant polyphenols on adipokine secretion from human SGBS adipocytes. *Biochemistry research international*.

Díaz-Guzman, M.C., & Díaz-Guzman, MT. (2008). Obesidad y autoestima. *Enfermería Global*, 13, 1-11.

Díaz-Juárez, J. A., Tenorio-López, F. A., Zarco-Olvera, G., Valle-Mondragón, L. D., Torres- Narváez, J. C., & Pastelín-Hernández, G. (2009). Effect of Citrus paradisi extract and juice on arterial pressure both in vitro and in vivo. *Phytother Res*, 23(7), 948-54.

Dohadwala, M.M., & Vita, J.A. (2009). Grapes and cardiovascular disease. *The Journal of nutrition*, 139(9), 1788-1793.

Drira, R., Chen, S., & Sakamoto, K. (2011) Oleuropein and hydroxytyrosol inhibit adipocyte differentiation in 3 T3-L1 cells. *Life Sci*, 89, 708-716.

Dulloo, A.G., Duret, C., Rohrer, D., Girardier, L., Mensi, N., Fathi, M., & Vandermander, J. (1999). Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 70 (6), 1040-1045.

Eitel, I., Desch, S., Fuernau, G., Hildebrand, L., Gutberlet, M., Schuler, G., & Thiele, H. (2010). Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 55 (22), 2470-2479.

Ejaz, A., Wu, D., Kwan, P., & Meydani, M. (2009). Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. *The Journal of nutrition*, 139 (5), 919-925.

Engler, A.J., Griffin, M.A., Sen, S., Bönnemann, C.G., Sweeney, H.L., & Discher, D.E. (2004). Myotubes differentiate optimally on substrates with tissue-like stiffness. *J Cell Biol*, 166 (6), 877-887.

ENPE (2016). Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25–64 Years) 2014–2015: The ENPE Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 69 (6), 579-587.

ENSA (2012). Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid.

Erlund, I., Koli, R., Alfthan, G., Marniemi, J., Puukka, P., Mustonen, P., Mattils, P., & Jula, A. (2008). Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *The American journal of clinical nutrition*, 87 (2), 323-331.

Faeh, D., Braun, J., Tarnutzer, S., & Bopp, M. (2011). Obesity but not overweight is associated with increased mortality risk. *European journal of epidemiology*, 26 (8), 647.

Fang, M.Z., Wang, Y., Ai, N., Hou, Z., Sun, Y., Lu, H., Weish W., & Yang, C.S. (2003). Tea polyphenol(-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. *Cancer research*, 63 (22), 7563-7570.

Fantini, M., Benvenuto, M., Masuelli, L., Frajese, G., Tresoldi, I., Modesti, A., & Bei, R. (2015). In Vitro and in Vivo Antitumoral Effects of Combinations of Polyphenols, or Polyphenols and Anticancer Drugs: Perspectives on Cancer Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (5).

Fatland, B.L., Ke, J., Anderson, M.D., Mentzen, W.I., Cui, L.W., Allred, C.C., Johnston, J.L., Nikolau, B.J., & Wurtele, E.S. (2004). Molecular characterization of a

heteromeric ATP-citrate lyase that generates cytosolic acetyl-Coenzyme a in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 130, 740–756.

Federico, A., Tiso, A., & Loguercio, C. (2007). A case of hepatotoxicity caused by green tea. *Free Radic Biol Med*, 43 (3), 474.

Fernández-Iglesias, A., Pajuelo, D., Quesada, H., Díaz, S., Bladé, C., Arola, L., & Mulero, M. (2014). Grape seed proanthocyanidin extract improves the hepatic glutathione metabolism in obese Zucker rats. *Molecular nutrition & food research*, 58 (4), 727-737.

Ferrer, P., Asensi, M., Segarra, R., Ortega, A., Benlloch, M., Obrador, E., Varea, M.T., Asensio, G., Jorda, L., & Estrela, J.M. (2005). Association between pterostilbene and quercetin inhibits metastatic activity of B16 melanoma. *Neoplasia*, 7, 37-47.

Ferrini, M.G., Hlaing, S.M., Chan, A., & Artaza, J.N. (2015). Treatment with a combination of ginger, L-citrulline, muira puama and Paullinia cupana can reverse the progression of corporal smooth muscle loss, fibrosis and veno-occlusive dysfunction in the aging rat. *Andrology: open access*, 4 (1).

Flechtner-Mors, M., Biesalski, H.K., Jenkinson, C.P., Adler, G., & Ditschuneit, H.H. (2004). Effects of moderate consumption of white wine on weight loss in overweight and obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28, 1420–1426.

Fleming, S., Bourgeois, A.E., LeUnes, A., & Meyers, M.C. (1992). A psychometric comparison of the full scale Profile of Mood States with other abbreviated POMS scales in selected athletic populations. In *VII meeting of the Association for the Advancement of Sport Psychology, Colorado Springs, CO*.

Floegel, A., Pischon, T., Bergmann, M.M., Teucher, B., Kaaks, R., & Boeing, H. (2012). Coffee consumption and risk of chronic disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study. *Am J Clin Nutr*, 95, 901–908.

Folope, V., Pharm, C., Grigioni, S., Cöffier, M., & Dechelotte, P. (2012). Impact of eating disorders and psychological distress on the quality of life of obese people. *Nutrition*, 28, 7-13.

Forja, L., Petrina, E., & Barbería, J. (2002). Complicaciones de la obesidad. *Anales Sis San Navarra*, 25, 117-26.

Fortea, M.I., Lucas-Abellán, C., Mercader-Ros, M.T., Serrano-Martínez, A., Martínez-Cachá, A., Gabaldón, J.A., & Núñez-Delicado, E. (2012). Health-promoting properties of polyphenols encapsulation: phytoalexins and flavonols. *Polyphenols: Chemistry, dietary sources and health benefits (Nutrition and diet research progress biochemistry research trends*, 1, 255-284. Ed. Nova Science Publishers.

Fortea, M.I., Pellicer, J.A., Serrano-Martínez, A., López-Miranda, S., Lucas-Abellán, C., & Núñez-Delicado, E. (2012). Red cabbage (*Brassica oleracea*) as a new source of high-thermostable peroxidase. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(42), 10641-10648.

Fraga, C.G., Galleano, M., Verstraeten, S.V., & Oteiza, P.I. (2010). Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Molecular aspects of medicine*, 31 (6), 435-445.

Fredholm, B.B., Battig, K., Holmen, J., Nehlig, A., & Zvartau, E.E. (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*, 51, 83-133.

Friedman, N., & Fanning, E.L. (2004). Overweight and obesity: an overview of prevalence, clinical impact, and economic impact. *Disease Management*, 7(Supplement 1), S-1.

Friedrich, M., Petzke, K.J., Raederstorff, D., Wolfram, S., & Klaus, S. (2011). Acute effects of epigallocatechin gallate from green tea on oxidation and tissue incorporation of dietary lipids in mice fed a high-fat diet. *Int J Obes (Lond)* In press.

Fujioka, K., Greenway, F., Sheard, J., & Ying, Y. (2006). The effects of grapefruit on weight and insulin resistance: relationship to the metabolic syndrome. *Journal of medicinal food*, 9 (1), 49-54.

Fujisaka, S., Usui, I., Bukhari, A., Ikutani, M., Oya, T., Kanatani, Y., & Kobayashi, M. (2009). Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. *Diabetes*, 58 (11), 2574-2582.

Galati, G., Lin, A., Sultan, A.M., & O'Brien, P.J. (2006). Cellular and in vivo

hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radic Biol Med*, 40(4), 570-580.

Galgani, J., & Ravussin, E. (2008). Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *Int J Obes (Lond)*, 32, 109–119.

Gandek, B., Sinclair, S.J., Kosinski, M., & Ware Jr, J.E. (2004). Psychometric evaluation of the SF-36® health survey in medicare managed care. *Health care financing review*, 25 (4), 5.

Ganzer, M., Aberham, A., & Stuppner, H. (2006). "Development and validation of an HPLC/UV/MS method for simultaneous determination of 18 preservatives in grapefruit seed extract". *J Agric Food Chem*, 54 (11), 3768-72.

Gao, S., & Hu, M. (2010). Bioavailability challenges associated with development of anti-cancer phenolics. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 10, 550-567.

Garvey, W. (2013). New tools for weight-loss therapy enable a more robust medical model for obesity treatment: rationale for a complications-centric approach. *Endocrine Practice*, 19 (5), 864-874.

Garvey, W.T., Garber, A.J., Mechanick, J.I., Bray, G.A., Dagogo-Jack, S., & Einhorn, D. (2014). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease, *Endocrine Practice*, 20 (9), 977-989.

Gee, J.M., & Johnson, I.T. (2001). Polyphenolic compounds: interactions with the gut and implications for human health. *Current medicinal chemistry*, 8 (11), 1245-1255.

Georgiev, M., Pastore, S., Lulli, D., Alipieva, K., Kostyuk, V., Potapovich, A., Panetta, M., & Korkina, L. (2012). Verbascum xanthophoeniceum-derived phenylethanoid glycosides are potent inhibitors of inflammatory chemokines in dormant and interferon-gamma-stimulated human keratinocytes. *Journal of ethnopharmacology*, 144 (3), 754-760.

Gerhauser, C. (2012). Cancer chemoprevention and nutri-epigenetics: state of the art and future challenges. *Natural Products in Cancer Prevention and Therapy*, 73-132.

Gleichauf, C.N., & Roe, D.A. (1989). The menstrual cycle's effect on the reliability of bioimpedance measurements for assessing body composition. *The American journal of clinical nutrition*, 50 (5), 903-907.

Goel, A., & Aggarwal, B.B. (2010). Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs. *Nutrition and cancer*, 62, 919-930.

Gómez-Ambrosi, J., Silva, C., Catalán, V., Rodríguez, A., Galofré, J.C., Escalada, J., Valentí, V., Rotellar, F., Romero, S., Ramírez, B., & Salvador, J. (2012). Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care*, 35 (2), 383-388.

Gonthier, M.P., Remesy, C., Scalbert, A., Cheynier, V., Souquet, J.M., Poutanen, K., & Aura, A.M. (2006). Microbial metabolism of caffeic acid and its esters chlorogenic and caftaric acids by human faecal microbiota in vitro. *Biomedecine & pharmacotherapie*, 60, 536-540.

Gonzales, A.M., & Orlando, RA. (2008). Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutr Metab (Lond)*, 5, 17.

González-Castejón, M., & Rodríguez-Casado, A. (2011). Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: a review. *Pharmacological Research*, 64 (5), 438-455.

González-Vallinas, M., González-Castejón, M., Rodríguez-Casado, A., & de Molina, A.R. (2013). Dietary phytochemicals in cancer prevention and therapy: a complementary approach with promising perspectives. *Nutrition reviews*, 71 (9), 585-599.

Gopinath, B., Russell, J., Flood, V.M., Burlutsky, G., & Mitchell, P. (2014). Adherence to dietary guidelines positively affects quality of life and functional status of older adults. *J. Acad. Nutr. Diet*, 114, 220-22.

Gramza, A., & Korczak, J. (2005). Tea constituents (*Camellia sinensis* L.) as antioxidants in lipid systems. *Trends in Food Science & Technology*, 16 (8), 351-358.

Granado-Serrano, A.B., Martín, M.A., Bravo, L., Goya, L., & Ramos, S. (2006). Quercetin induces apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl-2, and inhibition of PI-3-kinase/Akt and ERK pathways in a human hepatoma cell

line (HepG2). *The Journal of nutrition*, 136 (11), 2715-2721.

Grassi, D., Ferri, L., Desideri, G., Di Giosia, P., Cheli, P., Del Pinto, R., & Ferri, C. (2013). Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Current pharmaceutical design*, 19 (13), 2432-2438.

Grassi, D., Necozione, S., Lippi, C., Croce, G., Valeri, L., Pasqualetti, P., Desideri, G., Blumberg, J.B., & Ferri, C. (2005). Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension*, 46 (2), 398-405.

Graziani, G., D'argenio, G., Tuccillo, C., Loguercio, C., Ritieni, A., Morisco, F., Blanco, V., Fogliano, V., & Romano, M. (2005). Apple polyphenol extracts prevent damage to human gastric epithelial cells in vitro and to rat gastric mucosa in vivo. *Gut*, 54 (2), 193-200.

Greenberg, J.A., & Geliebter, A. (2012). Coffee, hunger, and peptide YY. *J Am Coll Nutr*, 31, 160-166.

Greenway, F.L., Fujioka, K., Plodkowski, R.A., Mudaliar, S., Guttadauria, M., Erickson, J., Kim, D.D., Dunayevich, E., & COR-I Study Group. (2010). Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 376 (9741), 595-605.

Grove, J.R., & Prapavessis, H. (1992). Preliminary evidence for the reliability and validity of an abbreviated Profile of Mood States. *International Journal of Sport Psychology*.

Grundy, J.S., Eliot, L.A., Kulmatycki, K.M., & Foster, R.T. (1998). Grapefruit juice and orange juice effects on the bioavailability of nifedipine in the rat. *Biopharm Drug Dispos*, 19 (3), 175- 83.

Guo, F., & Garvey, W.T. (2017). Cardiometabolic Disease Staging Predicts Effectiveness of Weight Loss Therapy to Prevent Type 2 Diabetes: Pooled Results From Phase III Clinical Trials Assessing Phentermine/Topiramate Extended Release. *Diabetes Care*, dc170088.

Guo, Q., Zhao, B., Shen, S., Hou, J., Hu, J., & Xin, W. (1999). ESR study on the structure-antioxidant activity relationship of tea catechins and their epimers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1427 (1), 13-23.

Gurley, B.J., Steelman, S.C., & Thomas, S.L. (2015). Multi-ingredient, caffeine-containing dietary supplements: history, safety, and efficacy. *Clinical therapeutics*, 37 (2), 275-301.

Gutiérrez-Fisac, J.L., Guallar-Castillón, P., León-Muñoz, L.M., Graciani, A., Banegas, J.R., & Rodríguez-Artalejo, F. (2012). Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obesity reviews*, 13 (4), 388-392.

Haenen, G.R., Paquay, J.B., Korthouwer, R.E., & Bast, A. (1997). Peroxynitrite scavenging by flavonoids. *Biochemical and biophysical research communications*, 236 (3), 591-593.

Hall, K.D. (2012). Modeling metabolic adaptations and energy regulation in humans. *Annu Rev Nutr*, 32, 35–54.

Halliwell, B., Zhao, K., & Whiteman, M. (2000). The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action? *Free radical research*, 33, 819-830.

