



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Ensayo clínico controlado y aleatorizado de eficacia de un ingrediente natural sobre la regulación del apetito, perfil glucídico, lipídico y cambios antropométricos en pacientes con sobrepeso/obesidad grado I

Autor:

Ana Serna Oñate

Directores:

Dr. D. Francisco Javier López Román

Dr. D. Javier Marhuenda Hernández

Murcia, 30 de Septiembre de 2021



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA



ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Ensayo clínico controlado y aleatorizado de eficacia de un ingrediente natural sobre la regulación del apetito, perfil glucídico, lipídico y cambios antropométricos en pacientes con sobrepeso/obesidad grado I

Autor:
Ana Serna Oñate

Directores:
Dr. D. Francisco Javier López Román
Dr. D. Javier Marhuenda Hernández

Murcia, 30 de Septiembre de 2021



AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Francisco Javier López Román y el Dr. D. Javier Marhuenda Hernández como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Ensayo clínico controlado y aleatorizado de eficacia de un ingrediente natural sobre la regulación del apetito, perfil lipídico, perfil glucídico y cambios antropométricos en pacientes con sobrepeso/obesidad grado I” realizada por Dña. Ana Serna Oñate en el Departamento de Fisiología, **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 24 de Septiembre de 2021.

Dr. D. Francisco Javier López Román

Dr. D. Javier Marhuenda Hernández

UCAM



EIDUCAM
Escuela Internacional
de Doctorado

RESUMEN

Los polifenoles han demostrado tener capacidad para mejorar la sensación de apetito, lo que lleva a un mejor control del peso corporal. Sin embargo, a pesar de estar relacionado con las hormonas del hambre, su metabolismo y su mecanismo todavía no se conocen bien.

En la presente Tesis Doctoral se analizó la efectividad de un nutracéutico compuesto por un extracto de *Lippia Citriodora* e *Hibiscus Sabdarrifa* (Lc-Hs) para controlar la saciedad y el hambre en una intervención clínica cruzada, controlada con placebo (Pla). El estudio se dividió en dos períodos de 60 días separados por un período de lavado de 30 días. Al final de cada período, sujetos con sobrepeso y obesidad ($n = 33$; edad = $33,76 \pm 12,23$; IMC = $28,20 \text{ kg / m}^2 \pm 2,47$; masa grasa $30,65 \pm 8,39\%$) ingerieron una comida *ad libitum*. Mientras tanto, la sensación de apetito se determinó mediante escalas visuales analógicas en diferentes momentos. Además, se realizó una extracción de sangre para determinar parámetros bioquímicos (perfil lipídico y glucídico y parámetros de seguridad) y para evaluar hormonas relacionadas con el hambre (insulina, leptina, grelina, adiponectina, GLP-1 y PYY).

Como resultados obtenidos en el estudio se observó una disminución de la sensación de apetito en el tratamiento con Lc-Hs, mostrando un mayor cociente de saciedad los sujetos que habían consumido el producto experimental (Pla = $3,36 \pm 2,33\%$ mm / kcal; Lc-Hs = $5,53 \pm 2,91\%$ mm / kcal; $p < 0,0001$). El área bajo la curva fue mayor en Pla en comparación con Lc-Hs durante la prueba, desde el inicio hasta el minuto 240 (Pla $9136,65 \pm 2261,46\% \times \text{min}^{-1}$; Lc-Hs $8279,73 \pm 2745,71\% \times \text{min}^{-1}$; $p < 0,014$). El consumo de energía fue menor para los sujetos tratados con Lc-Hs ($774,44 \pm 247,77$ kcal) en comparación con los tratados con Pla ($849,52 \pm 246,54$ kcal) ($p < 0,004$). Los valores de leptina variaron con respecto al valor basal (Pla $12,36 \pm 1,98$ ng / mL; Lc-Hs $13,13 \pm 1,99$ ng / mL) hasta el final del estudio (Pla $12,60 \pm 2,02$ ng / mL; Lc-Hs $12,06 \pm 2,05$ ng / mL; $p < 0,047$). Los valores de GLP-1 variaron ($p < 0,001$) en el tratamiento con Lc-Hs desde el inicio ($4,34 \pm 0,49$ ng / ml) hasta el final del estudio ($3,23 \pm 0,52$ ng / ml).

En conclusión, la suplementación con el extracto de Lc-Hs disminuye la sensación de apetito en la población con sobrepeso y obesidad, reduciendo la ingesta calórica después de una comida *ad libitum*. Debido a la variación de las hormonas relacionadas con el hambre y su relación con la sensación de saciedad,

sería interesante desarrollar investigaciones futuras centradas en la variación de las propias hormonas.

Palabras clave: *Hibiscus Sabadariffa*, *Lippia Citriodora*, Apetito, Saciedad, Hambre Obesidad, Polifenoles, Enfermedades de la nutrición, Fármacos naturales.

ABSTRACT

Polyphenols have shown capacity to improve appetite sensation, leading to enhanced control of body weight. However, despite being related with hunger-related hormones, metabolic and mechanism is not well known.

The effectiveness of a nutraceutical composed of extract to *Lippia Citriodora* and *Hibiscus Sabdarrifa* (Lc-Hs) for controlling satiety and hunger was analyzed in a cross-over, placebo-controlled (Pla) clinical intervention. The study was divided in two 60 days periods separated by 30 days length washout period. At the end of each period, overweight and obese subjects (n=33; age = 33.76 ± 12.23 ; BMI = $28.20 \text{ kg/m}^2 \pm 2.47$; fat mass $30.65 \pm 8.39 \%$); had an *ad libitum* lunch; both sexes were proposed to eat an *ad libitum* meal. Meanwhile, appetite sensation was determined by visual analog scales at different times. Moreover, blood extraction was performed to determine biochemical parameters (lipid and glucidic profile and safety parameters) and to evaluate hunger-related hormones (insulin, leptin, ghrelin, adiponectin, GLP-1 and peptide YY).

As results, a decrease in appetite sensation was observed in Lc-Hs treatment, showing higher satiety quotient the subjects who had experimental product (Pla = $3.36 \pm 2.33 \%$ mm/kcal; Lc-Hs = $5.53 \pm 2.91 \%$ mm/kcal; $p < 0.0001$). Area under the curve was higher in Pla compared to Lc-Hs during the test, from baseline to minute 240 (Pla $9136.65 \pm 2261.46 \%$ x min^{-1} ; Lc-Hs $8279.73 \pm 2745.71 \%$ x min^{-1} ; $p < 0.014$). Energy consumption was lower for subjects treated with Lc-Hs ($774.44 \pm 247.77 \text{ kcal}$) compared to those treated with Pla ($849.52 \pm 246.54 \text{ kcal}$) ($p < 0.004$). Leptin values varied from baseline (Pla $12.36 \pm 1.98 \text{ ng/mL}$; Lc-Hs $13.13 \pm 1.99 \text{ ng/mL}$) to the end of the study (Pla $12.60 \pm 2.02 \text{ ng/mL}$; Lc-Hs $12.06 \pm 2.05 \text{ ng/mL}$; $p < 0.047$). GLP-1 values varied ($p < 0.001$) in Lc-Hs treatment from baseline ($4.34 \pm 0.49 \text{ ng/mL}$) to the end of the study ($3.23 \pm 0.52 \text{ ng/mL}$).

Then, the supplementation with the Lc-Hs extract decreases appetite sensation in overweight and obese population, reducing calorie intake after an *ad libitum* meal. Due to variation on hunger-related hormones and the relationship between satiety feelings, it would be interesting to develop future research focused on the variation of the hormones themselves.

Keywords: *Hibiscus Sabadariffa*, *Lippia Citriodora*, Appetite, Satiety, Hunger, Obesity, Polyphenols, Nutritional diseases, Natural drugs.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer el apoyo a todas las personas que de una forma u otra han intervenido en la presente Tesis Doctoral.

En primera instancia quiero agradecer a mis directores, el Dr. Javier Marhuenda Hernández y el Dr. Francisco Javier López Román por su labor docente e investigadora, por esforzarse en ayudarme, resolver mis dudas y hacerme fácil siempre el trabajo. Gracias por vuestra disposición diaria, ha sido un honor para mí ser vuestra doctoranda.

Gracias a todos los compañeros del departamento, María, Silvia, Desiré, Ana, Raúl, por el esfuerzo e interés en esta tarea y por el tiempo dedicado al desarrollo de la Tesis, sin vuestra ayuda no hubiese sido posible.

A Pilar, por su inestimable ayuda y sabios consejos, por estar siempre disponible, por creer en mí y animarme a iniciar este proyecto.

A mis amigos, por ayudarme a desconectar después de mañanas y tardes de arduo trabajo y por valorarme siempre. A Juan Antonio, por ser partícipe de todos los pasos que he ido dando y hacerlo paralelamente a mi lado.

A mi abuela Amalia, aunque ya no estás con nosotros, siempre has sido un ejemplo para mí; luchadora, trabajadora e inteligente. Se que estarías muy orgullosa de mí.

A mis padres, Vicente y Mati, y a mi otra madre, mi tía Carmen. Por enseñarme desde pequeña que puedo conseguir todo lo que me proponga, apoyarme siempre en todas mis decisiones, alegrarse por mis triunfos como si fueran vuestros y estar día a día pendientes de todos los pasos que he ido dando.

A mi hermano Álvaro, por todo lo que nos une, confiar en mí a ciegas, por quererme tanto y estar siempre orgulloso de mí.

A Fernando, mi compañero de viaje, gracias por tu constante motivación, por confiar en mí y por aguantar mi cabeza en otra parte durante todo este tiempo. Por tu ilusión incesante y por valorarme tanto. Gracias.

ABREVIATURAS

AS	Sensación de Apetito
AUC	Área Bajo la Curva
COL	Colesterol
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
EVA	Escala Visual Analógica
GGT	Gamma-glutamyl transferasa
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
GOT	Transaminasa glutámico oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico pirúvica
HBA1c	Hemoglobina Glicosilada
HOMA-IR	Índice de resistencia a la insulina
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HS	<i>Hibiscus Sabdariffa</i>
IFG-1	Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1
IMC	Índice de Masa Corporal
KCAL	Kilocalorías
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LC	<i>Lippia Citriodora</i>
Lc-Hs	<i>Lippia Citriodora-Hibiscus Sabdariffa</i>
MeSy	Síndrome metabólico
PYY	Péptido Tirosina Tirosina
TG	Triglicéridos
TN	Té negro
T1, T2, T3	Tratamientos 1, 2, 3
SNC	Sistema Nervioso Central
SQ	Cociente de Sacidad

“No hay que sentir pena por aquello que termina, sino alegría y entusiasmo por haberlo disfrutado”

ÍNDICE

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	25
1. OBESIDAD Y SOBREPESO	27
2. HAMBRE Y SACIEDAD	29
3. <i>HIBISCUS SABDARIFFA</i>	34
4. <i>LIPPIA CITRIODORA</i>	37
CAPÍTULO II. OBJETIVOS	39
1. OBJETIVO PRINCIPAL	41
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	41
CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODOS	43
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	45
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	45
2.1. ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO	47
2.2. CRITERIOS DE RETIRADA O ABANDONO	48
2.3. CONFIDENCIALIDAD	49
3. PRODUCTO DE ESTUDIO	49
4. VARIABLES DEL ESTUDIO	51
4.1. VARIABLE PRINCIPAL	51
4.2. VARIABLES SECUNDARIAS.....	52
5. DESARROLLO DEL ESTUDIO	63
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	67
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	69
1. EVALUACIÓN DE LA SACIEDAD	71
2. ANÁLISIS HORMONAL DE LA SACIEDAD.....	77
2.1. INSULINA	78
2.2. LEPTINA.....	81
2.3. ADIPONECTINA	83
2.4. GRELINA.....	86
2.5. PÉPTIDO TIROSINA TIROSINA (PYY).....	88
2.6. PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (GLP-1).....	91
3. PERFIL GLUCÍDICO	94

3.1. GLUCEMIA	94
3.2. INSULINEMIA	97
3.3. HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HBA1c).....	98
3.4. RESISTENCIA PERIFÉRICA A LA INSULINA (HOMA-IR)	99
4. PERFIL LIPÍDICO.....	100
4.1. COLESTEROL TOTAL.....	100
4.2. COLESTEROL-LDL.....	101
4.3. COLESTEROL-HDL.....	102
4.4. TRIGLICÉRIDOS	103
5. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	104
5.1. MASA GRASA.....	104
5.2. MASA MUSCULAR.....	105
5.3. IMC	106
6. MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA.....	107
7. CALIDAD DE VIDA.....	108
7.1. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA GASTROINTESTINAL (GIQLI)	108
7.2. TEST DE CALIDAD DE VIDA (WHOQOL-BREF)	109
8. SEGURIDAD	110
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	111
1. EVALUACIÓN DE LA SACIEDAD	113
2. ANÁLISIS HORMONAL DE LA SACIEDAD.....	114
3. PERFIL GLUCÍDICO	117
4. PERFIL LIPÍDICO.....	118
5. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	119
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	123
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127
ANEXOS	145

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de las antocianinas de <i>Hibiscus Sabdariffa</i> : delphinidina-3-O-(2-O-β-D-xilopiranosil)-β-D-glucupiranósido (R=OH, 1), cianidin-3-O-(2-O-β-D-xilopiranosil)-β-D-glucupiranósido (R=H, 2) ..	36
Figura 2. Composición de los cálices de <i>Hibiscus Sabdariffa</i> : 1) delphinidina-3-sambubiósido; 2) cianidina-3-sambubiósido; 3) ácido protocatequico; 4) hibiscetina; 5) gossipitrina.....	36
Figura 3. Diseño del estudio.....	45
Figura 4. Cronología de la prueba de apetito tras la ingesta de energía <i>ad libitum</i>	52
Figura 5. De izquierda a derecha, pan, tortilla de patata, albóndigas con tomate, macarrones boloñesa y menestra de verduras.....	53
Figura 6. Peso donde los investigadores cuantificaron la cantidad de alimento consumida por cada participante	53
Figura 7. Sala de desarrollo del estudio donde los participantes tomaron el desayuno estandarizado	54
Figura 8. Cronología de la escala EVA	55
Figura 9. Cronología de la escala EVA y prueba de apetito tras el consumo de energía <i>ad libitum</i>	56
Figura 10. Cronología de análisis hormonal de la saciedad.....	58

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Métodos utilizados para evaluar las diferentes hormonas de la saciedad.....	58
Tabla 2.	Cronograma.....	66
Tabla 3.	Valores del % del descenso del apetito durante la evolución de la prueba	71
Tabla 4.	Valores de la sensación de apetito (%) de los sujetos pre-ingesta	73
Tabla 5.	Valores de la media de la sensación de apetito (%) de los sujetos durante los 60 minutos posteriores a la ingesta	73
Tabla 6.	Valores de la sensación de apetito (%) a los 240 minutos post-ingesta	74
Tabla 7.	Valores del descenso de la sensación de apetito (%)	74
Tabla 8.	Valores de la sensación de apetito (%) de los sujetos tras la comida <i>ad libitum</i>	74
Tabla 9.	Valores del área bajo la curva (% x min) de la sensación de apetito desde el instante cero post-ingesta al instante 60 minutos post-ingesta	75
Tabla 10.	Valores del área bajo la curva de la evolución de la sensación de apetito (% min ⁻¹) desde los 60 minutos post-ingesta al instante 240 minutos post-ingesta	75
Tabla 11.	Valores del área bajo la curva de la sensación de apetito (% x min) a los 240 minutos posteriores a la ingesta.....	76
Tabla 12.	Valores de la cantidad de energía consumida (Kcal) durante la comida <i>ad libitum</i>	76
Tabla 13.	Valores de la cantidad media de proteínas, hidratos de carbono y lípidos consumidos (Kcal) durante la comida <i>ad libitum</i>	76
Tabla 14.	Valores del cociente de saciedad (%/Kcal).....	77
Tabla 15.	Valores de insulina (mU/L)al inicio y al final de cada fase	78