Han., Shen., & Lou., (2007). Dietary polyphenols and their biological significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 8 (9), 950–988

Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H., & Poutanen, K. (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *International journal of molecular sciences*, 11 (4), 1365-1402.

Harborne, J.B. (1989). I: plant phenolics. *Methods in plant biochemistry*, (London: Academic press).

Harrinson, J. (2006). Endocrinología. Derivado de Harrison. Principios de la Medicina Interna, 16a Edición. Ed. *Mc Graw-Hill Interamericana*. (capítulo 16) Obesidad: 269

Heiss, C., Kleinbongard, P., Dejam, A., Perré, S., Schroeter, H., Sies, H., & Kelm, M. (2005). Acute consumption of flavanol rich cocoa and the reversal of endothelial dysfunction in smokers. *Journal of the American College of Cardiology*, 46 (7), 1276-1283.

Herranz-Lopez, M., Fernandez-Arroyo, S., Perez-Sanchez, A., Barrajon-Catalan, E., Beltran-Debon, R., & Menendez, J.A., (2012) Synergism of plant-derived polyphenols in adipogenesis: Perspectives and implications.

*Phytomedicine In press.*

Hinney, A., Vogel, C.I., & Hebebrand, J. (2010). From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *European child & adolescent psychiatry*, 19 (3), 297-310.

Hollman, P.C. (2014). Unravelling of the health effects of polyphenols is a complex puzzle complicated by metabolism. *Archives of biochemistry and biophysics*, 559, 100-105.

Hou, D.X., Fujii, M., Terahara, N., & Yoshimoto, M. (2004). Molecular mechanisms behind the chemopreventive effects of anthocyanidins. *BioMed Research International*, (5), 321-325.

Houtkooper, L.B., Lohman, T.G., Going, S.B., & Howell, W.H. (1996). Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *The American journal of clinical nutrition*, 64 (3), 436-448.

Howells, L.M., Berry, D.P., Elliott, P.J., Jacobson, E.W., Hoffmann, E., Hegarty, B., Brown, K., Steward, W.P., & Gescher, A.J. (2011). Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases--safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer prevention research*, 4, 1419-1425.

Hsu, C. H., Tsai, T. H., Kao, Y. H., Hwang, K. C., Tseng, T. Y., & Chou, P. (2008). Effect of green tea extract on obese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical nutrition*, 27 (3), 363-370.

Hsu, C.L., Huang, S.L., & Yen, G.C. (2006) Inhibitory effect of phenolic acids on the proliferation of 3T3-L1 preadipocytes in relation to their antioxidant activity. *J Agric Food Chem*, 54, 4191-7.

Huang, J., Zhang, Y., Zhou, Y., Zhang, Z., Xie, Z., Zhang, J., et al. (2013). Green tea polyphenols alleviate obesity in broiler chickens through the regulation of lipid-metabolism-related genes and transcription factor expression. *J Agric Food Chem*, 61, 8565-72.

Hursel, R., Viechtbauer, W., & Westerterp-Plantenga, M.S. (2009). The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: a meta-analysis. *Int J Obes*, 33, 956-61.

Hursel, R., Viechtbauer, W., Dulloo, A.G., Tremblay, A., Tappy, L.,

Rumpler, W., & Westerterp-Plantenga, M.S. (2011). The effects of catechin rich teas and caffeine on energy expenditure and fat oxidation: A meta-analysis. *Obes Rev*, 12, 573–581.

Hussain, S.M., Hess, K.L., Gearhart, J.M., Geiss, K.T., & Schlager, J.J. (2005). In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicology in vitro*, 19 (7), 975-983.

Huxley, R., Lee, C.M., Barzi, F., Timmermeister, L., Czernichow, S., Perkovic, V., Grobbee, D.E., Batty, D., Woodward, M. (2009). Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med*, 169, 2053–2063.

Igel, L.I., Powell, A.G., Apovian, C.M., & Aronne, L.J. (2012). Advances in medical therapy for weight loss and the weight-centric management of type 2 diabetes mellitus. *Current atherosclerosis reports*, 14 (1), 60-69.

Ikarashi, N., Toda, T., Okaniwa, T., Ito, K., Ochiai, W., & Sugiyama, K. (2011). Anti- Obesity and Anti-Diabetic Effects of Acacia Polyphenol in Obese Diabetic KKAy Mice Fed High-Fat Diet. *Evid Based Complement Alternat Med*, 952031.

Ikeda, I., Hamamoto, R., Uzu, K., Imaizumi, K., Nagao, K., Yanagita, T., & Kakuda, T. (2005). Dietary gallate esters of tea catechins reduce deposition of visceral fat, hepatic triacylglycerol, and activities of hepatic enzymes related to fatty acid synthesis in rats. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 69 (5), 1049-1053.

Iqbal, M., Freitas, A.A., Johnson, C.G., & Vergassola, M. (2008). Message-passing algorithms for the prediction of protein domain interactions from protein-protein interaction data. *Bioinformatics*, 24 (18), 2064-70.

Jara, A. (2001) Endocrinología. Ed. Médica panamericana, Capítulo 98 *Obesidad*. 775-792.

Jensen, R.E., Dunn, C.D., Youngman, M.J., & Sesaki, H. (2004). Mitochondrial building blocks. *Trends in cell biology*, 14 (5), 215-218.

Jeon, S.M., Lee, S.A., & Choi, M.S. (2014). Antiobesity and vasoprotective effects of resveratrol in ApoE-deficient mice. *J Med Food*, 17, 310–316.

Jess, T., Zimmermann, E., Kring, S.I.I., Berentzen, T., Holst, C., Toubro, S.,

Astrup, A., Hansen, T., Pedersen, O., & Sørensen, T.I. (2008). Impact on weight dynamics and general growth of the common FTO rs9939609: a longitudinal Danish cohort study. *International journal of obesity*, 32 (9), 1388-1394.

Johns, D.J., Hartmann-Boyce, J., Jebb, S.A., & Aveyard, P. (2014). Diet or exercise interventions vs combined behavioral weight management programs: a systematic review and meta-analysis of direct comparisons. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114 (10), 1557-1568.

Jones, L. (1999). Genetically modified foods. *BMJ: British Medical Journal*, 318 (7183), 581.

Joshiyura, K.J., Hu, F.B., Manson, J.E., Stampfer, M.J., Rimm, E.B., Speizer, F.E., Colidtz, G., Ascherio, A., Rosner, B., Spiegelman, D., & Willett, W.C. (2001). The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Annals of internal medicine*, 134 (12), 1106-1114.

Judice, P.B, Matias, C.N., Santos, D.A., Magalhaes, J.P., Hamilton, M.T., Sardinha, L.B., & Silva, A.M. (2013b). Caffeine intake, short bouts of physical activity, and energy expenditure: a double-blind randomized crossover trial. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 8.

Júdice, P.B., Magalhães, J.P., Santos, D.A., Matias, C.N., Carita, A.I., Armada-Da-Silva, P.A., & Silva, A.M. (2013a). A moderate dose of caffeine ingestion does not change energy expenditure but decreases sleep time in physically active males: a double-blind randomized controlled trial. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38 (999), 49-56.

Jung, M., Triebel, S., Anke, T., Richling, E., & Erkel, G. (2009). Influence of apple polyphenols on inflammatory gene expression. *Molecular nutrition & food research*, 53 (10), 1263-1280.

Jurgens, T.M., Whelan, A.M., Killian, L., Doucette, S., Kirk, S., & Foy, E. (2012). Green tea for weight loss and weight maintenance in overweight or obese adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12.

Kammerer, J., Boschet, J., Kammerer, D. R., & Carle, R. (2011). Enrichment and fractionation of major apple flavonoids, phenolic acids and dihydrochalcones using anion exchange resins. *LWT-Food Science and Technology*, 44 (4), 1079-1087.

Kampa, M., Hatzoglou, A., Notas, G., Damianaki, A., Bakogeorgou, E., Gemetzi, C., Kouroumalis, E., Martin & Castanas, E. (2000). Wine antioxidant polyphenols inhibit the proliferation of human prostate cancer cell lines. *Nutrition and cancer*, 37 (2), 223-233.

Kanadaswami, C., Lee, L.T., Lee, P.P.H., Hwang, J.J., Ke, F.C., Huang, Y.T., & Lee, M.T. (2005). The antitumor activities of flavonoids. *In vivo*, 19 (5), 895-909.

Kang, L., Heng, W., Yuan, A., Baolin, L., & Fang, H. (2010). Resveratrol modulates adipokine expression and improves insulin sensitivity in adipocytes: Relative to inhibition of inflammatory responses. *Biochimie*, 92 (7), 789-796.

Karamanlidis, G., Karamitri, A., Docherty, K., Hazlerigg, D.G., & Lomax, M.A. (2007). C/EBP $\beta$  reprograms white 3T3-L1 preadipocytes to a brown adipocyte pattern of gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, 282 (34), 24660-24669.

Kaul, S., Rothney, M.P., Peters, D.M., Wacker, W.K., Davis, C.E., & Shapiro, M.D. (2012). Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)*, 20 (6), 1313-8.

Keevil, J.G., Osman, H.E., Reed, J.D., & Folts, J.D. (2000). Grape juice, but not orange juice or grapefruit juice, inhibits human platelet aggregation. *The Journal of nutrition*, 130 (1), 53-56.

Kennedy, D.O., & Haskell, C.F. (2011). Cerebral blood flow and behavioural effects of caffeine in habitual and non habitual consumers of caffeine: a near infrared spectroscopy study. *Biol Psychol*, 86, 298-306.

Khan, A., Safdar, M., Ali-Khan, M.M., Khattak, K.N., & Anderson, R.A. (2003). Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26, 3215-8.

Khushnud, T., & Mousa, S.A. (2013). Potential Role of Naturally Derived Polyphenols and Their Nanotechnology Delivery in Cancer. *Molecular biotechnology*, 55, 78.

Kim, H.M., & Kim, J. (2013). The effects of green tea on obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Metab J*, 37, 173-5.

Kim, M.H., Kang, K.S., & Lee, Y.S. (2010). The inhibitory effect of genistein on hepatic steatosis is linked to visceral adipocyte metabolism in mice with diet-

induced non- alcoholic fatty liver disease. *Br J Nutr*, 104, 1333-42.

Kim, S., Jin, Y., Choi, Y., & Park, T. (2011). Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. *Biochemical pharmacology*, 81 (11), 1343-1351.

Kim, S., Ruengwilysup, C., & Fung, D.Y.C. (2004). Antibacterial effect of water-soluble tea extracts on foodborne pathogens in laboratory medium and in a food model. *Journal of food protection*, 67 (11), 2608-2612.

Kim, Y., Kweon, J., Kim, A., Chon, J.K., Yoo, J.Y., Kim, H.J., Kim, S., Lee, C., Jeong, E., & Chung, E. (2013). A library of TAL effector nucleases spanning the human genome. *Nat Biotechnol*, 31, 251-258.

Klaus, S., Pültz, S., Thöne-Reineke, C., & Wolfram, S. (2005). Epigallocatechin gallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation. *International journal of obesity*, 29 (6), 615-623.

Knaggs, A.R. (2001) The biosynthesis of shikimate metabolites. *Nat. Prod. Rep*, 18, 334-355.

Ko, C.H., Siu, W.S., Wong, H.L., Shum, W.T., Fung, K.P., & San Lau, C.B. (2011). Probone and antifat effects of green tea and its polyphenol, epigallocatechin, in rat mesenchymal stem cells in vitro. *J Agric Food Chem*, 59, 9870-6.

Konstantinidou, V., Ruiz, L.A.D., & Ordovás, J.M. (2014). Personalized nutrition and cardiovascular disease prevention: From Framingham to PREDIMED. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 5 (3), 368-371.

Kotecha, P.M., Desai, B.B., & Madhavi, D.L. (1998). Carrot. *Food science and technology*, 119-140.

Krewer, C., Ribeiro, E.E., Ribeiro, E. A., Moresco, R.N., Marques, M.I., Montagner, S., & Cruz, I.B. (2011). Habitual intake of guaraná and metabolic morbidities: an epidemiological study of an elderly Amazonian population. *Phytotherapy research*, 25 (9), 1367-1374.

Kroon, P.A., Clifford, M.N., Crozier, A., Day, A.J., Donovan, J.L., Manach, C., & Williamson, G. (2004). How should we assess the effects of exposure to dietary polyphenols in vitro?. *The American journal of clinical nutrition*, 80 (1), 15-

21.

Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., Sobotka, P.A., Sadowski, J., Bartus, K., & Abraham, W.T. (2009). Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet*, 373 (9671), 1275-1281.

Kumar, S., & Pandey, A.K. (2007). Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *The Scientific World Journal*, 73, 637–670.

Kwon, W.Y., Suh, G.J., Kim, K.S., Kwak, Y.H., & Kim, K. (2012). 4F, apolipoprotein AI mimetic peptide, attenuates acute lung injury and improves survival in endotoxemic rats. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72 (6), 1576-1583.

Kyle, U.G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A.D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J.M., & Scharfetter, H. (2004). Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition*, 23 (5), 1226-1243.

Lafay, S., Gil-Izquierdo, A., Manach, C., Morand, C., Besson, C., & Scalbert, A. (2006). Chlorogenic acid is absorbed in its intact form in the stomach of rats. *The Journal of nutrition*, 136, 1192-1197.

Lagouge, M., Argmann, C., Gerhart-Hines, Z., Meziane, H., Lerin, C., Daussin, F., Messadeq, N., Milne, J., Lambert, P., & Geny, B. (2006). Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ . *Cell*, 127 (6), 1109-1122.

Lam, E., Partridge, S.R., & Allman-Farinelli, M. (2016). Strategies for successful recruitment of young adults to healthy lifestyle programmes for the prevention of weight gain: a systematic review. *Obesity Reviews*, 17 (2), 178-200.

Lambert JD, & Yang CS. (2003). Cancer chemopreventive activity and bioavailability of tea and tea polyphenols. *Mutat Res*, 523–524, 201–208.

Lambert, J.D., Hong, J., Yang, G.Y., Liao, J., & Yang, C.S. (2005). Inhibition of carcinogenesis by polyphenols: evidence from laboratory investigations. *The American journal of clinical nutrition*, 81 (1), 284-291.

Landete, J.M. (2011). Ellagitannins, ellagic acid and their derived metabolites: a review about source, metabolism, functions and health. *Food Research International*, 44 (5), 1150-1160.

Lane, A.M., Whyte, G.P., Terry, P.C., & Nevill, A.M. (2005). Mood, self-set goals and examination performance: the moderating effect of depressed mood. *Personality and individual differences*, 39 (1), 143-153.

Larrosa, M., Garcia-Conesa, M.T., Espin, J.C., & Tomas-Barberan, F.A. (2010). Ellagitannins, ellagic acid and vascular health. *Molecular aspects of medicine*, 31, 513-539.

Lecube, A., Monereo, S., Rubio, M.Á., Martínez-de-Icaya, P., Martí, A., Salvador, J., Masmiquel, L., Goday, A., Bellido, D., Lurbe, E., & García-Almeida, J.M. (2017). Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64, 15-22.

Lee, J.M, Robson, M.D., Yu, L.M., Shirodaria, C.C., & Cunnington, C. (2009) Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*, 54, 1787–1794.

Lefort, E.C., & Blay, J. (2013). Apigenin and its impact on gastrointestinal cancers. *Molecular nutrition & food research*, 57, 126-144.

Letenneur, L., Proust-Lima, C., Le Gouge, A., Dartigues, J.F., & Barberger-Gateau, P. (2007). Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *American journal of epidemiology*, 165 (12), 1364-1371.

Leunes, A., & Burger, J. (2000). Profile of mood states research in sport and exercise psychology: Past, present, and future. *Journal of applied sport psychology*, 12 (1), 5-15.

Li, A., Li, S., Zhang, Y., Xu, X., Chen, Y., & Li, H. (2014). Resources and Biological Activities of Natural Polyphenols. *Nutrients*, 6, 6020–6047.

Li, C., Allen, A., Kwagh, J., Doliba, N.M., Qin, W., Najafi, H., & Smith, T.J. (2006). Green tea polyphenols modulate insulin secretion by inhibiting glutamate dehydrogenase. *Journal of biological chemistry*, 281 (15), 10214-10221.

Li, Y., Ying, C., Zuo, X., Yi, H., Yi, W., & Meng, Y. (2009) Green tea polyphenols down-regulate caveolin-1 expression via ERK1/2 and p38MAPK in endothelial cells. *J Nutr Biochem*, 20, 1021-7.

Lichtenstein, A.H., Appel, L.J., Brands, M., Carnethon, M., Daniels, S., Franch, H.A., Franklin, B., Kris-Etherton, P., Harris, W.S., Howard, B., & Karanja, N. (2006). Diet and lifestyle recommendations revision 2006. *Circulation*, 114 (1), 82-96.

Lin, H.S., Yue, B.D., & Ho, P.C. (2009). Determination of pterostilbene in rat plasma by a simple HPLC-UV method and its application in pre-clinical pharmacokinetic study. *Biomedical chromatography : BMC*, 23, 1308-1315.

Lin, Y., Shi, R., Wang, X., & Shen, H.M. (2008). Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. *Current cancer drug targets*, 8, 634-646.

Little, A.R., Miller, D.B., Li, S., Kashon, M.L., & O'Callaghan, J.P. (2012). Trimethyltin- induced neurotoxicity: Gene expression pathway analysis, q-RT-PCR and immunoblotting reveal early effects associated with hippocampal damage and gliosis. *Neurotoxicol Teratol*, 34, 72-82.

Liu, H.S., Chen, Y.H., Hung, P.F., & Kao, Y.H. (2006). Inhibitory effect of green tea (-)-epigallocatechin gallate on resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes depends on the ERK pathway. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290 (2), 273-281.

Liu, R.H. (2013). Health-Promoting Components of Fruits and Vegetables in the Diet. *Advances in Nutrition*, 4 (3), 384-392.

Liu, Y., Pukala, T.L., Musgrave, I.F., Williams, D.M., Dehle, F.C., & Carver, J.A. (2013). Gallic acid is the major component of grape seed extract that inhibits amyloid fibril formation. *Bioorg Med Chem Lett*, 23, 6336-6340.

Loli, H., Kumar Narwal, S., Kumar Saun, N., & Gupta, R. (2015). Lipases in medicine: An overview. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 15 (14), 1209-1216.

Lopes, L.J., Santos, G.D., de Oliveira, E.R., Correa, M.M., & Gomes, M.J. (2012). Quality of life and its relation with corporal mass and satisfaction with the weight in schoolchildren. *Revista de enfermagem UFPE on line-ISSN: 1981-8963*, 6 (8), 1774-1780.

Lopez-Garcia, E., van Dam, R.M., Qi, L., & Hu, F.B. (2006). Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. *Am J Clin Nutr*, 84, 888-893.

López-Jiménez, F., Bhatia, S., Collazo-Clavell, M.L., Sarr, M.G. & Somers, V.K. (2005). Safety and efficacy of bariatric surgery in patients with coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*, 80, 1157–62.

Lucas-Abellán, C., Fortea, I., Gabaldón, J.A., & Núñez-Delicado, E. (2007). Encapsulation of quercetin and myricetin in cyclodextrins at acidic pH. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56 (1), 255-259.

Lucas-Abellán, C., Fortea, M.I., Gabaldón, J. A., & Núñez-Delicado, E. (2008). Complexation of resveratrol by native and modified cyclodextrins: determination of complexation constant by enzymatic, solubility and fluorimetric assays. *Food chemistry*, 111 (1), 262-267.

Lucas-Abellán, C., Guillén, I., Mercader-Ros, M.T., Serrano-Martínez, A., Núñez-Delicado, E., & Gabaldón, J.A. (2014). Fluorimetric determination of sulphathiazole in honey by means the formation of CDs inclusion complexes. *Carbohydrate polymers*, 103, 87-93.

Lucas-Abellán, C., Mercader-Ros, M.T., Zafrilla, M.P., Gabaldón, J.A., & Núñez-Delicado, E. (2011). Comparative study of different methods to measure antioxidant activity of resveratrol in the presence of cyclodextrins. *Food and chemical toxicology*, 49 (6), 1255-1260.

Ma, L., Lee, B. H., Mao, R., Cai, A., Jia, Y., Clifton, H., & Zheng, J. (2014). Nicotinic Acid Activates the Capsaicin Receptor TRPV1. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*.

Macht, M. (2008). How emotions affect eating: a five-way model. *Appetite*, 50, 1–11.

Majem, L.S., Barba, L.R., Bartrina, J.A., Rodrigo, C.P., Santana, P.S., & Quintana, L.P. (2003). Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Medicina clínica*, 121 (19), 725-732.

Malerba, S., Turati, F., Galeone, C., Pelucchi, C., Verga, F., La Vecchia, C., & Tavani, A. (2013). A meta-analysis of prospective studies of coffee consumption and mortality for all causes, cancers and cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*, 28, 527–539.

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Remesy, C., & Jimenez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical*

*nutrition*, 79, 727-747.

Mansouri, E., Khorsandi, L., & Abedi, H.A. (2014). Antioxidant effects of proanthocyanidin from grape seed on hepatic tissue injury in diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci*, 17, 461–465.

Mao, T.K., Van de Water, J., Keen, C.L., Schmitz, H.H., & Gershwin, M.E. (2002). Effect of cocoa flavanols and their related oligomers on the secretion of interleukin-5 in peripheral blood mononuclear cells. *J. Med. Food*, 5, 17–22 .

Marfell-Jones, M., Olds, T., Stewart, A., & Carter, L. (2006). *International standards for anthropometric assessment*. Potchefstroom, South Africa, ISAK.

Markus, M.A., & Morris, B.J. (2008). Resveratrol in prevention and treatment of common clinical conditions of aging. *Clinical interventions in aging*, 3 (2), 331.

Marra, F., & Lotersztajn, S. (2013). Pathophysiology of NASH: perspectives for a targeted treatment. *Current pharmaceutical design*, 19 (29), 5250-5269.

Marso, S.P., Daniels, G.H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J.F., & Nauck, M.A. (2016). LEADER Trial: Liraglutide reduces mortality in patients with type 2 diabetes. *Rev Argent Cardiol*, 84, 394-399.

Martinez, J.A. (2000). Body-weight regulation: causes of obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59 (03), 337-345.

Martinez, J.A., Moreno, B., & Martinez-González, M.A. (2004). Prevalence of obesity in Spain. *Obesity Reviews*, 5 (3), 171-172.

Martínez, M.E. (2005). Primary prevention of colorectal cancer: lifestyle, nutrition, exercise. In *Tumor Prevention and Genetics III* (177-211). Springer Berlin Heidelberg.

Mataix, J. (2002). *Nutrientes y Alimentos*. Ed. Ergón. Madrid.

Mathur, S., Devaraj, S., Grundy, S.M., & Jialal, I. (2002). Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans. *J. Nutr*, 132, 3663–3667.

Matić, I., Žižak, Ž., Simonović, M., Simonović, B., Gođevac, D., Šavikin, K., & Juranić, Z. (2010). Cytotoxic effect of wine polyphenolic extracts and resveratrol against human carcinoma cells and normal peripheral blood mononuclear cells. *Journal of medicinal food*, 13 (4), 851-862.

Matsui, T., Tanaka, T., Tamura, S., Toshima, A., Tamaya, K., Miyata, Y., & Matsumoto, K. (2007).  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory profile of catechins and theaflavins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55 (1), 99-105.

Mazza, G., Cacace, J.E., & Kay, C.D. (2004). Methods of analysis for anthocyanins in plants and biological fluids. *Journal of AOAC international*, 87 (1), 129-145.

Mazzanti, G., Menniti, Ippolito, F., Moro, P.A., Cassetti, F., Raschetti R., Santuccio, C., & Mastrangelo, S. (2009). Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol*, 65 (4), 331-341.

Mazzucotelli, A., Ribet, C., Castan-Laurell, I., Daviaud, D., Guigné, C., Langin, D., & Valet, P. (2008). The transcriptional co-activator PGC-1 $\alpha$  up regulates apelin in human and mouse adipocytes. *Regulatory peptides*, 150 (1), 33-37.

McNair, D. M., Lorr, M., & Droppleman, L. F. (1971). Profile of mood state manual. *San Diego (CA): Educational and Industrial Testing Service*.

McNair, D.M., Heuchert, J.P., & Shilony, E. (2003). Profile of Mood States: Bibliography 1964–2002. *New York: Multi-Health Systems Inc*.

McNair, D.M., Lorr, M., & Droppleman, L.F. (1992). *Profile of mood states* (pp. 1-40). San Diego, CA: Educational and industrial testing service.

Meigs, J.B., Wilson, P.W., Nathan, D.M., D'Agostino, R.B., Williams, K., & Haffner, S.M. (2003). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*, 52(8), 2160-2167.

Mela, D.J. (2006). Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity. *Appetite*, 47, 10–17.

Mittman, N., Desiraju, B., Fazil, I., Kapupara, H., Chattopadhyay, J., Jani, C. M., & Avram, M. M. (2010). Serum fructosamine versus glycosylated hemoglobin as an index of glycemic control, hospitalization, and infection in diabetic hemodialysis patients. *Kidney international*, 78, 41-45.

Miyazaki, R., Kotani, K., Ayabe, M., Tsuzaki, K., Shimada, J., Sakane, N., & Ishii, K. (2013). Minor effects of green tea catechin supplementation on cardiovascular risk markers in active older people: a randomized controlled trial.

*Geriatrics & gerontology international*, 13 (3), 622-629.

Moran, J.M., Lavado-Garcia, J.M., & Pedrera-Zamorano, J.D. (2011). Methods for nurses to measure body composition. *Rev Lat Am Enfermagem*, 19 (4), 1033-8.

Mordes, J.P., Liu, C., & Xu, S. (2015). Medications for weight loss. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 22 (2), 91-97.

Moreno-Aliaga, M.J., Santos, J.L., Marti, A., & Martinez, J.A. (2005). Does weight loss prognosis depend on genetic make-up?. *Obesity reviews*, 6 (2), 155-168.

Morris, M.C., Evans, D.A., Tangney, C.C., Bienias, J.L., & Wilson, R.S. (2006). Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*, 67, 1370-1376.

Mukai, Y., & Sato, S. (2011). Polyphenol-containing azuki bean (*Vigna angularis*) seed coats attenuate vascular oxidative stress and inflammation in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Biochem*, 22, 16-21.

Murase T, Misawa K, Minegishi Y, Aoki M, Ominami H, Suzuki Y, Shibuya Y & Hase T. (2011) Coffee polyphenols suppress diet-induced body fat accumulation by downregulating SREBP-1c and related molecules in C57BL/6J mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 300, 122-33.

Murase, T., Haramizu, S., Shimotoyodome, A., & Tokimitsu, I. (2006) Reduction of diet induced obesity by a combination of tea-catechin intake and regular swimming. *Int J Obes (Lond)*, 30, 561-8.

Murota, K., & Terao, J. (2003). Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism. *Archives of biochemistry and biophysics*, 417, 12-17.

Murphy, C.T., McCarroll, S.A., Bargmann, C.I., Fraser, A., Kamath, R.S., Ahringer, J., Li, H., & Kenyon, C. (2003). Genes that act downstream of DAF-16 to influence the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 424 (6946), 277-283.

Mursu, J., Voutilainen, S., Nurmi, T., Tuomainen, T.P., Kurl, S., & Salonen, J.T. (2008). Flavonoid intake and the risk of ischaemic stroke and CVD mortality in middle-aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *British Journal of Nutrition*, 100 (04), 890-895.

Naasani, I., Oh-hashii, F., Oh-hara, T., Feng, W.Y., Johnston, J., Chan, K., &

Tsuruo, T. (2003). Blocking telomerase by dietary polyphenols is a major mechanism for limiting the growth of human cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer research*, 63 (4), 824-830.

Nagao, T., Hase, T., & Tokimitsu, I. (2007). A green tea extract high in catechins reduces body fat and cardiovascular risks in humans. *Obesity*, 15 (6), 1473-1483.

Nagasako-Akazome, Y., Kanda, T., Ohtake, Y., Shimasaki, H., & Kobayashi, T. (2007). Apple polyphenols influence cholesterol metabolism in healthy subjects with relatively high body mass index. *Journal of oleo science*, 56 (8), 417-428.

Nagatomo, A., Nishida, N., Fukuhara, I., Noro, A., Kozai, Y., Sato, H., & Matsuura, Y. (2015). Daily intake of rosehip extract decreases abdominal visceral fat in preobese subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 8, 147.

Nakagawa, T., & Yokozawa, T. (2002). Direct scavenging of nitric oxide and superoxide by green tea. *Food and Chemical Toxicology*, 40 (12), 1745-1750.

Nakazato, K., Hongsun, S., & Waga, T. (2006). Effects of dietary apple polyphenol on adipose tissues weights in Wistar rats. *Experimental Animals*, 55 (4), 383-389.