Tabla 16. Valores de insulinemia (mU/L) durante la prueba <i>ad libitum</i>	79
Tabla 17. Valores de leptina (ng/dL) al inicio y al final de cada fase	81
Tabla 18. Valores de la evolución de la leptina (ng/dL) durante la prueba <i>ad libitum</i>	82
Tabla 19. Valores de adiponectina (μ g/mL) al inicio y al final de cada fase	84
Tabla 20. Valores de la evolución de adiponectina (μ g/mL) durante la prueba <i>ad libitum</i>	85
Tabla 21. Valores grelina (ng/ml) al inicio y al final de cada fase.....	86
Tabla 22. Valores de la evolución de grelina (ng/ml) durante la prueba <i>ad libitum</i>	87
Tabla 23. Valores de PYY (pg/mL) al inicio y al final de cada fase.....	89
Tabla 24. Valores de la evolución de PYY (pg/dL) durante la prueba <i>ad libitum</i>	90
Tabla 25. Valores de GLP-1 (ng/mL) al inicio y al final de cada fase	91
Tabla 26. Valores de la evolución de GLP-1 (ng/dL) durante la prueba <i>ad libitum</i>	92
Tabla 27. Valores de la glucemia (mg/dL) al inicio y al final de cada fase...	94
Tabla 28. Valores de la evolución de glucemia (mg/dL) durante la prueba <i>ad libitum</i>	96
Tabla 29. Valores de la insulinemia (mU/L) al inicio y al final de cada fase	97
Tabla 30. Valores de HBA1c (%) al inicio y al final de cada fase.....	98
Tabla 31. Valores de la HOMA-IR al inicio y al final de cada fase.....	99
Tabla 32. Valores de colesterol total (mg/dl) al inicio y al final de cada fase	100
Tabla 33. Valores de colesterol-LDL (mg/dl) al inicio y al final de cada fase	101
Tabla 34. Valores de colesterol-LDL (mg/dl) al inicio y al final de cada fase	102

Tabla 35. Valores de los triglicéridos (mg/dl) al inicio y al final de cada fase	103
Tabla 36. Valores de la masa grasa (Kg) al inicio y al final de cada fase	104
Tabla 37. Valores de la masa muscular (Kg) al inicio y al final de cada fase	105
Tabla 38. Valores de IMC (Kg/m ²) al inicio y al final de cada fase.....	106
Tabla 39. Valores del índice metabólico (MET).....	107
Tabla 40. Valores de GIQLI.....	108
Tabla 41. Valores de WHOQOL-BREF.....	109

I. INTRODUCCIÓN

1. OBESIDAD Y SOBREPESO

En la actualidad, la obesidad ha pasado de ser un problema de países con alto Índice de Desarrollo Humano (IDH) a serlo también en países menos avanzados. Hoy día, a nivel mundial, mueren alrededor de 2.8 millones de personas por sobrepeso u obesidad (1).

Tanto el sobrepeso como la obesidad se definen según la Organización Mundial de la Salud como la acumulación anormal o excesiva de grasa que es perjudicial para la salud y, lamentablemente, se ha convertido en una epidemia mundial en el siglo XXI, especialmente en las últimas décadas (2–4). El exceso de grasa corporal está ampliamente asociado con enfermedades no transmisibles que incluyen; obesidad, hipertensión, diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares, hígado graso hiperlipidémico, no alcohólico y varios tipos de cáncer (1,5–7).

Parece que hay tres factores relacionados con la obesidad y que pueden ser determinantes para su desarrollo: la ingesta excesiva de calorías, el desequilibrio calórico promovido por un aumento en la vida sedentaria (exceso de ingesta de alimentos con bajo gasto de energía) y la activación de mecanismos celulares para favorecer el almacenamiento excesivo de energía en forma de grasa (9). Un aumento de la masa grasa podría resumirse de forma reduccionista como un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético. Sin embargo, también puede deberse a muchos factores como la genética o los trastornos psicológicos (11).

La obesidad se puede clasificar teniendo en cuenta el Índice de Masa Corporal (IMC), que correlaciona la masa corporal con la altura (kg/m^2). Se considera sobrepeso cuando el $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y obesidad en el momento en el que sobrepasa un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (12,13).

A lo largo de la historia las plantas han desempeñado un papel importante en la vida del ser humano pues satisfacen algunas de nuestras necesidades básicas y han formado la base del sistema de la medicina tradicional (14). En los países en desarrollo, una gran parte de la población depende de plantas medicinales para los menesteres de atención primaria. La medicina tradicional se está volviendo notoria en la mayoría de la población mundial principalmente porque es barata, abundante y tiene pocos efectos adversos para la salud. En los últimos años, el

enfoque en la investigación de plantas ha aumentado para descubrir los grandes potenciales de las plantas medicinales utilizadas en los sistemas tradicionales. Se han estudiado diversas plantas medicinales que podrían usarse como potentes agentes fitoquímicos en el tratamiento terapéutico de algunas enfermedades como la obesidad. Los productos naturales son una alternativa a los tratamientos farmacológicos y pueden representar una elección adecuada con efectos secundarios mínimos o nulos (15,16).

Actualmente, se han utilizado agentes farmacológicos como orlistat, lorcaserina o la combinación de fentermina y topiramato para tratar la obesidad (14). Sin embargo, estos medicamentos pueden producir algunos efectos adversos como insomnio, vómitos, dolor de cabeza o alteraciones gastrointestinales (14). De esta forma, elaborar un producto a base de materias primas naturales resulta muy atractivo para prevenir y tratar la obesidad, teniendo en cuenta su alta eficacia y sus reducidos efectos secundarios en comparación con los agentes sintéticos (14).

En los últimos tiempos ha surgido una fuerte evidencia de los efectos beneficiosos de ingredientes botánicos como la hierbaluisa (*Lippia Citriodora*). Ésta se ha utilizado ampliamente como condimento alimenticio, cosmético y en formulaciones de medicina tradicional para tratar el asma, resfriados, fiebre, flatulencias, cólicos, diarrea e incluso diabetes en Sudamérica y el sur de Europa (14). Estudios farmacológicos de la hierbaluisa han mostrado también sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios (14), incluso en el tejido adiposo, donde parece disminuir la acumulación de lípidos (17).

Por otro lado, la flor de hibisco (*Hibiscus Sabdariffa*) se utiliza normalmente en la medicina tradicional china en forma de té para tratar la hipertensión, el estrés oxidativo y la inflamación (18,19). Según diversos informes, los extractos y polifenoles de hibisco inhiben la acumulación de lípidos en los adipocitos y reducen la amilasa pancreática, así como los niveles de colesterol y triglicéridos plasmáticos (16,20).

En conjunto, estas observaciones indican que la hierbaluisa y el hibisco pueden restaurar el metabolismo desregulado de la glucosa y los lípidos, lo que sugiere una posible aplicación en el tratamiento de la obesidad. Además, se ha mostrado que la combinación de varios extractos de hierbas puede aumentar de

forma sinérgica su eficacia, así como reducir los efectos tóxicos de ciertos fármacos (21). Los efectos sinérgicos de la hierbaluisay el hibisco sobre el tejido adiposo sugieren una reducción en la acumulación de lípidos intracelulares y una disminución del estrés oxidativo inducido por glucosa y de la inflamación en el tejido adiposo a través de la regulación de diferentes vías metabólicas (18).