Nanjo, F., Honda, M., Okushio, K., Matsumoto, N., Ishigaki, F., Ishigami, T., & Yukihiro, H.A. (1993). Effects of dietary tea catechins on  $\alpha$ -tocopherol levels, lipid peroxidation, and erythrocyte deformability in rats fed on high palm oil and perilla oil diets. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 16 (11), 1156-1159.

Narita, M., Kaneko, C., Miyoshi, K., Nagumo, Y., Kuzumaki, N., Nakajima, M., Nanjo, K., Matsuzawa, K., Yamazaki, M., & Suzuki. (2006). Chronic pain induces anxiety with concomitant changes in opioidergic function in the amygdala. *Neuropsychopharmacology*, 31 (4), 739-750.

Narkiewicz, K., Phillips, B.G., Kato, M., Hering, D., Bieniaszewski, L., & Somers, V.K. (2005). Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension*, 45 (4), 522-525.

Nenclares Portocarrero, A., & Jiménez Genchi, A. (2005). Estudio de validación de la traducción al español de la Escala Atenas de Insomnio. *Salud Mental*, 28 (5).

Netzel, M., Netzel, G., Kammerer, D. R., Schieber, A., Carle, R., Simons, L., & Konczak, I. (2007). Cancer cell antiproliferation activity and metabolism of black carrot anthocyanins. *Innovative food science & emerging technologies*, 8 (3), 365-372.

Nguyen, K.D., Qiu, Y., Cui, X., Goh, Y.S., Mwangi, J., David, T., Mukundan, L., Brombacher, F., Locksley, R.M., & Chawla, A. (2011). Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature*, 480 (7375), 104-108.

Nicewarner-Peña, S.R., Freeman, R.G., Reiss, B.D., He, L., Peña, D.J., Walton, I.D., & Natan, M.J. (2001). Submicrometer metallic barcodes. *Science*, 294 (5540), 137-141.

Nurmi, T., Mursu, J., Heinonen, M., Nurmi, A., Hiltunen, R., & Voutilainen, S. (2009). Metabolism of berry anthocyanins to phenolic acids in humans. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57, 2274-2281.

O'Brien, P.E., MacDonald, L., Anderson, M., Brennan, L., & Brown, W.A. (2013). Long-term outcomes after bariatric surgery: fifteen-year follow-up of adjustable gastric banding and a systematic review of the bariatric surgical literature. *Annals of surgery*, 257 (1), 87-94.

O'Connor, P. J., Carvalho, A. L., Freese, E. C., & Cureton, K. J. (2013). Grape consumption's effects on fitness, muscle injury, mood, and perceived health. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 23 (1), 57-64.

Ogasawara, J., Kitadate, K., Nishioka, H., Fujii, H., Sakurai, T., & Kizaki, T. (2011). Comparison of the effect of oligonol, a new lychee fruit-derived low molecular form of polyphenol, and epigallocatechin-3-gallate on lipolysis in rat primary adipocytes. *Phytother Res*, 25, 467-71.

Ogden, C.L., Carroll, M.D., Kit, B.K., & Flegal, K.M. (2014). Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama*, 311 (8), 806-814.

Ohta, Y., Sami, M., Kanda, T., Saito, K., Osada, K., & Kato, H. (2006). Gene expression analysis of the anti-obesity effect by apple polyphenols in rats fed a high fat diet or a normal diet. *Journal of Oleo Science*, 55, 305-314.

Onat, A., Avc, G.Ş., Barlan, M.M., Uyarel, H., Uzunlar, B., & Sansoy, V. (2004). Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation

to coronary risk. *International journal of obesity*, 28 (8), 1018-1025.

Organizacion Mundial de la Salud (Ginebra). (1992). *CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Meditor.

Organización Mundial de la Salud. (2000). Comité de Expertos de la OMS sobre la obesidad: *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO technical report series, 894*, Ginebra (Suiza).

Organización Mundial de la Salud. (2012). *Estadísticas sanitarias mundiales*.

Organización Mundial de la Salud. (2013). *Guía para las mediciones físicas*.

Owira, P.M., & Ojewole, J.A. (2009). Grapefruit juice improves glycemic control but exacerbates metformin-induced lactic acidosis in non-diabetic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 31 (9), 563-70.

Packianathan, I.C., Fuller, N.J., Peterson, D.B., Wright, A., Coward, W.A., & Finer, N. (2005). Use of a reference four-component model to define the effects of insulin treatment on body composition in type 2 diabetes: the 'Darwin study'. *Diabetologia*, 48 (2), 222-229.

Padwal, R.S., Pajewski, N.M., Allison, D.B., & Sharma, A.M. (2011). Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *Canadian Medical Association Journal*, 183 (14), 1059-1066.

Pan, A., Malik, V.S., Hao, T., Willett, W.C., Mozaffarian, D., & Hu, FB. (2013). Changes in water and beverage intake and long-term weight changes: results from three prospective cohort studies. *Int J Obes (Lond)*, 37, 1378-1385.

Pandey, K.B., & Rizvi, S.I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2, 270-278.

Papamichael, C., Karatzis, E., Karatzi, K., Aznaouridis, K., Papaioannou, T., Protogerou, A., Stamatelopoulos, K., & Mavrikakis, M. (2004). Red wine's antioxidants counteract acute endothelial dysfunction caused by cigarette smoking in healthy nonsmokers. *American heart journal*, 147 (2), 274.

Paquay, J.B., Haenen, G.R., Stender, G., Wiseman, S.A., Tijburg, L.B., & Bast, A. (2000). Protection against nitric oxide toxicity by tea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48 (11), 5768-5772.

Park, J.E., Park, C.J., Sakchaisri, K., Karpova, T., Asano, S., McNally, J., Sunwoo, Y., Leem, S.H., & Lee, K.S. (2004). Novel functional dissection of the localization-specific roles of budding yeast polo kinase Cdc5p. *Mol Cell Biol*, 24 (22), 9873-86.

Park, S., Kim, da S., & Kang, S. (2011). *Gastrodia elata* Blume water extracts improve insulin resistance by decreasing body fat in diet-induced obese rats: vanillin and 4- hydroxybenzaldehyde are the bioactive candidates. *Eur J Nutr*, 50, 107-18.

Patrick, D.L., & Erickson, P. (1993). Assessing health-related quality of life for clinical decision making. In: Walker SR, Rosser RM, editors. *Quality of life assessment. Key issues in the 1990s*. London: Kluwer Academic Publishers; p. 11-63.

Pearson, D.A., Paglieroni, T.G., Rein, D., Wun, T., Schramm, D.D., & Wang, J.F. (2002). The effects of flavanol-rich cocoa and aspirin on ex vivo platelet function. *Thromb Res*, 106, 191-197.

Pereira, D.F., Cazarolli, L.H., Lavado, C., Mengatto, V., Figueiredo, M.S., Guedes, A., & Silva, F.R. (2011). Effects of flavonoids on  $\alpha$ -glucosidase activity: potential targets for glucose homeostasis. *Nutrition*, 27 (11), 1161-1167.

Pereira, E., Barros, L., Martins, A., & Ferreira, I. (2012). Towards chemical and nutritional inventory of Portuguese wild edible mushrooms in different habitats. *Food Chem*, 130, 394-403.

Pérez De La Cruz, A.J.; Luna López, V. & Culebras Fernández, J.M. (2010): «Capítulo 18. Nutrición y Obesidad»; *Tratado de Nutrición. Tomo IV. Nutrición Clínica*. Editorial Médica Panamericana, Madrid; pp. 419-446.

Peterson, J., Dwyer, J., Adlercreutz, H., Scalbert, A., Jacques, P., & McCullough, M.L. (2010). Dietary lignans: physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction. *Nutrition reviews*, 68, 571-603.

Peterson, J.J., Beecher, G.R., Bhagwat, S. A., Dwyer, J.T., Gebhardt, S.E., Haytowitz, D.B., & Holden, J.M. (2006). Flavanones in grapefruit, lemons, and limes: A compilation and review of the data from analytical literature. *J Food Comp Analysis*, 19, 74-80.

Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Halpern, A., Krempf, M., & Wilding, J. P. (2015). A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine*, 373 (1), 11-22.

Pialoux, V., Mischler, I., Mounier, R., Gachon, P., Ritz, P., Coudert, J., & Fellmann, N. (2004). Effect of equilibrated hydration changes on total body water estimates by bioelectrical impedance analysis. *British journal of nutrition*, 91 (01), 153-159.

Pickavance, L.C., Brand, C.L., Wassermann, K., & Wilding, J.P. (2005). The dual PPAR $\alpha$ / $\gamma$  agonist, ragaglitazar, improves insulin sensitivity and metabolic profile equally with pioglitazone in diabetic and dietary obese ZDF rats. *British journal of pharmacology*, 144 (3), 308-316.

Pierpont, Y.N., Dinh, T.P., Salas, R.E., Johnson, E.L., Wright, T.G., Robson, M.C., & Payne, W.G. (2014). Obesity and surgical wound healing: a current review. *ISRN obesity*, 13.

Pietta, P.G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*, 63 (7), 1035-1042.

Pinent, M., Blade, C., Salvado, M.J., Blay, M., Pujadas, G., & Fernandez-Larrea, J. (2006). Procyanidin effects on adipocyte-related pathologies. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 46, 543-50.

Plaisance, E.P., Lukasova, M., Offermanns, S., Zhang, Y., Cao, G., & Judd, R.L. (2009). Niacin stimulates adiponectin secretion through the GPR109A receptor. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 296 (3), E549-E558.

Plank, L.D. (2005). Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 8 (3), 305-309.

Poirier, P., Giles, T.D., Bray, G.A., Hong, Y., Stern, J.S., Pi-Sunyer, F.X., & Eckel, R.H. (2006). Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation*, 113 (6), 898-918.

Popat, R., Plesner, T., Davies, F., Cook, G., Cook, M., Elliott, P., Jacobson, E., Gumbleton, T., Oakervee, H., & Cavenagh, J. (2013). A phase 2 study of SRT501 (resveratrol) with bortezomib for patients with relapsed and or refractory multiple myeloma. *British journal of haematology*, 160, 714-717.

Predimed Plus. Información disponible en: <http://predimedplus.com/>

Pu, P., Gao, D-M., Mohamed, S., Chen, J., Zhang, J., Zhou, X-Y., Zhou, N-J., Xie, J., & Jiang, H. (2012). Naringin ameliorates metabolic syndrome by activating AMP-activated protein kinase in mice fed a high-fat diet. *Arch Biochem Biophys*, 518, 61-70.

Qin, B., Polansky, M.M., Harry, D., & Anderson, R.A. (2010). Green tea polyphenols improve cardiac muscle mRNA and protein levels of signal pathways related to insulin and lipid metabolism and inflammation in insulin-resistant rats. *Mol Nutr Food Res*, 54 (1), 14-23.

Quiñones, M., Miguel, M., & Aleixandre, A. (2012). Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*, 27 (1), 76-89.

Raglin, J.S., & Morgan, W.P. (1994). Development of a scale for use in monitoring training-induced distress in athletes. *International journal of sports medicine*, 15 (02), 84-88.

Ramos, S., Alía, M., Bravo, L., & Goya, L. (2005). Comparative effects of food-derived polyphenols on the viability and apoptosis of a human hepatoma cell line (HepG2). *Journal of agricultural and food chemistry*, 53 (4), 1271-1280.

Rein, D., Lotito, S., Holt, R.R., Keen, C.L., Schmitz, H.H., & Fraga, C.G. (2000). Epicatechin in human plasma: in vivo determination and effect of chocolate consumption on plasma oxidation status. *The Journal of nutrition*, 130 (8), 2109-2114.

Renaud, S.D., & de Lorgeril, M. (1992). Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *The Lancet*, 339 (8808), 1523-1526.

Rimando, A.M., Cuendet, M., Desmarchelier, C., Mehta, R.G., Pezzuto, J.M., & Duke, S.O. (2002). Cancer chemopreventive and antioxidant activities of pterostilbene, a naturally occurring analogue of resveratrol. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50, 3453-3457.

Rivera, L., Moron, R., Sanchez, M., Zarzuelo, A., & Galisteo, M. (2008) Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats. *Obesity*, 16, 2081-7.

Rivière, C., Pawlus, A.D., & Mérillon, J.M. (2012). Natural stilbenoids: distribution in the plant kingdom and chemotaxonomic interest in Vitaceae. *Natural product reports*, 29 (11), 1317-1333.

Robbins, R.J. (2003). Phenolic acids in foods: an overview of analytical methodology. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51, 2866-2887.

Rodrigo, R., Miranda, A., & Vergara, L. (2011). Modulation of Endogenous Antioxidant System by Wine Polyphenols in Human Disease. *Clinica Chimica Acta*, 412, 410-424.

Romain, C., Alcaraz, P. E., Chung, L. H., & Cases, J. (2017). Regular consumption of HolisFiit, a polyphenol-rich extract-based food supplement, improves mind and body well-being of overweight and slightly obese volunteers: a randomized, double-blind, parallel trial. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 1-9.

Romano, B., Pagano, E., Montanaro, V., Fortunato, A.L., Milic, N., & Borrelli, F. (2013). Novel insights into the pharmacology of flavonoids. *Phytother Res*, 27, 1588–1596.

Romero-Corral, A., Montori, V.M., Somers, V. K., Korinek, J., Thomas, R.J., Allison, T.G., Mookadam, F., & Lopez-Jimenez, F. (2006). Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *The Lancet*, 368 (9536), 666-678.

Romero-Corral, A., Somers, V. K., Sierra-Johnson, J., Thomas, R.J., Collazo-Clavell, M.L., Korinek, J., Allison, T.G., Batsis, J.A., Sert-Kuniyoshi, F.H., & Lopez-Jimenez, F. (2008). Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *International journal of obesity*, 32 (6), 959-966.

Ros, E., Martinez-Gonzalez, M.A., Estruch, R., Salas-Salvado, J., Fito, M., Martinez, J.A., & Corella, D. (2014). Mediterranean diet and cardiovascular health: teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*, 5, 330S–336S.

Rössner, S., Sjöström, L., Noack, R., Meinders, A.E., & Nosedá, G. (2000). The European Orlistat Obesity Study. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res*, 8, 49-61.

Rothwell, J.A., Urpi-Sarda, M., Boto-Ordoñez, M., Knox, C., Llorach, R., Eisner, R., & Andres-Lacueva, C. (2012). Phenol-Explorer 2.0: a major update of the Phenol-Explorer database integrating data on polyphenol metabolism and pharmacokinetics in humans and experimental animals. *Database*, 2012.

Roza, A.M., & Shizgal, H.M. (1984). The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *The American journal of clinical nutrition*, 40 (1), 168-182.

Ruano, C., Henriquez, P., Martinez-Gonzalez, M.A., Bes-Rastrollo, M., Ruiz-Canela, M., & Sanchez-Villegas, A. (2013). Empirically derived dietary patterns and health-related quality of life in the sun project. *Plos one*, 8.

Ruchel, J. B., Braun, J. B., Adefegha, S. A., Manzoni, A. G., Abdalla, F. H., de Oliveira, J. S., & Castilhos, L. G. (2017). Guarana (*Paullinia cupana*) ameliorates memory impairment and modulates acetylcholinesterase activity in Poloxamer-407-induced hyperlipidemia in rat brain. *Physiology & behavior*, 168, 11-19.

Sadik, C.D., Sies, H., & Schewe, T. (2003). Inhibition of 15-lipoxygenases by flavonoids: structure–activity relations and mode of action. *Biochemical Pharmacology*, 65 (5), 773-781.

Sae-tan, S., Grove, K.A., & Lambert, J.D. (2011) Weight control and prevention of metabolic syndrome by green tea. *Pharmacol Res*, 64, 146-54.

Salas-Salvadó, J., Fernández-Ballart, J., Ros, E., Martínez-González, M.A., Fitó, M., Estruch, R., & Flores, G. (2008). Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Archives of Internal Medicine*, 168 (22), 2449-2458.

Salas-Salvadó, J., Rubio, M. A., Barbany, M., & Moreno, B. (2007). Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Medicina clínica*, 128 (5), 184-196.

Saleem, M., Kim, H.J., Ali, M.S., & Lee, Y.S. (2005). An update on bioactive plant lignans. *Natural product reports*, 22 (6), 696-716.

Samaha, F.F., Iqbal, N., Seshadri, P., Chicano, K.L., Daily, D. A., McGrory, J., Williams, T., Williams, M., Gracely, E., & Stern, L. (2003). A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *New England Journal of Medicine*, 348 (21), 2074-2081.

Sánchez-Ballesta, M.T., Jiménez, J.B., Romero, I., Orea, J.M, Maldonado, R., Ureña, A.G., Escribano, M.I & Merodio, C. (2006). Effect of high CO<sub>2</sub> pretreatment on quality, fungal decay and molecular regulation of stilbene phytoalexin biosynthesis in stored table grapes. *Postharvest Biology and Technology*, 42, 209-216.

Sanders, L.M. 2016. Carbohydrate: Digestion, absorption and metabolism. *Encyclopedia of Food and Health, Academic Press, Oxford*, 643-650.

Sarkar, F.H., & Li, Y. (2002). Mechanisms of cancer chemoprevention by soy isoflavone genistein. *Cancer and Metastasis Reviews*, 21 (3-4), 265-280.

Sarma, D.N., Barrett, M.L., Chavez, M.L., Gardiner, P., Ko, R., Mahady, G.B., & Dog, T.L. (2008). Safety of green tea extracts. *Drug Safety*, 31 (6), 469-484.

Scalbert, A., & Williamson, G. (2000). Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *The Journal of nutrition*, 130, 2073-2085.

Scarborough, P., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K.K., Allender, S., Foster, C., & Rayner, M. (2011). The economic burden of ill health due to diet, physical inactivity, smoking, alcohol and obesity in the UK: an update to 2006–07 NHS costs. *Journal of Public Health*, 33 (4), 527-535.

Scazzocchio, B., Vari, R., Filesi, C., D'Archivio, M., Santangelo, C., & Giovannini, C. (2011). Cyanidin-3-O-beta-glucoside and protocatechuic acid exert insulin-like effects by upregulating PPARgamma activity in human omental adipocytes. *Diabetes*, 60, 2234- 44.

Schewe, T., Sadik, C., Klotz, L.O., Yoshimoto, T., Kühn, H., & Sies, H. (2001). Polyphenols of cocoa: inhibition of mammalian 15-lipoxygenase. *Biological chemistry*, 382 (12), 1687-1696.

Scott, B.C., Butler, J., Halliwell, B., & Aruoma, O.I. (1993). Evaluation of the antioxidant actions of ferulic acid and catechins. *Free radical research communications*, 19 (4), 241-253.

SEEDO (2000). Sociedad Española para el estudio de la Obesidad. Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*, 115, 587-597.

SEEDO (2007). Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Medicina clínica*, 128 (5), 184-196.

Seeram, N.P., Adams, L.S., Zhang, Y., Lee, R., Sand, D., Scheuller, H.S., & Heber, D. (2006). Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54 (25), 9329-9339.

Serrano, J., Puupponen-Pimia, R., Dauer, A., Aura, A.M., & Saura-Calixto, F. (2009). Tannins: current knowledge of food sources, intake, bioavailability and biological effects. *Molecular nutrition & food research*, 53 (2), S310-329.

Sevimli-Gur, C., Cetin, B., Akay, S., Gulce-Iz, S., & Yesil-Celiktas, O. (2013). Extracts from black carrot tissue culture as potent anticancer agents. *Plant foods for human nutrition*, 68 (3), 293-298.

Shanmuganayagam, D., Beahm, M.R., Kuhns, M.A., Krueger, C.G., Reed, J.D., Folts, & J.D. (2011). Differential effects of grape (*Vitis vinifera*) skin polyphenolics on human platelet aggregation and low-density lipoprotein oxidation. *J Agric Food Chem*, 60, 5787-5794.

Sharifi, M.H., Eftekhari, M.H., Ostovan, M.A., & Rezaianazadeh, A. (2017). Effects of Therapeutic Lifestyle Change Diet and Q10 Plus L-Carnitine Supplementation on Inflammatory Biomarkers of In-Stent Restenosis, Lipid Profile, and Left Ventricular Ejection Fraction in Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 19 (4).

Sharma, A.K., Bharti, S., Ojha, S., Bhatia, J., Kumar, N., Ray, R., Kumari, S., & Arya, D.S. (2011). Up-regulation of PPARU $\alpha$ , heat shock protein-27 and -72 by naringin attenuates insulin resistance, u $\alpha$ -cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes. *Br J Nutr*, 106 (11), 1713-23.

Sharma, A.M., & Kushner, R.F. (2009). A proposed clinical staging system for obesity. *International journal of obesity*, 33 (3), 289-295.

Shen, C.L., Samathanam, C., Graham, S., Dagda, R.Y., Chyu, M.C., & Dunn, D.M. (2012). Green Tea Polyphenols and 1-alpha-OH-Vitamin D(3) Attenuate Chronic Inflammation-Induced Myocardial Fibrosis in Female Rats. *J Med Food In press*, 15 (3), 269-277.

Shi, J., Yu J., Pohorly, J. E., & Kakuda, Y. (2003). Polyphenolics in grape seeds-biochemistry and functionality. *J Med Food*, 6 (4), 291-9.

Shi, Y., & Burn, P. (2004). Lipid metabolic enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity. *Nat Rev Drug Discov*, 3 (8), 695-710.

Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P.S. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta medica*, 64, 353-356.

Siavash, M., Sadeghi, M., Salarifar, F., Amini, M., & Shojaee-Moradie, F. (2008). Comparison of body mass index and waist/height ratio in predicting definite coronary artery disease. *Ann Nutr Metab*, 53, 162-6.

Silva, S., Bronze, M. R., Figueira, M. E., Siwy, J., Mischak, H., Combet, E., & Mullen, W. (2015). Impact of a 6-wk olive oil supplementation in healthy adults on urinary proteomic biomarkers of coronary artery disease, chronic kidney disease, and diabetes (types 1 and 2): a randomized, parallel, controlled, double-blind study. *The American journal of clinical nutrition*, 101 (1), 44-54.

Singh, I., Mok, M., Christensen, A.M., Turner, A.H., & Hawley, J.A. (2008). The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 18 (2), 127-132.

Siva, B., Edirisinghe, I., Randolph, J., Steinberg, F., & Kappagoda, T. (2006). Effect of a polyphenolics extracts of grape seeds (GSE) on blood pressure (BP) in patients with the metabolic syndrome (MetS). *FASEB J*, 20, A305.

Sivaprakasapillai, B., Edirisinghe, I., Randolph, J., Steinberg, F., & Kappagoda, T. (2009). Effect of grape seed extract on blood pressure in subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism*, 58, 1743-1746.

Snijder, M.B., Visser, M., Dekker, J.M., Seidell, J.C., Fuerst, T., Tylavsky, F., & Harris, T.B. (2002). The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry. *International journal of obesity*, 26 (7), 984.

Soldatos, C.R., Dikeos, D.G., & Paparrigopoulos, T.J. (2000). Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *Journal of psychosomatic research*, 48 (6), 555-560.

Sone, T., Kuriyama, S., Nakaya, N., Hozawa, A., Shimazu, T., Nomura, K., et al. (2011). Randomized controlled trial for an effect of catechin- enriched green tea consumption on adiponectin and cardiovas- cular disease risk factors. *Food*

*Nutr Res*, 55.

Song, X., Xu, H., Feng, Y., Li, X., Lin, M., & Cao, L. (2012). Protective effect of grape seed proanthocyanidins against liver ischemic reperfusion injury: Particularly in diet-induced obese mice. *Int J Biol Sci*, 8, 1345–1362.

Soobrattee, M.A., Neergheen, V.S., Luximon-Ramma, A., Aruoma, O.I., & Bahorun, T. (2005). Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: mechanism and actions. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 579 (1), 200-213.

Sood, M., Adams, J.E., & Mughal, M.Z. (2003). Lean body mass in children with cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood*, 88 (9), 836-836.

Sosa-Ortiz, A.L., Acosta-Castillo, I., & Prince, M.J. (2012). Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of medical research*, 43 (8), 600-608.

Sousa, S.A.D., Pascoa, H., Conceição, E.C.D., Alves, S.F., Diniz, D.G.A., Paula, J.R.D., & Bara, M.T.F. (2011). Dissolution test of herbal medicines containing *Paullinia cupana*: validation of methods for quantification and assessment of dissolution. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47 (2), 269-277.

Stapleton, P.D., Shah, S., Hamilton-Miller, J.M., Hara, Y., Nagaoka, Y., Kumagai, A., Uesato, S., & Taylor, P.W. (2004). Anti-Staphylococcus aureus activity and oxacillin resistance modulating capacity of 3-O-acyl-catechins. *International journal of antimicrobial agents*, 24 (4), 374-380.

Stein J.H., Keevil J.G., Wiebe D.A., Aeschlimann S., & Folts J.D. (1999) Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility. *Circulation*, 100, 1050-1055.

Stivala, L.A., Savio, M., Carafoli, F., Perucca, P., Bianchi, L., Maga, G., Forti, L., Pagnoni, U.M., Albini, A., Prosperi, E., & Vannini, V. (2001). Specific structural determinants are responsible for the antioxidant activity and the cell cycle effects of resveratrol. *The Journal of biological chemistry*, 276, 22586-22594.

Sugiyama, H., Akazome, Y., Shoji, T., Yamaguchi, A., Yasue, M., Kanda, T., & Ohtake, Y. (2007). Oligomeric procyanidins in apple polyphenol are main active components for inhibition of pancreatic lipase and triglyceride absorption. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55 (11), 4604-4609.

Sun, S., Liu, J., Kadouh, H., Sun, X., & Zhou, k. (2014). Three new anti-proliferative Annonaceous acetogenins with mono-tetrahydro-furan ring from graviola fruit (*Annona muricata*). *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Oxford*, 24 (12), 2773–2776.

Sun, T., Simon, P.W., & Tanumihardjo, S.A. (2009). Antioxidant phytochemicals and antioxidant capacity of biofortified carrots (*Daucus carota* L.) of various colors. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57 (10), 4142-4147.

Taguri, T., Tanaka, T., & Kouno, I. (2004). Antimicrobial activity of 10 different plant polyphenols against bacteria causing food-borne disease. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27 (12), 1965-1969.

Talavera, S., Felgines, C., Texier, O., Besson, C., Lamaison, J.L., & Remesy, C. (2003). Anthocyanins are efficiently absorbed from the stomach in anesthetized rats. *The Journal of nutrition*, 133, 4178-4182.

Tao, J., Shen, X., Ai, Y., & Han, X. (2016). Tea polyphenols protect against ischemia/reperfusion-induced liver injury in mice through anti-oxidative and anti-apoptotic properties. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12 (5), 3433-3439.

Taubert, D., Roesen, R., Lehmann, C., Jung, N., & Schömig, E. (2007). Effects of low habitual cocoa intake on blood pressure and bioactive nitric oxide: a randomized controlled trial. *Jama*, 298 (1), 49-60.

Terry, P. C., Stevens, M. J., & Lane, A. M. (2005). Influence of response time frame on mood assessment. *Anxiety, stress, and coping*, 18 (3), 279-285.

Thavanesan, N. (2011) The putative effects of green tea on body fat: an evaluation of the evidence and a review of the potential mechanisms. *Br J Nutr*, 106, 1297-309.

Thorleifsson, G., Walters, G.B., Gudbjartsson, D.F., Steinthorsdottir, V., Sulem, P., Helgadóttir, A., & Jonsdóttir, T. (2009). Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature genetics*, 41 (1), 18-24.

Tirosh, A., Shai, I., Afek, A., Dubnov-Raz, G., Ayalon, N., Gordon, B., Derazne, E., Tzur, D., Shamis, A., Vinker, S., & Rudich, A. (2011). Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 364 (14), 1315-1325.

Titta, L., Trenei, M., & Sendardo, M. (2010). Blood orange juice inhibits fat accumulation in mice. *Int J Obesity*, 34, 578–588.

Tome-Carneiro, J., Gonzalvez, M., Larrosa, M., Yanez-Gascon, M.J., Garcia-Almagro, F.J., Ruiz-Ros, J.A., Tomas-Barberan, F.A., Garcia-Conesa, M.T., & Espin, J.C. (2013). Resveratrol in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: a dietary and clinical perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1290, 37-51.

Trachootham, D., Lu, W., Ogasawara, M.A., Valle, N.R.D., & Huang, P. (2008). Redox regulation of cell survival. *Antioxidants & redox signaling*, 10 (8), 1343-1374.

Tresserra-Rimbau, A., Rimm, E.B., Medina-Reimon, A., Martinez-Gonzalez, M.A., Lopez-Sabater, M.C., Covas, M.I., & Corella, D. (2014). Polyphenol intake and mortality risk: a re-analysis of the PREDIMED trial. *BMC Med*, 12, 77.

Tsao, R. (2010). Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, 2 (12), 1231–1246.