La literatura científica ha demostrado que ciertos extractos de origen vegetal como los extractos de *Hibiscus Sabdariffa* y *Lippia Citriodora* pueden modular diferentes vías metabólicas y activar la vía de la AMPK, que favorece la lipólisis y por tanto la pérdida de grasa (22–24). La AMPK se considera un complejo enzimático detector de energía celular que ayuda al equilibrio energético de la célula y al consumo total de kilocalorías. De hecho, existe una patente aceptada (WO2019058011A1) del efecto sinérgico de ambos extractos para la activación de AMPK.

Se sugiere por tanto que, combinando extractos polifenólicos de *Hibiscus Sabdariffa* y *Lippia Citriodora*, se consiga reducir o aliviar patologías relacionadas con la obesidad (24). Los polifenoles han demostrado tener capacidad para mejorar la sensación de apetito, lo que lleva a un mejor control del peso corporal. El interés por los polifenoles de origen vegetal se debe a sus capacidades antivirales, antitumorales, antiaterogénicas, antiinflamatorias, antihipertensivas, antilipogénicas y antioxidantes (25–27). Sin embargo, a pesar de estar conectado con las hormonas relacionadas con el hambre, su metabolismo y su mecanismo no se conocen bien.

2. HAMBRE Y SACIEDAD

El apetito juega un papel importante en la ingesta de alimentos influyendo en el aporte calórico y en estados asociados como es el hambre (13). Cuando se habla de apetito se hace alusión al deseo de consumir alimento y éste desaparece cuando la búsqueda e ingesta de alimento se hace efectiva; en ese momento, se manifiesta la sensación de saciedad (28). Estas sensaciones están reguladas por el hipotálamo, el cual alberga los centros del hambre y de la saciedad (29).

Estos centros hipotalámicos, contienen receptores para los neurotransmisores y las hormonas que modulan la conducta alimentaria. Entre estas sustancias encontramos, las sustancias orexígenas, las cuales estimulan el apetito (grelina) y, por el contrario, las sustancias anorexígenas, que lo inhiben (péptido YY (PYY), péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), insulina, leptina, adiponectina) (30).

El metabolismo humano reduce la influencia que tiene la variación en la ingesta y el consumo de energía sobre el peso corporal. La saciedad, el hambre y el balance de energía están regulados por un sistema neuroendocrino que culmina a nivel hipotalámico (31). Todo este complejo lo compone una serie de circuitos neurohormonales en los que las señales moleculares tanto de origen central como de origen periférico, de corta y larga duración, se entrelazan y cooperan con otros factores sensoriales, cognoscitivos y mecánicos. Por una parte, las señales de corta duración modulan cuánto alimento consumimos en cada comida (mayoritariamente son hormonas intestinales). Por otra parte, las señales de larga duración nos muestran cuánta reserva grasa tenemos en el organismo.

Se ha demostrado que la AMPK causa la inactivación de acetil-CoA carboxilasa, 3-hidroxi-3-metilglutaril HMG-CoA reductasa y enzimas reguladoras de la síntesis de colesterol y ácidos grasos (32,33). La AMPK se expresa en todo el cerebro, incluidas las áreas que controlan la ingesta de alimentos y la función neuroendocrina, como el hipotálamo y el rombencéfalo (34,35). La AMPK hipotalámica está influenciada por la ingesta y la disponibilidad de energía, como lo demuestra el hecho de que el ayuno aumenta y la ingesta disminuye su actividad en el hipotálamo, además de verse afectada por diversas señales orexigénicas y anorexigénicas de este sitio.

Insulina

La insulina es una hormona peptídica sintetizada únicamente en las células β del páncreas, liberada en respuesta a la presencia de glucosa en sangre y, por tanto, es una pieza clave en la regulación de la homeostasis glucídica y energética (36). Sus niveles circulantes son generalmente proporcionales al contenido adiposo corporal.

La insulina accede al sistema nervioso central atravesando la barrera hematoencefálica a través de un sistema de transporte saturable y, una vez allí, interac-

ciona con receptores específicos e inhibe la producción de PYY, produciendo la disminución de la ingesta de alimento (37,38). Este hecho sugiere que esta hormona puede estar involucrada en la respuesta saciante producida a corto plazo por dichos péptidos.

Leptina

La leptina gástrica es una hormona que se libera tras la ingesta de alimento, estando regulada su secreción por péptidos gastrointestinales. La leptina, al igual que la insulina, hace que tengamos una menor ingesta de energía enviando al cerebro una señal de saciedad (39). Además, la leptina, por medio de señalización asiste a la lipólisis en el tejido adiposo llevando al músculo los nutrientes consumidos (40), dando lugar a un balance energético positivo y reduciendo la adiposidad.

El hipotálamo controla el estado nutricional del organismo mediante la leptina. Esta hormona regula la ingesta de alimento y neutraliza un posible balance de energía positivo activando los sistemas catabólicos efectores, que van a producir una disminución del tejido adiposo y una inhibición del apetito (efecto anorexígeno). Además, la leptina va a estimular el gasto de energía y bloquear los sistemas efectores anabólicos produciendo con ello la lipólisis del tejido adiposo (41,42).

Su síntesis es llevada a cabo principalmente por los adipocitos. Su concentración circulante varía de forma directamente proporcional al volumen de reserva grasa existente en el organismo, es decir, la cantidad de leptina producida por el adipocito (y en consecuencia circulante) es proporcional al volumen de ácidos grasos acumulados en el interior del adipocito (42).

La leptina está relacionada con la regulación del metabolismo energético y la composición corporal y está directamente relacionada con la grasa corporal total. Proporciona al SNC información sobre la cantidad de energía que hay almacenada en el tejido adiposo (43,44). Si la resistencia a la leptina es considerada la causa de la obesidad, las concentraciones de esta hormona podrían estar aumentadas en individuos con predisposición a la obesidad y no estarlo en individuos sanos (45,46).

La leptina tiene un efecto específico sobre la AMPK en el músculo esquelético, estimula su actividad; mientras que, en el hipotálamo, tiene el efecto contrario, disminuye la actividad de la AMPK. Estos efectos específicos de tejido

aparentemente paradójicos de la leptina contribuyen al efecto positivo general de esta hormona sobre la homeostasis energética, lo que conduce a un aumento de la oxidación de los ácidos grasos en el tejido periférico (34,47) así como a la reducción del apetito en el hipotálamo con la consiguiente reducción en peso corporal. Los extractos polifenólicos contenidos en el producto en experimentación podrían ayudar a reducir la masa grasa al modular la actividad de la AMPK y así, normalizar los niveles de leptina que suelen estar elevados en personas con sobrepeso u obesidad debido a una resistencia a esta hormona y a la disminución de receptores circulantes de leptina soluble (LSC) (48). Así se plantea la hipótesis de que el consumo crónico de este extracto polifenólico compuesto por *Lippia Citriodora* e *Hibiscus Sabdariffa* podría tener efectos sobre la regulación del apetito en personas con sobrepeso y obesidad.

Adiponectina

La adiponectina es una hormona secretada por el tejido adiposo que ayuda a la regulación del metabolismo energético. Es una proteína citoquina que disminuye los triglicéridos plasmáticos, aumenta la oxidación de ácidos grasos y ayuda al metabolismo de la glucosa (42).

Las concentraciones plasmáticas de adiponectina se encuentran disminuidas en ciertas patologías como la obesidad en comparación con individuos sanos. Estos valores se correlacionan de forma inversa con el grado de resistencia a la insulina (49). La insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) aumentan la síntesis de adiponectina en el tejido adiposo blanco. Existe por tanto una correlación negativa entre la obesidad y la adiponectina circulante, observándose niveles plasmáticos disminuidos en individuos obesos y aumentados en la pérdida de peso (31).