Tsao, R., & McCallum, J., (2009). Chemistry of Flavonoids. In: de la Rosa L.A., Alvarez-Parrilla E., Gonzalez-Aguilar G., editors. *Fruit and Vegetable Phytochemicals: Chemistry, Nutritional Value and Stability*. Chapter 5 Blackwell Publishing, USA, 131–153.

Uchiyama, S., Taniguchi, Y., Saka, A., Yoshida, A., & Yajima, H. (2011) Prevention of diet-induced obesity by dietary black tea polyphenols extract in vitro and in vivo. *Nutrition*, 27, 287-92.

Ullah, M.F., & Khan, M.W. (2008). Food as medicine: potential therapeutic tendencies of plant derived polyphenolic compounds. *Asian Pac J Cancer Prev*, 9 (2), 187-196.

Vacek, J., Klejdus, B., Lojkova, L., & Kuban, V. (2008). Current trends in isolation, separation, determination and identification of isoflavones: a review. *Journal of separation science*, 31, 2054-2067.

Vaidyanathan, J.B., & Walle, T. (2003). Cellular uptake and efflux of the tea flavonoid (-)epicatechin-3-gallate in the human intestinal cell line Caco-2. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 307, 745-752.

Valls, J., Millan, S., Marti, M. P., Borrás, E., & Arola, L. (2009). Advanced separation methods of food anthocyanins, isoflavones and flavanols. *Journal of chromatography*, 1216, 7143-7172.

Van De Wall, E., Leshan, R., Xu, A. W., Balthasar, N., Coppari, R., Liu, S. M., Jo, Y.H., Mackenzie R.G., Allison D.B., Dun N.J., & Elmquist, J. (2008). Collective and individual functions of leptin receptor modulated neurons controlling metabolism and ingestion. *Endocrinology*, 149 (4), 1773-1785.

van Gelder, B.M., Buijsse, B., Tijhuis, M., Kalmijn, S., Giampaoli, S., Nissinen, A., & Kromhout, D. (2007). Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *Eur J Clin Nutr*, 61, 226–232.

Vanschoonbeek, K., Thomassen, B.J., Senden, J.M., Wodzig, W.K., & van Loon, L.J. (2006). Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr*, 136, 977-80.

Vargas, A.J., McDonnell, L.N., Liu, Z., Wertheim, B.C., Thomson, C.A., & Thompson, P.A. (2014). A pilot sweet cherry feeding study in overweight men: Tolerance, safety, and anthocyanin exposure. *Journal of Functional Foods*, 11, 500-508.

Vauzour, D., Rodriguez-Mateos, A., Corona, G., Oruna-Concha, M.J., & Spencer, J.P. (2010). Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients*, 2 (11), 1106-1131.

Vauzour, D., Vafeiadou, K., Rice-Evans, C., Williams, R.J., & Spencer, J.P. (2007). Activation of pro-survival Akt and ERK1/2 signalling pathways underlie the anti-apoptotic effects of flavanones in cortical neurons. *Journal of neurochemistry*, 103 (4), 1355-1367.

vel Szic, K.S., Ndlovu, M.N., Haegeman, G., & Berghe, W.V. (2010). Nature or nurture: let food be your epigenetic medicine in chronic inflammatory disorders. *Biochemical pharmacology*, 80 (12), 1816-1832.

Velderrain-Rodríguez, G.R., Palafox-Carlos, H., Wall-Medrano, A., Ayala-Zavala, J.F., Chen, C.O., Robles-Sánchez, M., Astiazaran-García, H., Alvarez-Parrilla, E., & González-Aguilar, G.A. (2014). Phenolic compounds: their journey after intake. *Food & function*, 5 (2), 189-197.

Visioli, F., De La Lastra, C.A., Andres-Lacueva, C., Aviram, M., Calhau, C., Cassano, A., D'Archivio, M., Faria, A., Fave, G., & Fogliano, V. (2011). Polyphenols and human health: a prospectus. *Critical reviews in food science and nutrition*, 51, 524-546.

Vita, J.A. (2005). Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. *The American journal of clinical nutrition*, 81 (1), 292-297.

Walkowiak, J., Bajerska, J., Kargulewicz, A., Lisowska, A., Siedlerski, G., Szczapa, T., & Grzymisławski, M. (2013). Single dose of green tea extract decreases lipid digestion and absorption from a test meal in humans. *Age (years)*, 22 (30), 24.

Wanders, E.C., Graff, B.D., White & Judd, R.L. (2013). Niacin increases adiponectin and decreases adipose tissue inflammation in high fat dietfed mice, *PLoS One*, 2013, 8, 71285.

Wang-Polagruto, J.F., Villablanca, A.C., Polagruto, J.A., Lee, L., Holt, R.R., Schrader, H.R., Ensunsa, J.L., Steinberg, F.M., Schmitz, H.H., & Keen, C.L. (2006). Chronic consumption of flavanol-rich cocoa improves endothelial function and decreases vascular cell adhesion molecule in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 47, S177-S186.

Wang, A., Wang, S., Zhu, C., Huang, H., Wu, L., Wan, X., & Sang, X. (2016). Coffee and cancer risk: A meta-analysis of prospective observational studies. *Scientific reports*, 6, 33711.

Wang, J., Bi, W., Cheng, A., Freire, D., Vempati, P., Zhao, W., & Schmeidler, J. (2014). Targeting multiple pathogenic mechanisms with polyphenols for the treatment of Alzheimer's disease-experimental approach and therapeutic implications. *Frontiers in aging neuroscience*, 6.

Wang, T., Zang, Y., Ling, W., Corkey, B.E., & Guo, W. (2003). Metabolic partitioning of endogenous fatty acid in adipocytes. *Obesity research*, 11 (7), 880-887.

Weisburg, J.H., Weissman, D.B., Sedaghat, T., & Babich, H. (2004). In vitro cytotoxicity of epigallocatechin gallate and tea extracts to cancerous and normal

cells from the human oral cavity. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 95 (4), 191-200.

Weng, C.J., & Yen, G.C. (2012). Chemopreventive effects of dietary phytochemicals of dietary phytochemicals against cancer invasion and metastasis: phenolic acids, monophenol, polyphenol, and their derivatives. *Cancer treatment reviews*, 38 (1), 76-87.

Westphal, S., Borucki, K., Taneva, E., Makarova, R., & Luley, C. (2007). Extended-release niacin raises adiponectin and leptin. *Atherosclerosis*, 193, 361–365.

Whitcomb, D., & Lowe, M. 2007. Human pancreatic digestive enzymes. *Digestive Diseases and Sciences*, 52 (1), 1-17.

Whoqol Group. (1995). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science & medicine*, 41 (10), 1403-1409.

Widlansky, M.E, Hamburg, N.M., Anter, E., Holbrook, M., Kahn, D.F., & Elliott, J.G. (2007). Acute EGCG supplementation reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Nutr*, 26, 95–102.

Williams, E. J., Baines, K. J., Berthon, B. S., & Wood, L. G. (2017). Effects of an Encapsulated Fruit and Vegetable Juice Concentrate on Obesity-Induced Systemic Inflammation: A Randomised Controlled Trial. *Nutrients*, 9 (2), 116.

Williams, J.E., Wells, J.C., Wilson, C.M., Haroun, D., Lucas, A., & Fewtrell, M.S. (2006). Evaluation of Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in healthy persons and patients by comparison with the criterion 4-component model. *The American journal of clinical nutrition*, 83 (5), 1047-1054.

Williamson, G., & Clifford, M.N. (2010). Colonic metabolites of berry polyphenols: the missing link to biological activity? *Br. J. Nutr*, 104, s48-s66.

Winkielman, P., Knäuper, B., & Schwarz, N. (1998). Looking back at anger: Reference periods change the interpretation of emotion frequency questions. *Journal of Personality and Social Psychology*, 75 (3), 719.

Wolfram, S., Raederstorff, D., Wang, Y., Teixeira, S.R., Elste, V., & Weber, P. (2005). TEAVIGO (epigallocatechin gallate) supplementation prevents obesity in

rodents by reducing adipose tissue mass. *Ann Nutr Metab*, 49, 54-63.

Wong-On, M., & Murillo-Cuzza, G. (2004). Fundamentos fisiopatológicos de la obesidad y su relación con el ejercicio. *Acta Médica Costarricense*, 46, 15-24.

World Health Organization. (2011). Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008.

Worldpanel, K. (2014). French household consumer panel-Kantar worldpanel.

Wright, G., Dawson, B., Jalleh, G., & Law, S. (2010). Impact of compliance on weight loss and health profile in a very low energy diet program. *Australian family physician*, 39 (1/2), 49.

Wu, B., Kulkarni, K., Basu, S., Zhang, S., & Hu, M. (2011). First-pass metabolism via UDP-glucuronosyltransferase: a barrier to oral bioavailability of phenolics. *Journal of pharmaceutical sciences*, 100, 3655-3681.

Wu, X., He, W., Yao, L., Zhang, H., Liu, Z., Wang, W., & Cao, J. (2013). Characterization of binding interactions of (-)-epigallocatechin-3-gallate from green tea and lipase. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61 (37), 8829-8835.

Xiao, J., Kai, G., Yamamoto, K., & Chen, X. (2013a). Advance in dietary polyphenols as  $\alpha$ -glucosidases inhibitors: A review on structure-activity relationship aspect. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53 (8), 818-836.

Xiao, J., Ni, X., Kai, G., & Chen, X. (2013b). A review on structure-activity relationship of dietary polyphenols inhibiting  $\alpha$ -amylase. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53 (5), 497-506.

Xu, Y., Zhang, M., Wu, T., Dai, S., Xu, J., & Zhou, Z. (2015). The anti-obesity effect of green tea polysaccharides, polyphenols and caffeine in rats fed with a high-fat diet. *Food & function*, 6 (1), 296-303.

Yang, C.S., Landau, J.M., Huang, M.T., & Newmark, H.L. (2001). Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annual review of nutrition*, 21, 381-406.

Yang, F., Oz, H.S., Barve, S., De Villiers, W.J., McClain, C.J., & Varilek, G.W. (2001). The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate blocks nuclear factor- $\kappa$ B activation by inhibiting I $\kappa$ B kinase activity in the intestinal epithelial cell line IEC-6. *Molecular Pharmacology*, 60 (3), 528-533.

Yanovski, S.Z., & Yanovski, J.A. (2014). Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *Jama*, 311 (1), 74-86.

Zautra, A., & Goodhart, D. (1979). Quality of life indicators: A review of the literature. *Community Mental Health Review*, 4 (1), 1-14.

Zhang, G., Karns, R., Narancic, N.S., Sun, G., Cheng, H., Missoni, S., Durakovic, Z., Rudan, P., Chakraborty, R., & Deka, R. (2010). Common SNPs in FTO gene are associated with obesity related anthropometric traits in an island population from the eastern Adriatic coast of Croatia. *PLoS One*, 5 (4), e10375.

Zhang, Y.M., & Rock, C.O. (2004). Evaluation of epigallocatechin gallate and related plant polyphenols as inhibitors of the FabG and FabI reductases of bacterial type II fatty-acid synthase. *Journal of Biological Chemistry*, 279 (30), 30994-31001.

Zhang, Z.F., Li, Q., Liang, J., Dai, X.Q., Ding, Y., Wang, J.B., & Li, Y. (2010). Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) protects the insulin sensitivity in rat L6 muscle cells exposed to dexamethasone condition. *Phytomedicine*, 17 (1), 14-18.

Zhao, H., Yakar, S., Gavrilova, O., Sun, H., Zhang, Y., Kim, H., Setser, J., Jou, W., & LeRoith, D. (2004). Phloridzin improves hyperglycemia but not hepatic insulin resistance in a transgenic mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes*, 53 (11), 2901-2909.

Zhong, Z., & Lemasters, J.J. (2004). Role of free radicals in failure of fatty liver grafts caused by ethanol. *Alcohol*, 34, 49-58.

Zhou, Y., Li, M., Yao, Z., Wei, Y., Fu & Yang, Z. (2014). Niacin attenuates the production of pro-inflammatory cytokines in LPS-induced mouse alveolar macrophages by HCA2 dependent mechanisms, *Int. Immunopharmacol*, 23, 121-126.

Ziegenfuss, T.N., Hofheins, J.E., Mendel, R.W., Landis, J., & Anderson, R.A. (2006). Effects of a water-soluble cinnamon extract on body composition and features of the metabolic syndrome in pre-diabetic men and women. *J Int Soc Sports Nutr*, 3, 45-53.

Zunino, S. (2009). Type 2 diabetes and glycemic response to grapes or grape products. *J Nutr*, 139 (9), 1794S-800S.



**X – ANEXOS**



**ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo,.....,

con DNI:.....

DECLARO:

Haber sido informado/a del estudio y procedimientos de la investigación. Los investigadores que van a acceder a mis datos personales y a los resultados de las pruebas son:

Dr. Pedro E. Alcaraz Ramón, Dra. Linda H. Chung, Dra. Juana M<sup>a</sup> Morillas Ruiz, Dr. Jacobo A. Rubio Arias, Dr. Domingo J. Ramos Campo, Dña. M<sup>a</sup> del Carmen Agüera Bolea, D. Cristian Marín Pagán, y D. José Miguel Rubio Pérez.

Asimismo, he podido hacer preguntas del estudio, comprendiendo que me presto de forma voluntaria al mismo y que en cualquier momento puedo abandonarlo sin que me suponga perjuicio de ningún tipo.

CONSIENTO:

1.-) Someterme a las siguientes pruebas exploratorias (Anexos I y II).

2.-) El uso de los datos obtenidos según lo indicado en el párrafo siguiente:

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, le comunicamos que la información que ha facilitado y la obtenida como consecuencia de las exploraciones a las que se va a someter pasará a formar parte del fichero automatizado INVESALUD, cuyo titular es la FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN ANTONIO, con la finalidad de INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN LAS ÁREAS DE CONOCIMIENTO CIENCIAS EXPERIMENTALES Y CIENCIAS DE LA SALUD. Tiene derecho a acceder a esta información y cancelarla o rectificarla, dirigiéndose al domicilio de la entidad, en Avda. de los Jerónimos de Guadalupe 30107 (Murcia). Esta entidad le garantiza la adopción de las medidas oportunas para asegurar el tratamiento confidencial de dichos datos.

En Guadalupe (Murcia) a..... de..... de 2015

El participante,

El investigador,

Fdo:.....

Fdo:.....



**ANEXO II: SOLICITUD DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO  
"Estudio de Suplementación con Extractos Naturales"**

Nombre:	DNI:		
Apellidos:	Sexo:	M	H
Teléfono de contacto:	E-mail:		
Edad (años):	Fecha de nacimiento:		
Peso (kg):	Altura (cm):	BMI (kg/m <sup>2</sup> ):	<input type="text"/>

**Por favor, indique "Sí" o "No" a las siguientes preguntas:**

	Sí	No	N/A
1. ¿Tiene usted una enfermedad metabólica crónica (por ejemplo: diabetes, dislipidemia, obesidad, enfermedad inflamatoria)?			<input type="text"/>
2. ¿Tiene usted alergia a alimentos como la zanahoria, uva, pomelo, té verde, cafeína y/o guaraná?			<input type="text"/>
3. ¿Tiene usted asma?			<input type="text"/>
4. ¿Tiene usted distiroidismo?			<input type="text"/>
5. ¿Usted ha iniciado o ha estado involucrado en un programa de tratamiento crónico, un programa de pérdida de peso y/o un programa de dieta específica en los 6 meses anteriores al inicio del estudio?			<input type="text"/>
6. ¿Usted ha comenzado o ha dejado de fumar?			<input type="text"/>
7. ¿Usted ha estado embarazada o ha deseado tener un bebé en los 6 meses anteriores al inicio del estudio?			<input type="text"/>
8. ¿Usted está afectado con enfermedades infecciosas, como el SIDA, la hepatitis B y/o hepatitis C?			<input type="text"/>
9. ¿Usted está en fase de post-menopausia (sin periodo desde al menos un año)?			<input type="text"/>

Tanita % grasa corporal

Cintura

Altura

Peso

IMC

Índice de obesidad central (ICO)



Mujeres →  $ICO > 0.492$ , Hombres →  $ICO > 0.536$

## ANEXO III: CUESTIONARIO IPAQ

**PARTE 1: ACTIVIDAD FÍSICA RELACIONADA CON EL TRABAJO**

La primera sección es relacionada con su trabajo. Esto incluye trabajos con salario, agrícola, trabajo voluntario, clases, y cualquier otra clase de trabajo no pago que usted hizo fuera de su casa. No incluya trabajo no pago que usted hizo en su casa, tal como limpiar la casa, trabajo en el jardín, mantenimiento general, y el cuidado de su familia. Estas actividades serán preguntadas en la parte 3.

1. ¿Tiene usted actualmente un trabajo o hace algún trabajo no pago fuera de su casa?



No

**Pase a la PARTE 2: TRANSPORTE**

Las siguientes preguntas se refieren a todas las actividades físicas que usted hizo en los **últimos 7 días** como parte de su trabajo pago o no pago. Esto no incluye ir y venir del trabajo.

2. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, construcción pesada, o subir escaleras **como parte de su trabajo**? Piense solamente en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física vigorosa relacionada con el trabajo

**Pase a la pregunta 4**


No sabe/No está seguro(a)

3. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le toma realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realiza como parte de su trabajo?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

4. Nuevamente, piense solamente en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante **los últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo Usted actividades físicas **moderadas como** cargar cosas ligeras **como parte de su trabajo**? Por favor no incluya caminar.

\_\_\_\_\_ días por semana

No actividad física moderada relacionada con el trabajo



**Pase a la pregunta 6**

5. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le toma realizar actividades físicas **moderadas** en uno de esos días que las realiza como parte de su trabajo?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

6. Durante **los últimos 7 días**, ¿Cuántos días **caminó** usted por lo menos 10 minutos continuos **como parte de su trabajo**? Por favor no incluya ninguna caminata que usted hizo para desplazarse de o a su trabajo.

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna caminata relacionada con trabajo **Pase a la PARTE 2: TRANSPORTE**

7. ¿Cuánto tiempo en total pasó generalmente **caminado** en uno de esos días como parte de su trabajo?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

## PARTE 2: ACTIVIDAD FÍSICA RELACIONADA CON TRANSPORTE

Estas preguntas se refieren a la forma como usted se desplazó de un lugar a otro, incluyendo lugares como el trabajo, las tiendas, el cine, entre otros.

8. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días **viajó usted en un vehículo de motor** como un tren, bus, automóvil, o tranvía?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

No viajó en vehículo de motor →

***Pase a la pregunta 10***

9. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **viajando** en un tren, bus, automóvil, tranvía u otra clase de vehículo de motor?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Ahora piense únicamente acerca de **montar en bicicleta** o **caminatas** que usted hizo para desplazarse a o del trabajo, haciendo mandados, o para ir de un lugar a otro.

10. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días **montó usted en bicicleta** por al menos 10 minutos continuos para **ir de un lugar a otro**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

No montó en bicicleta de un sitio a otro →

***Pase a la pregunta 1***

11. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **montando en bicicleta** de un lugar a otro?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

12. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos para ir **de un sitio a otro**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

No caminatas de un sitio a otro → **Pase a la PARTE 3: TRABAJO DE LA CASA, MANTENIMIENTO DE LA CASA, Y CUIDADO DE LA FAMILIA**

13. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días caminando de un sitio a otro?

\_\_\_ horas por día

\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

**PARTE 3: TRABAJO DE LA CASA, MANTENIMIENTO DE LA CASA, Y CUIDADO DE LA FAMILIA**

Esta sección se refiere a algunas actividades físicas que usted hizo en los **últimos 7 días** en y alrededor de su casa tal como arreglo de la casa, jardinería, trabajo en el césped, trabajo general de mantenimiento, y el cuidado de su familia.

14. Piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **vigorosas** tal como levantar objetos pesados, cortar madera, palear nieve, o excavar **en el jardín o patio**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física vigorosa en el jardín o patio →  
**Pase a la pregunta 16**

15. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **vigorosas** en el jardín o patio?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

16. Nuevamente, piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, barrer, lavar ventanas, y rastrillar **en el jardín o patio**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada en el jardín o patio →  
**Pase a la pregunta 18**

17. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas** en el jardín o patio?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

18. Una vez más, piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**,

¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, lavar ventanas, estregar pisos y barrer **dentro de su casa**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada dentro de la casa →

***Pase a la PARTE  
4: ACTIVIDADES  
FÍSICAS DE  
RECREACIÓN,  
DEPORTE Y  
TIEMPO LIBRE***

19. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas** dentro de su casa?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

**PARTE 4: ACTIVIDADES FÍSICAS DE RECREACIÓN, DEPORTE Y TIEMPO LIBRE**

Esta sección se refiere a todas aquellas actividades físicas que usted hizo en los **últimos 7 días** únicamente por recreación, deporte, ejercicio o placer. Por favor no incluya ninguna de las actividades que ya haya mencionado.

20. Sin contar cualquier caminata que ya haya usted mencionado, durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días **caminó** usted por lo menos 10 minutos continuos **en su tiempo libre**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna caminata en tiempo libre



**Pase a la pregunta 22**

21. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando** en su tiempo libre?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

22. Piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **vigorosas** tal como aeróbicos, correr, pedalear rápido en bicicleta, o nadar rápido en su **tiempo libre**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física vigorosa en tiempo libre



**Pase a la pregunta 24**

23. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **vigorosas** en su tiempo libre?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

24. Nuevamente, piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como pedalear en bicicleta a paso regular, nadar a paso regular, jugar dobles de tenis, **en su tiempo libre**?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada en tiempo libre



**Pase a la PARTE 5: TIEMPO DEDICADO A ESTAR**

**SENTADO(A)**

25. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas** en su tiempo libre?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

**PARTE 5: TIEMPO DEDICADO A ESTAR SENTADO(A)**

Las últimas preguntas se refieren al tiempo que usted permanece sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto incluye tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando televisión. No incluya el tiempo que permanece sentado(a) en un vehículo de motor que ya haya mencionado anteriormente.

26. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un **día en la semana**?

\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

27. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un **día del fin de semana**?

\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

## ANEXO IV: RECUERDO DE 24 HORAS

Nombre encuestador:

## RECuento 24 HORAS

NOMBRE:

CURSO:

FECHA:

¿A qué hora te levantaste ayer?

DESAYUNO:

ALMUERZO:

COMIDA:

MERIENDA:

CENA:

RECENA (antes de dormir):

CÓDIGOS DE MEDIDAS:

Cucharada Sopera "CS"

Plato Hondo "PH"

Tazón: 250ml

Rebanada: 20g

Cucharada Postre "CP"

Plato Llano "PL"

Taza o vaso: 200ml

Cada dedo de pan =10g

Cucharada Café "CC"

Plato Postre "PP"

Plato Café "PC"

ANEXO V. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

**¡COMBATE LA OBESIDAD! EN TU PLATO ESTÁ LA CLAVE PARA CONTROLAR EL PESO**

SEEN SEEN Tecnología y Marketing  
 SEEDO SEEDO Tecnología y Marketing  
SEEN y SEEDO son marcas registradas de SEEN y SEEDO

**Verduras y hortalizas**

Al menos **1 ración**. **El agua** ayuda a prevenir la obesidad. Aportan agua, muy pocas calorías y son ricas en vitaminas, antioxidantes, minerales y fibra. Toma de todos los colores un buen plato y limita el aceite que añades.

**Leche y yogur**

**2-3 raciones al día**  
 Mejor desnatados o con bajo contenido en grasa.

**Agua**

Bebe preferentemente agua (6-8 vasos al día) o líquidos con pocas calorías (infusiones, caldos vegetales y bebidas light). Las bebidas azucaradas incrementan el riesgo de obesidad.

**Proteínas**

Las proteínas de alto valor biológico son de origen animal. Contienen todos los aminoácidos en la cantidad suficiente para formar la proteína que el cuerpo necesita. Aportan además grasas, vitaminas y minerales.

**Las carnes:** menos de 6 veces a la semana (100-130 g). Elige las magras, el pollo y limita las rojas, los embutidos y otras carnes procesadas con más grasas saturadas y calorías.

**Pescados:** mínimo 4 veces por semana (entre 120-150 g). Los azules contienen ácidos grasos omega 3 con efectos muy beneficiosos.

**Huevos:** de 4 a 6 a la semana, son una fuente muy completa y económica de proteínas con pocas calorías.

**Quesos:** tienen un contenido alto en proteínas, pero también en grasas saturadas y calorías. **Tomar raciones pequeñas (40-60g) o quesos frescos o desnatados.**

**Legumbres:** de 2 a 3 veces por semana. Mezcladas con cereales aportan una proteína de alto valor biológico.

**Frutas**

Al menos **3 piezas al día**. Variadas y mejor frescas de temporada. Son de bajo contenido calórico, contienen hidratos de carbono y aportan vitaminas, minerales y fibra.

**¡Mantente activo!**

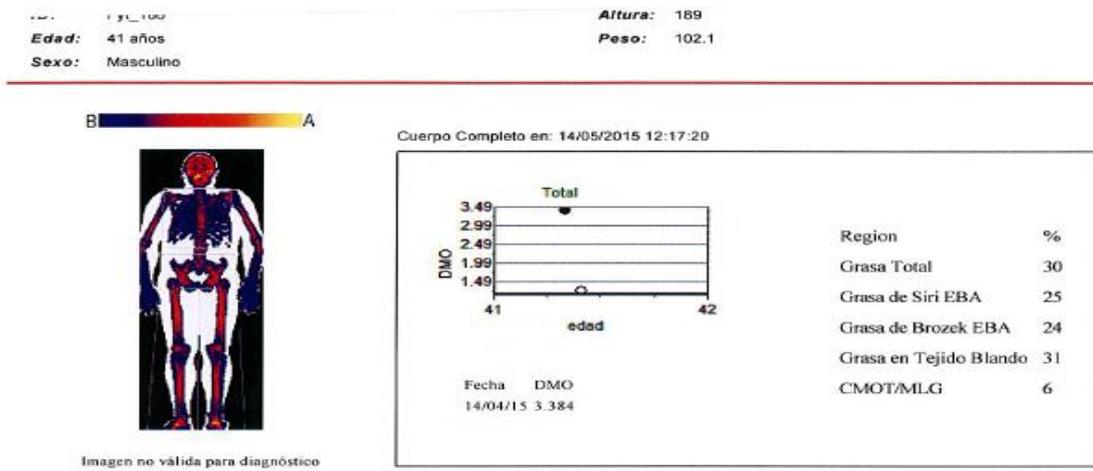
**Cereales, legumbres y patatas**

Tiempo, avena, maíz, arroz y derivados como el pan y la pasta. Inclúyimos también las legumbres porque ambos grupos aportan, sobre todo, hidratos de carbono, pero también proteínas, vitaminas, minerales y fibra.

Las patatas son ricas en hidratos y las puedes incluir en esta zona del plato. Tómatas mejor cocidas o al horno y limita las fritas. Utiliza salsas con poca grasa para la pasta y el arroz.

Un mayor consumo de cereales integrales se asocia a un mejor control del peso.

**ANEXO VI. IMAGEN DE RESULTADOS OBTENIDOS EN DXA DE UN SUJETO DEL ESTUDIO.**



Region	DMO (g/cm <sup>3</sup> )	CMO (g)	Area (cm <sup>2</sup> )	Longitud (cm)	Anchura (cm)	Masa Magra (g)	Masa Grasa (g)	T-Score	Emparejado con Joven(%)	Z-Score	Emparejado por Edad(%)	Var. Estand (%)	Var. Estand (%/año)	Var. Largo Plazo (%)	Var. Largo Plazo (%/año)
Total	1.243	4012	3227			68873	31643	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
Cabeza	1.855	514.4	277.3			3714	1316	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
Pecho	1.068	789.5	739.6			18092	9329	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****

Estándar CVs para todo DMO: 0.9 Consulte el manual para otros valores estimados.  
 4.5 mm X 9.0 mm, 260 mm/s, 64.80 cm, Rev: 4.4.02.3.1 Calib: 07/05/15 S/N 8018

Comentarios:



## ANEXO VII. INTRODUCCIÓN Y CONCLUSIONES EN ITALIANO

En este último anexo, se incluyen las traducciones de la Introducción y las Conclusiones de la investigación con el fin de cumplir con el requisito marcado por el Real Decreto 99/2011 para la obtención de la Mención Internacional en el Título de Doctor, a la que opta la presente tesis doctoral.

### INTRODUZIONE

L'obesità è un problema su scala mondiale che determina un aumento del rischio di sviluppare diverse patologie quali diabete, ipercolesterolemia, malattie cardiovascolari e tumori provocando, di conseguenza, un aumento della spesa sanitaria. Nonostante oggi esistano diversi strumenti di cui le persone in sovrappeso o obese possono beneficiare per ottenere una riduzione del peso corporeo, questi si sono rivelati insufficienti, determinando la necessità di trovare alternative che siano più facilmente accessibili e che non provochino effetti indesiderati. Tre questi, i più studiati, in virtù dei molteplici benefici dimostrati nella letteratura scientifica, sono i polifenoli, antiossidanti molto potenti che si trovano in grandi quantità in frutta e verdura. Esistono molti supplementi contenenti polifenoli nel mercato ma sono pochi quelli approvati dalla EFSA e che godono di trial clinici significativi realizzati su persone.