Grelina

La grelina es una hormona peptídica que modula la homeostasis energética y, por tanto, el apetito. Es el único péptido gastrointestinal que aumenta la ingesta de alimento ya que sus niveles se encuentran aumentados previamente a la ingesta

y reducidos tras ello. Es por ello por lo que se le conoce como la hormona del hambre. La grelina modula diferentes procesos tan diferentes como son la producción de insulina como la memoria, pero la influencia que tiene sobre el apetito y la regulación del peso corporal, la convierte en una potente diana terapéutica en el tratamiento de la obesidad y sus enfermedades asociadas (51,52).

Péptido tirosina tirosina (PYY)

El péptido tirosina tirosina se llama así por su estructura, pues cuenta con dos residuos de tirosina (Y) en sus extremos N-terminal y C-terminal (52,53). Este péptido de 36 aminoácidos se produce a los 15 minutos tras la ingesta de alimento por las células L de la mucosa del tracto gastrointestinal. A los 60 minutos post-ingesta su concentración circulante empieza a mantenerse constante y aguanta así hasta 6 horas después. Su máximo circulante depende de las calorías de la ingesta y de la composición de los alimentos ingeridos. El péptido actúa sobre el SNC produciendo una sensación de saciedad. Es por ello por lo que los sujetos obesos en ayunas tienen valores de esta hormona más reducidos que personas con normopeso, al igual que sus valores se ven reducidos en procesos de pérdida de peso (14).

Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)

El péptido similar al glucagón tipo 1 es una incretina producida en el intestino y que se libera en respuesta a la ingestión oral de nutrientes, sobre todo hidratos de carbono, siendo una poderoso secretagogo que aumenta la liberación de insulina. Éste suprime la liberación de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico y mejora la sensibilidad a la insulina (14).

Como se ha comentado previamente, el tracto gastrointestinal tiene importantes funciones endocrinas diseñadas para regular el consumo energético mediante la secreción de diversas hormonas reguladoras del apetito: grelina, insulina, PYY y GLP-1.

Gracias a la función que estas hormonas ejercen en la regulación de la homeostasis energética y los efectos orexígenos y anorexígenos de nuevas señales moleculares que se han revelado recientemente, novedosas estrategias farmacoló-

gicas pueden desarrollarse para ayudar a la innovación de tratamientos relacionados con los trastornos de alimentación y su influencia en el estilo de vida de personas con sobrepeso y obesidad. De hecho, la manipulación de los macronutrientes de la dieta (proteínas, carbohidratos y grasas) puede regular la secreción de estas hormonas, lo que podría ser determinante para modular el apetito y la sensación de saciedad.

Debido al interés poblacional en el uso de productos naturales y no de productos químicos como son los fármacos (54), las empresas apuestan fuertemente por los nutracéuticos pues forman parte de alimentos de los que se pueden obtener beneficios sobre la salud, ya sea como tratamiento para la enfermedad o como tratamiento preventivo (55). Además, debido al creciente interés para mantener un buen estado de salud, así como la mejora de los hábitos alimenticios en el día a día, las empresas avanzan para crear nuevos ingredientes a base de plantas naturales para la mejora de la salud (54).

Un ejemplo de todos ellos es el *Hibiscus Sabdariffa*, una planta rica en polifenoles que aporta grandes beneficios relacionados con la mejora de la salud (33,54). Se ha visto que, en combinación con el extracto de *Lippia Citriodora*, parecen aumentar las hormonas anorexígenas, produciendo así un efecto de saciedad en el organismo y un mejor control de la ingesta calórica (55,56).

3. HIBISCUS SABDARIFFA

Se estima que hay al menos 300 especies de hibiscus, entre ellas *Hibiscus Sabdariffa* (57). *Hibiscus Sabdariffa*, también conocida como flor de Jamaica, "karkade" o "roselle", tiene una larga historia de uso como bebida y medicina popular en muchos lugares del mundo como Tailandia, Nigeria, China e India (58,59). Su composición fitoquímica se asocia a efectos antioxidantes hipotensores y antiateroscleróticos, por lo que tiene diversos beneficios para la salud y podría utilizarse en el tratamiento de muchas enfermedades (59,60).

El hibisco es una planta herbácea que pertenece a la familia botánica de las malváceas. Su origen proviene de África tropical, pero uso y cultivo llega a

diversos países de América del Sur y Central y Asia. Es una planta que crece en ambientes secos y sus cálices tienen altas concentraciones de polifenoles, pectinas, fibra y ácidos ascórbico, málico, esteárico, cítrico y araquídico, lo que le asocia diversas propiedades beneficiosas para la salud (61,62).

Existen numerosas revisiones acerca del uso de *Hibiscus Sabdariffa* (63). Sin embargo, la evidencia sobre *Hibiscus Sabdariffa* y sus compuestos bioactivos en relación con la obesidad es aún insuficiente. Los estudios realizados anteriormente se han centrado en sus propiedades fitoquímicas, farmacológicas y toxicológicas (59,60). Otras, fundamentadas por Wahabi et al. (64), Carjaval-Zarabal. (65), Hopkins y col. (66), Sahebkar y col. (67) y Herrera-Arellano y col. (68) manifestaron la eficacia de *Hibiscus Sabdariffa* en el tratamiento de la hipertensión, la hiperlipidemia o la apoptosis. Liu et al. mostraron su efecto hepatoprotector, antibacteriano y antiaterosclerótico (69,70). Además, Islam AKMA y col. (71), y Riaz y col. (60) estudiaron los componentes bioactivos, beneficios para la salud y uso terapéutico que se le podía adjudicar a la planta. Por último y un poco más afín a nuestro estudio, Herranz-Lopez et al. (23) se centraron en el efecto molecular de los polifenoles de *Hibiscus Sabdariffa* en el manejo de la obesidad.

La identificación de ingredientes bioactivos con efectos comprobados de reducción del apetito podría ser útil para controlar el peso corporal y prevenir el sobrepeso y la obesidad, y en consecuencia, influir positivamente también en todas las enfermedades relacionadas con ello (72).

La potencia terapéutica de *Hibiscus Sabdariffa* puede deberse a su estructura y la presencia en ella de compuestos bioactivos. Los compuestos bioactivos son compuestos producidos por plantas que aportan un beneficio para la salud por sus propiedades farmacológicas o efectos toxicológicos. Los principales compuestos bioactivos de *Hibiscus Sabdariffa* son (Figuras 1 y 2):

- Antocianinas (delfinidina-3-sambubiósido o hibiscina, cianidina 3-sambubiósido, cianidina 3-monoglucósido, delfinidina 3-monoglucósido),
- ácidos orgánicos (ácido cítrico, málico, protocatéquico, tartárico y ascórbico),
- polisacáridos mucilaginosos (ácidos urónicos, ramnosa, arabinosa),
- flavonoides (quercetina, gossipitrina, gossipetina, hibiscitrina y su aglicona hibiscetina),

- saponinas (β -sitosterol- β -D- galactopiranosido), fitosteroles (β - sitosterol, camosterol, ergosterol, estigmasterol),
- pectina, y
- fibra

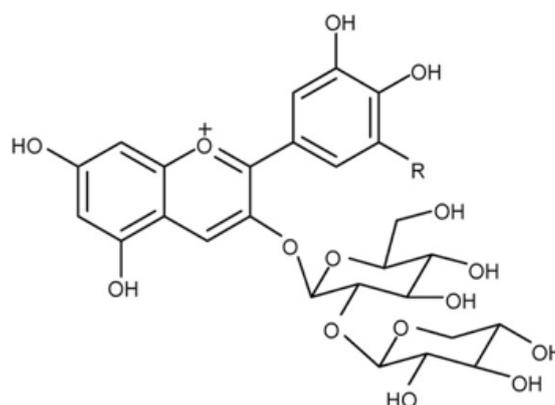


Figura 1. Estructura de las antocianinas de *Hibiscus Sabdariffa*: delphinidina-3-O-(2-O- β -D-xilopiranosil)- β -D-glucupiranosido (R=OH, 1), cianidin-3-O-(2-O- β -D-xilopiranosil)- β -D-glucupiranosido (R=H, 2).