Per la realizzazione di questo lavoro scientifico ho impiegato una metodologia quantitativa; si tratta, da un punto di vista metodologico, di un trial clinico doppio cieco, con disegno quasi sperimentale con analisi pre-post e con assegnazione aleatoria dei partecipanti ai gruppi che costituiscono il campione al fine di valutare i cambiamenti nella composizione corporea e nella qualità della vita, così come variazioni dei marcatori sanguigni, della qualità del sonno e del tono dell'umore.

In prima istanza, ho raccolto i dati relativi alle caratteristiche della popolazione che costituisce il campione (sesso, età), ho analizzato i dati relativi a composizione corporea, marcatori ematici, attività fisica ed i risultati ottenuti dai differenti test che ho utilizzato per ottenere informazioni riguardo a qualità della vita, qualità del sonno e tono dell'umore.

In secondo luogo, una volta stabilito il gruppo sperimentale e quello di controllo, ho osservato i due gruppi per un periodo di 16 settimane, al fine di valutare l'effetto che la somministrazione di un integratore alimentare ricco in polifenoli, caffeina e vit. B3 ha sulla perdita di peso corporeo e sulla qualità della vita, sul sonno e sul tono dell'umore del gruppo sperimentale.

Per tali ragioni, l'obiettivo di questa tesi dottorale è stato analizzare gli effetti della supplementazione di un composto ricco in polifenoli, caffeina e vit. B3 sulla composizione corporea, sui marcatori biochimici, sulla qualità della vita, sulla qualità del sonno e sul tono dell'umore delle persone in sovrappeso o con obesità di I grado.

**Parole chiave:** obesità, sovrappeso, polifenoli, antiossidanti, supplementi dietetici, peso corporeo, qualità della vita, obesità addominale, caffeina.

La popolazione studiata consta di 92 individui in sovrappeso o con obesità di grado I e che soddisfino i seguenti criteri:

Criteri di inclusione

- Età compresa tra i 25 ed i 55 anni
- Indice di massa corporea (IMC) 25-40 kg/m<sup>2</sup>

Criteri di esclusione

Sono stati esclusi dallo studio tutti quei volontari che soddisfacevano almeno uno dei seguenti criteri:

- Essere affetto da una patologia metabolica e/o cronica (diabete, dislipidemia, tiroidite, patologie infiammatorie, patologia autoimmuni, asma).
- Presentare allergia alimentare ai componenti del prodotto (carote, uva, pompelmo, té verde, caffeina e/o guaranà).
- Soggetti che avevano iniziato o erano stati coinvolti in un programma di trattamento cronico, in un programma di perdita di peso e/o in un programma di dieta specifica nei sei mesi precedenti l'inizio dello studio.
- Individui che avevano smesso di fumare nei sei mesi precedenti l'inizio dello studio o che sostenevano di smettere di fumare durante lo studio.
- Soggetti sottoposti ad intervento di chirurgia bariatrica.

- Soggetti che presentano in anamnesi disturbi alimentari, associati ad ansia e depressione.
- Donne in gravidanza, con desiderio di gravidanza o in allattamento.
- Pazienti affetti da patologie infettive quali AIDS, epatite B o epatite C.
- Donne in fase pre o post menopausa, che non presentino mestruazioni da almeno un anno.

Il campione è stato diviso in due gruppi e l'assegnazione dei partecipanti ad uno dei due è stata realizzata dalla impresa Fytextia tramite il programma Random Sequence Generator in foglio di lavoro Excel con numeri di randomizzazione con codice microsoft VBA (programma Visual Basic per Applicazioni). Il numero di randomizzazione è stato generato utilizzando una randomizzazione semplice in blocchi 1:1 con una addizionale stratificazione per sesso (40% minimo e 60% massimo per ogni sesso) con una lista aleatoria separata.

La randomizzazione è stata effettuata durante la visita 1 (S1), una volta che erano stati adempiuti i criteri di inclusione, che i soggetti avevano rispettato il protocollo e non vi era stata violazione dei criteri di esclusione. Ad ogni partecipante allo studio è stato assegnato un codice di 3 lettere.

Per quanto riguarda le tecniche di mascheramento e cieco, il foglio di lavoro è stato sottoposto all'attenzione del ricercatore principale, il quale, tramite un'assegnazione casuale ha assegnato ad ogni soggetto un codice di 3 lettere associato ad un codice di 3 numeri. La corrispondenza tra questo codice di 3 lettere, il nome del partecipante ed il numero assegnato a ciascun soggetto è stato mantenuto segreto, ed era conosciuto solo dal ricercatore principale e dal coordinatore dello studio. Per l'analisi dei dati raccolti, i ricercatori avevano solo i codici contrassegnati nei campioni e pertanto non sapevano se il campione corrispondeva ad un uomo piuttosto che una donna o anche a placebo piuttosto che al prodotto Fiit-ns®.

Tanto i ricercatori quanto gli stesi partecipanti non sapevano di che gruppo facessero parte.

Come controllo è stato selezionato e somministrato un placebo che presentava le stesse caratteristiche organolettiche e lo stesso aspetto del prodotto in studio.

I due prodotti erano identici e l'assegnazione a ciascuno dei gruppi è stata fatta in cieco, senza realizzare altre tipologie di mascheramento. I contenitori del prodotto erano contrassegnati con una etichetta che li identificava con il codice dello studio FYT (iniziali dell'azienda dello studio Fytexia) ed il codice numerico di ciascun volontario.

Dal momento che lo studio clinico era in doppio cieco, il ricercatore riceveva buste chiuse all'interno delle quali era presente l'informazione riguardo l'assegnazione al gruppo Fiit-ns® o placebo. Le buste di emergenza potevano essere aperte solo dal ricercatore nel caso in cui fosse insorto qualche problema relazionato al prodotto in studio. Per quanto riguarda i dati e l'analisi biochimica, gli scienziati coinvolti potevano accedere solamente al numero aleatorio presente sull'etichetta dei campioni.

Durata totale dello studio: 18 mesi.

Periodo di somministrazione del supplemento nutrizionale: 4 mesi.

Il reclutamento e la selezione dei partecipanti è stata suddivisa in 3 fasi: una prima fase durante il mese di Marzo 2015, durante la quale, è stata diffusa l'informazione attraverso nelle reti sociali e attraverso manifesti nei Centri di Salute, Farmacie, INEM ed altre strutture e si sono realizzate sessioni informative nei case di cura e Centri della Donna.

A questa fase ne è seguita una seconda nel Maggio 2015 ed una terza a Settembre dello stesso anno, per riuscire a reclutare un totale di 92 volontari. Una volta raggiunto il numero dei partecipanti, nello stesso settembre 2015 si iniziò a realizzare lo studio suddividendolo in varie fasi, a causa dell'elevato numero di partecipanti e delle prove che dovevano effettuare per dimostrare che tutti soddisfacevano i criteri di inclusione ed i parametri di sicurezza, continuando lo studio fino a settembre 2016.

Il ricercatore ha realizzato lo studio in accordo con il protocollo, i principi stabiliti nella versione attuale rivista della Dichiarazione di Helsinki (Brasile, 2013) e in accordo con le norme di Buona Pratica Clinica, esattamente come viene indicato nelle Norme Tripartite Armonizzate de la ICH per la Buona Pratica Clinica (1996) e le linee guida per una Buona Pratica Epidemiologica (<http://www.ieatemp.com/goodEpipractice.aspx>).

In linea con gli accordi etici internazionali circa la ricerca biomedica sugli essere umani, il presente studio è stato approvato dal consiglio etico della UCAM.

A compimento di quanto stabilito nella dichiarazione di Helsinki, è stata responsabilità del ricercatore principale informare il paziente riguardo a tutti i dati inerenti la sua partecipazione allo studio, la natura dello stesso, la durata stimata, le procedure che si sarebbero realizzate, i potenziali rischi così come i benefici correlati alla partecipazione allo studio, spiegando con un linguaggio chiaro ed adatto all'interlocutore in che consisteva la partecipazione dello stesso.

Il partecipante ha accettato tutte le condizioni dello studio, firmando il consenso informato alla presenza del ricercatore, che anche lo ha firmato indicando data e luogo.

Il presente studio non comporta nessun rischio addizionale per il paziente, salvo una lieve esposizione alle radiazioni nella densitometria ossea, la cui radiazione effettiva è di circa 0,01mSv (equivalente all' 1% dell' esposizione che si ha sottoponendosi ad una radiografia del torace).

Nonostante il prodotto in studio sia un integratore alimentare, si prenderà come normativa di riferimento il Real Decreto 1344 / 2007, dell' 11 Ottobre, attraverso il quale si regola la farmacovigilanza dei medicinali ad uso umano, e nel quale si stabiliscono gli obblighi dei professionisti sanitari in materia di farmacovigilanza.

I dati sono stati analizzati con il pacchetto statistico SPSS versione 20 per MAC. È stato realizzato uno studio descrittivo delle variabili oggetto dello studio, ottenendo la media, la deviazione standard e gli intervalli. Successivamente, è stata verificata la distribuzione normale con la prova Kolmogorov-Smirnov e la correzione della significatività con il test Lilliefors ed il test di Shapiro-Wilk. Allo stesso tempo, è stato effettuato lo studio di omoschedasticità ed eteroschedasticità delle variabili.

Per calcolare le differenze tra i gruppi e l'effetto del tempo, è stato applicato un modello lineare generale test di T-Student (confronto tra pari) per determinare le differenze intra ed inter gruppo. L'affidabilità e la variabilità dei dati sono stati analizzati con il coefficiente di correlazione intraclassa ed il coefficiente di variazione rispettivamente.

Sono state calcolate le dimensioni dell' effetto ( $n_2$ ) per determinare il significato pratico dei risultati indipendentemente dalle dimensioni dei campione, stimando in questo modo la possibilità di commettere errori di I e di II tipo.

Tutta l'analisi statistica è stata realizzata ad un livello di significatività  $\alpha \leq 0,05$ .

Gli eccezionali risultati dello studio sono:

Ha partecipato allo studio un totale di 72 soggetti, 35 appartenenti al gruppo sperimentale e 37 al gruppo di controllo. Per un periodo di 16 settimane hanno dovuto assumere due capsule al giorno mezz' ora prima dei pasti, ed indossare contapassi per registrare giornalmente i passi. Sono stati misurati parametri antropometrici (indice di massa corporea, indice di obesità centrale), marcatori biochimici (ALT, AST, GGT, urea, creatinina, sodio, potassio, fruttosamina, LDH, omocisteina, glucosio, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi) mentre la qualità della vita, la qualità del sonno e lo stato d' animo sono stati valutati attraverso questionari SF-36, EAI-8 e POMS. Il risultati ottenuti riflettono una riduzione significativa del peso corporeo nel gruppo sperimentale, così come la massa grassa e il grasso del mediastino.

Inoltre si è osservata una riduzione significativa dell'obesità addominale, senza alterazione dei marcatori biochimici ed è stato registrato un miglioramento della qualità della vita di 4 punti. La qualità del sonno ed il tono dell'umore non sono stati pregiudicati dall'utilizzo del supplemento.

In relazione alla qualità della vita dei partecipanti è stato ottenuto un effetto positivo pretest nel gruppo che assumeva il prodotto, come si può evincere dal punteggio totale riportato nel questionario SF-36 di 4,3 punti, in cui risaltano risultati statisticamente significativi nella scala della funzione fisica (5 punti), condizione generale di salute (5,3 punti), vitalità (4,9 punti) e salute mentale (3,7 punti). Così si è potuto osservare che il supplemento non ha influenzato negativamente la qualità del sonno ed il tono dell'umore dei soggetti, in quanto non sono stati ottenuti cambiamenti significativi nei diversi questionari. Si è potuta anche dimostrare la sicurezza del supplemento, in quanto i diversi marcatori biochimici analizzati si sono mantenuti nel range di normalità durante le 16 settimane nella popolazione in studio.

## CONCLUSIONI

La supplementazione di un composto ricco in polifenoli, caffeina e vit. B3 determina effetti benefici sulla composizione corporea, i marcatori biochimici e la qualità della vita. Inoltre, non è stata osservata alcuna alterazione sia per quanto riguarda la qualità del sonno che per quanto concerne il tono dell'umore nelle persone in sovrappeso o con obesità di grado I appartenenti al gruppo sperimentale a cui è stato somministrato il supplemento. Allo stesso tempo, non si sono osservate variazioni nel gruppo di controllo in nessuna delle variabili considerate.

1. A seguito dell'assunzione del supplemento alimentare ricco in polifenoli, caffeina e vit. B3 si è osservata una riduzione pre-post della massa grassa corporea nel gruppo sperimentale, ma non in quello di controllo. Inoltre si è registrata un'interazione positiva tra i gruppi a favore del gruppo che riceveva il supplemento, dove si è osservata una riduzione del peso corporeo di 1,3 kg, una riduzione della massa grassa di 1,1 kg, una riduzione della massa grassa mediastinica del 6,4% ed una diminuzione dell'obesità centrale di 1,2%.

2. Nei soggetti facenti parte del gruppo sperimentale si è registrato un miglioramento della qualità della vita a seguito dell'assunzione per 16 settimane del prodotto ricco in polifenoli, caffeina e vit. B3, riportando differenze statisticamente significative intragruppo ed intergruppo per quanto riguarda capacità fisica, condizioni generali di salute, vitalità e salute mentale, cosa che non è stata invece osservata nel gruppo di controllo.

3. L'assunzione per 16 settimane del prodotto contenente polifenoli, caffeina e vit. B3, non altera la qualità del sonno nei soggetti in sovrappeso o obesi facenti parte del gruppo sperimentale.

4. Il supplemento ricco in polifenoli, caffeina e vit. B3, oggetto del presente studio, non influisce sul tono dell'umore dei partecipanti dopo 16 settimane di trattamento nei soggetti in sovrappeso o obesi appartenenti al gruppo sperimentale.

5. L'analisi pre-post dei marcatori biochimici evidenzia come il supplemento alimentare naturale contenente polifenoli, caffeina e vit. B3 non ha

---

determinato nel gruppo sperimentale effetti dannosi per la salute né a livello epatico, renale, cardiaco né a livello metabolico in soggetti in sovrappeso o obesi.