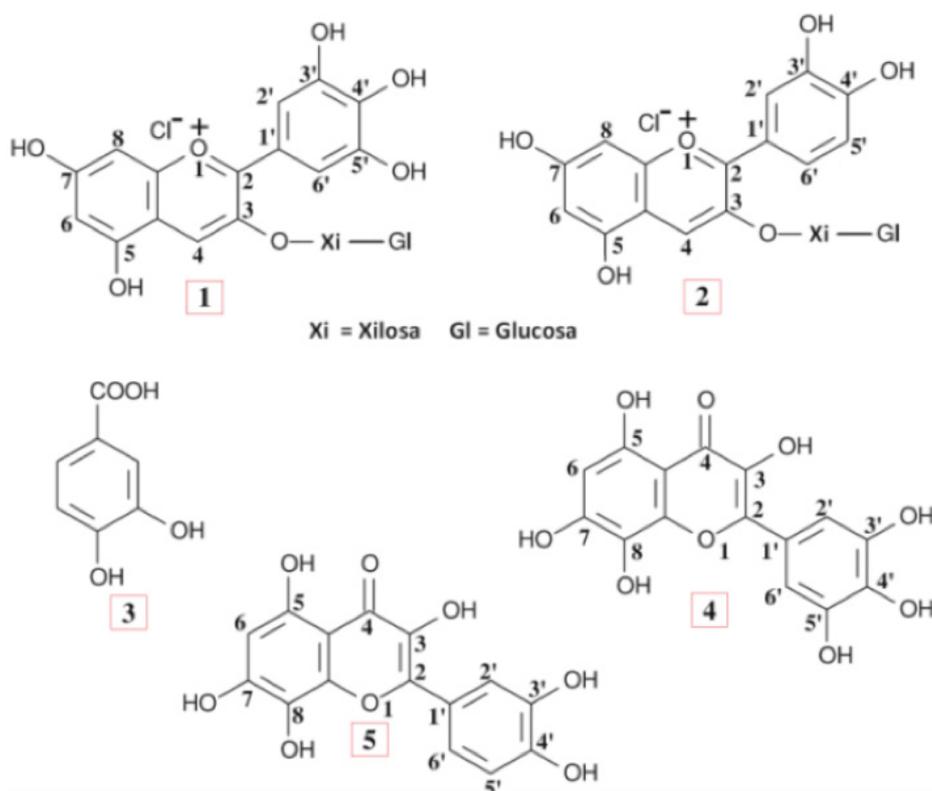


Figura 2. Composición de los cálices de *Hibiscus Sabdariffa*: 1) delphinidina-3-sambubiósido; 2) cianidina-3-sambubiósido; 3) ácido protocatéquico; 4) hibiscetina; 5) gossipitrina (73).

Algunos estudios que resumimos más adelante han demostrado que *Hibiscus Sabdariffa* es eficaz disminuyendo los niveles de lípidos totales, colesterol y triglicéridos, lo que refiere la posibilidad de que pueda funcionar para tratar la obesidad (74). Sin embargo, aunque sí lo ha hecho en modelos animales (75), aún no se ha demostrado en modelos humanos obesos.

4. LIPPIA CITRIODORA

Lippia Citriodora se ha utilizado ampliamente como condimento alimenticio, cosmético y en formulaciones de medicina tradicional. Pertenece al género *lippia*, que contiene alrededor de 200 especies. Coloquialmente se le conoce como hierbaluisa. Originalmente se cultivó en América del Sur y Central y se llevó a Europa en el siglo XVII (76).

Existen datos publicados sobre la actividad de diferentes extractos de la planta donde se muestra que sus hojas se utilizan principalmente para la preparación de infusiones y se han utilizado para el alivio de los síntomas gastrointestinales (77-79). Además, los estudios farmacológicos de la hierbaluisa han informado que tiene importantes efectos antioxidantes y antiinflamatorios, incluso en el tejido adiposo, donde se ha demostrado que disminuye la acumulación de lípidos y la hiperlipidemia. Aunque la literatura es escasa sobre las actividades biológicas del aceite esencial extraído de la planta, se sabe que el geranial es uno de los componentes principales del aceite esencial de la especie *citriodora* (80).

La base de la presente Tesis Doctoral se debe a la falta de informes científicos en humanos del uso de *Lippia Citriodora* e *Hibiscus Sabdariffa*, reconocidas por su alto contenido de polifenoles, potentes moléculas antioxidantes que pueden prevenir diversas enfermedades (67). Herranz-Lopez y col. (81) concluyeron que la ingesta de extractos de polifenoles de *Lippia Citriodora* e *Hibiscus Sabdariffa*, durante 8 semanas en pacientes con sobrepeso, mejora diversos parámetros antropométricos como el peso corporal total. Además, la combinación de estos extractos disminuye la presión arterial y la frecuencia cardíaca y mejora el perfil lipídico en sangre, contribuyendo a prevenir enfermedades como la aterosclerosis, la hipertensión y la obesidad.

II. OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es evaluar la eficacia de un producto fitoterapéutico a base de *Lippia Citriodora* e *Hibiscus Sabdariffa* sobre la regulación del apetito en pacientes con sobrepeso y obesidad grado I a lo largo de 60 días de consumo.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Durante la realización de la presente Tesis Doctoral, se abordaron los siguientes objetivos secundarios:

- Valorar la modificación que produce la ingesta del producto experimental sobre la saciedad después de 60 días de consumo.
- Evaluar la incidencia en el perfil hormonal tras ingerir el producto en investigación durante 60 días.
- Determinar posibles cambios en el perfil lipídico de los sujetos tras consumir durante 60 días el producto en experimentación.
- Evaluar la incidencia del producto en investigación sobre el perfil glucídico tras 60 días de consumo.
- Valorar la incidencia que produce la ingesta durante 60 días del producto experimental en las variables antropométricas de los sujetos.
- Encontrar posibles cambios de la calidad de vida y bienestar gastrointestinal de los sujetos tras la toma del producto experimental durante 60 días.
- Evaluar la seguridad del producto en investigación.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, con dos ramas cruzadas en función del producto consumido (producto experimental y producto placebo) y unicéntrico, diseñado con el objetivo de evaluar el efecto del producto en investigación sobre la regulación del apetito, perfil glucídico, perfil lipídico y cambios antropométricos en pacientes con sobrepeso/obesidad grado I (Figura 3).

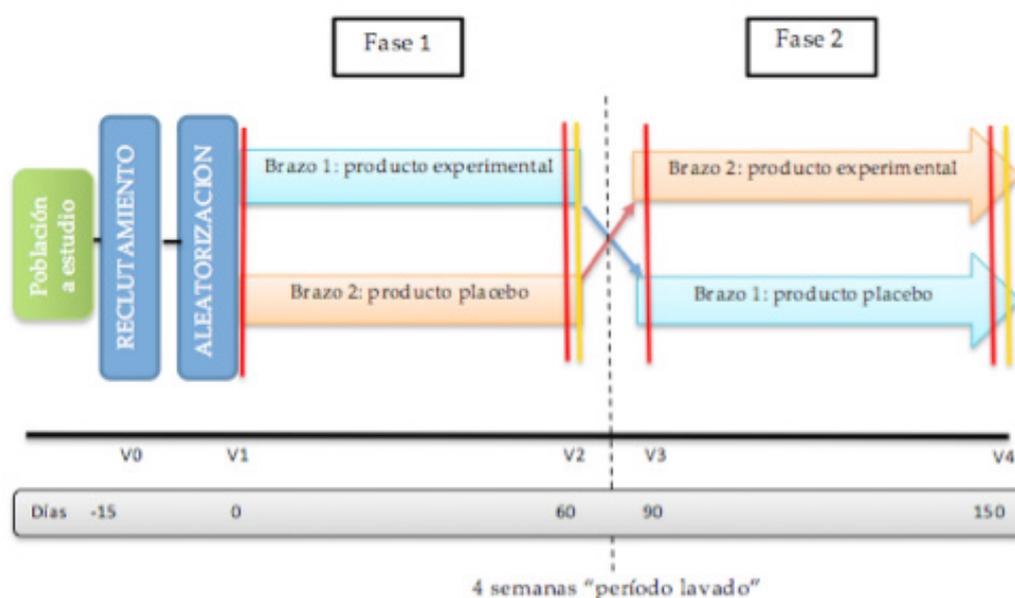


Figura 3. Diseño del estudio

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyó un total de 36 sujetos sin patologías de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 65 años. Para poder participar en el estudio fue necesario que cumplieran los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

Para poder ser incluidos, se verificó que los pacientes cumplieran todos y cada uno de los siguientes criterios:

- Edad 18-65 años.
- Ambos sexos.
- IMC 25-34,9 kg/m², ambos inclusive.
- Peso mantenido durante los últimos 3 meses.
- Sujetos fumadores o no, pero en cualquier caso que no modifiquen sus hábitos nicotínicos durante su participación en el estudio.
- Ausencia de enfermedad diagnosticada al inicio del estudio.

Criterios de exclusión

Fue motivo de exclusión del ensayo clínico la presencia, de al menos uno de los siguientes criterios:

- Disfunción de tiroides, infecciones, o con cualquier tipo de enfermedad crónica (por ejemplo, autoinmunes, inflamatorias).
- Antecedentes de hipersensibilidad alérgica o mala tolerancia a cualquier componente de los productos en estudio.
- Sujetos que estén realizando o pretendan realizar cualquier tipo de régimen alimenticio, hipocalórico o no, durante la realización del estudio.
- Participación en otro ensayo clínico en los tres meses anteriores al estudio.
- Falta de voluntad o la incapacidad de cumplir con los procedimientos de ensayos clínicos.
- Mujer embarazada.
- Sujetos cuya condición no les hace elegibles para el estudio conforme criterio del investigador.

2.1. ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO

Método de aleatorización

Se llevó a cabo con un generador informático de números aleatorios (Epidat v.4.1). A cada sujeto que participó en el estudio se le asignó un código que le hizo pertenecer a uno de los dos grupos de estudio.

Tanto los investigadores como el propio participante desconocieron el grupo al que pertenecieron. Para ello se preparó una hoja de aleatorización marcada como A o B, con la que se determinaba a cada una de ellas un producto experimental o un producto placebo. Esta distribución aleatoria quedó firmada y fechada en la hoja de aleatorización, y solamente fue, al finalizar el estudio, cuando se comunicó cuál era el producto objeto de estudio y cual el placebo.

Técnica de enmascaramiento y ciego

Como control se seleccionó un placebo de idénticas características organolépticas, y del mismo aspecto que el producto en investigación. Ambos fabricados por el promotor.

Puesto que los productos fueron idénticos y la asignación al grupo de seguimiento también fue ciega, no fue necesario ningún tipo de mecanismo de enmascaramiento. Los envases del producto del estudio fueron marcados con una etiqueta que los identificó como pertenecientes al grupo A o al grupo B y el código de cada voluntario.

No ocurrió ningún acontecimiento adverso, aunque el promotor que mantuvo el listado de la aleatorización con la correspondiente relación entre los productos del estudio y el voluntario, fue autorizado a romper el ciego en caso de que ocurriera algún acontecimiento adverso.

La aleatorización se realizó por un investigador, ajeno a la unidad de investigación, de manera ciega, de forma que cada uno de los participantes y el investigador desconocía cuál fue el producto (experimental o placebo) administrado. Tras el primer estudio cruzado y antes del segundo, se realizó un período de lavado de 72 horas.

2.2. CRITERIOS DE RETIRADA O ABANDONO

Criterios de retirada y análisis de los mismos

El estudio ha tenido en todo momento un carácter voluntario de la participación, donde los sujetos han podido abandonar el mismo sin que fuese necesario especificar las razones para hacerlo y sin sufrir ninguna desventaja personal, como se recoge en la “hoja de información al participante”. Así mismo el investigador pudo rechazar a un sujeto del estudio si razonaba que ya no podía cumplir con los requerimientos del mismo o si alguna de las partes del estudio podía considerarse peligroso para el individuo. Algunas de las razones a tener en cuenta fueron: presencia de acontecimientos adversos, incumplimiento del protocolo, decisión facultativa, renuncia del sujeto a seguir en el estudio o pérdida del seguimiento. En el momento en el que se produjo un abandono, quedó formalmente anotado en su cuaderno de recogida de datos (CRD).

Pérdidas pre-randomización

Se consideraron pérdidas pre-randomización aquellas que ocurrieron en los sujetos antes del comienzo del consumo del producto, pero que previamente fueron seleccionadas para llevar a cabo el ensayo. Estas pérdidas pueden ser por decisión del investigador o por el abandono del sujeto de forma voluntaria. También han quedado registradas convenientemente en el correspondiente CRD.

Comité de Ética

Una vez elaborado el protocolo del presente estudio de investigación, fue enviado al Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia y aprobado por este comité (Código CE011803).

2.3. CONFIDENCIALIDAD

El estudio se realizó siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica y las condiciones que deben regir los estudios de investigación con humanos que se delimitan en la Declaración de Helsinki.

Se mantuvieron en todo momento los niveles más altos de conducta profesional y confidencialidad de todos los datos recogidos concernientes al estudio. Se cumplió con la legislación nacional y europea vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos). De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, el participante pudo ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual únicamente debió dirigirse al director del estudio.

La identidad de los sujetos se codificó y sólo las personas autorizadas tuvieron acceso a estos datos cuando los procedimientos de verificación de datos exigían la inspección de dicha información. Todos los datos consignados en los CRD fueron tratados de forma confidencial y siempre con el código del paciente, al igual que en los resultados del estudio y en las publicaciones derivadas del mismo, donde no aparecerán nunca sus datos personales.

3. PRODUCTO DE ESTUDIO

El producto de estudio era una combinación de *Hibiscus Sabdariffa* y *Lippia Citriodora* (Lc-Hs). Este producto, conocido comercialmente como Metabolaid, fue proporcionado por la empresa Monteloeder SL (Elche). El placebo (Pla) presentaba una forma farmacéutica similar. Lc-Hs estaba compuesto por una mezcla de extractos de *Lippia Citriodora* e *Hibiscus Sabdariffa*, mientras que Pla contenía microcelulosa cristalina.

La administración fue vía oral, consistente en 2 cápsulas/día, conteniendo cada cápsula 250 mg de Lc-Hs (las dos cápsulas corresponden a la dosis diaria de 375 mg Lc y 125 mg Hs) o placebo, antes del desayuno durante un período de 60 días. Al final de cada asignación, se pidió a los sujetos que devolvieran los blísteres vacíos para comprobar el cumplimiento del protocolo de suplementación. Se repitió el mismo procedimiento después del cruce.

La composición de la fórmula y los datos de cromatografía líquida de alta eficacia se han publicado en informes anteriores (16,90). Se identifican cuatro compuestos fenólicos principales, dos antocianinas (delfinidin-3-O-sambubiósido y cianidin-3-O-sambubiósido, del extracto de *Hibiscus*) y dos fenilpropanoides (verbascósido e isoverbascósido, del extracto de *Lippia*). Las antocianinas totales representan el 3,5% del peso seco total con delfinidin-3-O-sambubiósido que constituye el 2,27% (65% del total de antocianidinas) y cianidin-3-O-sambubiósido que comprende el 1,23% (35% del total de antocianidinas). Con respecto a los fenilpropanoides, el verbascósido representa el compuesto principal y constituye el 15% (93,75% del total de fenilpropanoides) y el isoverbascósido representa el 1% (6,65% del total de fenilpropanoides).

Lee et al. (16) realizaron un análisis comparativo en un informe publicado anteriormente, analizando el efecto del extracto de *Lippia Citriodora*, el extracto de *Hibiscus Sabdariffa*, su combinación (el producto de estudio) y la *Garcinia Cambogia*, en ratones alimentados con una dieta alta en grasas. La *Garcinia Cambogia* es un extracto vegetal ampliamente extendido que se consume por sus propiedades para perder peso. El estudio publicado reveló que la combinación de extractos de Lc-Hs en las proporciones que se encuentran en el presente producto de estudio, proporciona numerosos beneficios sobre la *Garcinia Cambogia* y los extractos de forma aislada. Esto incluye un menor aumento de peso corporal en presencia de una dieta rica en grasas, mayor expresión de adiponectina y menor expresión de leptina. Otros autores también han mostrado el efecto de hibiscus y lippia en algunas de las hormonas analizadas, como hibiscus en la expresión de leptina (82), o hierbaluisa que activa la AMPK (83), que se sabe que tiene un papel importante en el control del apetito en el hipotálamo (84). Además, la ingesta elevada de polifenoles se ha asociado con la pérdida de peso, en particular antocianinas y flavonoles (85).

El investigador principal mantuvo un registro con las cantidades y lotes del producto en investigación /placebo entregado y recogido.

4. VARIABLES DEL ESTUDIO

Todas las variables se analizaron en la población de estudio, al inicio y al final de cada fase, tras los días de consumo ininterrumpido del producto (fin de la fase 1: día 60; fin de fase 2: día 150).

Para poder participar en el estudio, todos los sujetos tuvieron que seguir unas recomendaciones higiénico-dietéticas que fueron explicadas y suministradas por el investigador al comienzo del ensayo:

- No debían comenzar ni modificar ningún tratamiento hormonal durante el estudio si no estaba debidamente justificado.
- No cambiar, significativamente, los hábitos dietéticos y la actividad física.
- No tomar ni seguir ningún tratamiento que pudiera afectar a los parámetros del estudio.

Para llevar a cabo las extracciones sanguíneas se les determinó lo siguiente:

- Los individuos debían acudir a la unidad de investigación en ayunas de 12 horas mínimo. Solo se permitía la toma de agua 3 horas antes de la extracción sanguínea.
- En caso de sujetos fumadores, el último cigarro debía de haberse tomado 1 hora antes de la extracción.
- No podían haber realizado ejercicio moderado-intenso, al menos 24 horas antes de la extracción sanguínea.

4.1. VARIABLE PRINCIPAL

La variable principal del estudio fue evaluar la eficacia de un producto natural, compuesto de *Hibiscus Sabdariffa* y *Lippia Citriodora*, sobre la evolución de la saciedad en sujetos con un IMC > 25 Kg/m² sin tratamiento ni dietas, después de un periodo de estudio de 150 días, en los cuales se consumió el producto experimental durante 60 días.

Para evaluar la eficacia del producto se evaluó la saciedad realizando tras la ingesta de energía *ad libitum* una prueba de apetito. Ésta se realizó al final de la fase 1 del estudio (tras 8 semanas de toma de producto experimental/ placebo) y se repitió en las mismas condiciones al final de la fase 2 (tras 8 semanas de toma de producto experimental/ placebo) (Figura 4).

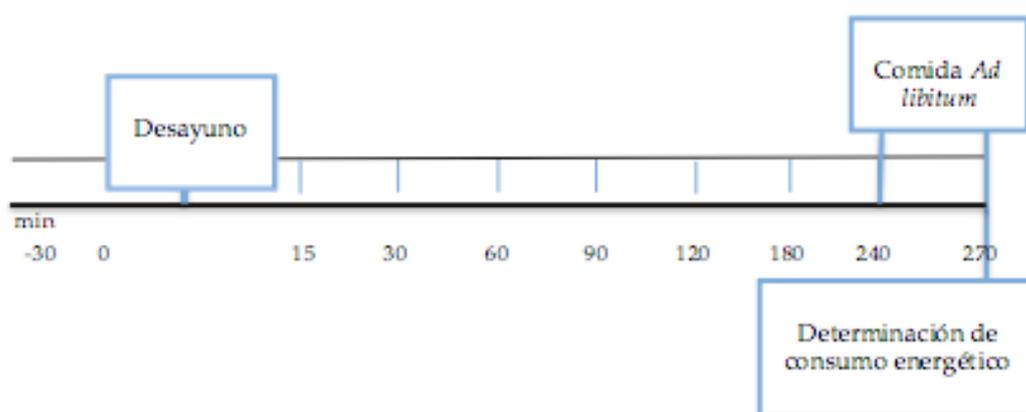


Figura 4. Cronología de la prueba de apetito tras la ingesta de energía *ad libitum*.

4.2. VARIABLES SECUNDARIAS

Para calcular la ingesta de energía *ad libitum*, los participantes pudieron servirse tantas veces como quisieran una variedad de alimentos que se le ofrecían de diferentes composiciones y exactamente estandarizados. Los alimentos fueron: pan blanco tostado, tortilla de patata, albóndigas de carne de cerdo con tomate, macarrones boloñesa con carne de ternera y menestra de verduras (Figura 5).

El valor nutricional de los alimentos servidos se determinó mediante el software Dietsource v3.0 (Novartis Medical Nutrition SA, 1997-2003, que utiliza una tabla de composición de alimentos españoles (92). El desayuno estaba compuesto por pan (50 g), jamón (30 g), queso (25 g), jugo de piña (200 mL) y yogur sin sabor (125 g), presentando un valor nutricional de 417 kcal, 47 g de carbohidratos, 2 g de fibra, 21 g de proteína y 15 g de lípidos. Tras el servicio de cada uno de los platos de los participantes, los investigadores pesaron y anotaron la cantidad de alimento servido y, tras la ingesta de los mismos, pesaron los excedentes para calcular la ingesta real de cada producto consumido (Figura 6).



Figura 5. De izquierda a derecha, pan, tortilla de patata, albóndigas con tomate, macarrones boloñesa y menestra de verduras.



Figura 6. Peso donde los investigadores cuantificaron la cantidad de alimento consumida por cada participante.

La determinación de las calorías y los nutrientes ingeridos se llevó a cabo mediante la valoración nutricional de cada alimento disponible, en relación a la cantidad de alimento consumido. Con el objetivo de estandarizar la composición nutricional de los alimentos, se emplearon productos ya preparados para su consumo.

4.2.1. Evaluación de la saciedad mediante escala visual analógica (EVA)

Para realizar la valoración de la saciedad mediante escala visual analógica (EVA; ANEXO 1), se estandarizó una comida en el desayuno (Figura 7), siguiendo, por tanto, las mismas indicaciones que en la prueba de apetito tras la ingesta de energía *ad libitum*. Los sujetos fueron encuestados en ayunas e inmediatamente después de la ingesta del producto investigado y a los minutos 15, 30, 60, 120, 180, 240 (inmediatamente antes de la comida *ad libitum*) y 270 (93,94). Por tanto, los sujetos fueron encuestados con la escala EVA un total de 9 veces a lo largo de cada sesión (Figura 8).



Figura 7. Sala de desarrollo del estudio donde los participantes tomaron el desayuno estandarizado.

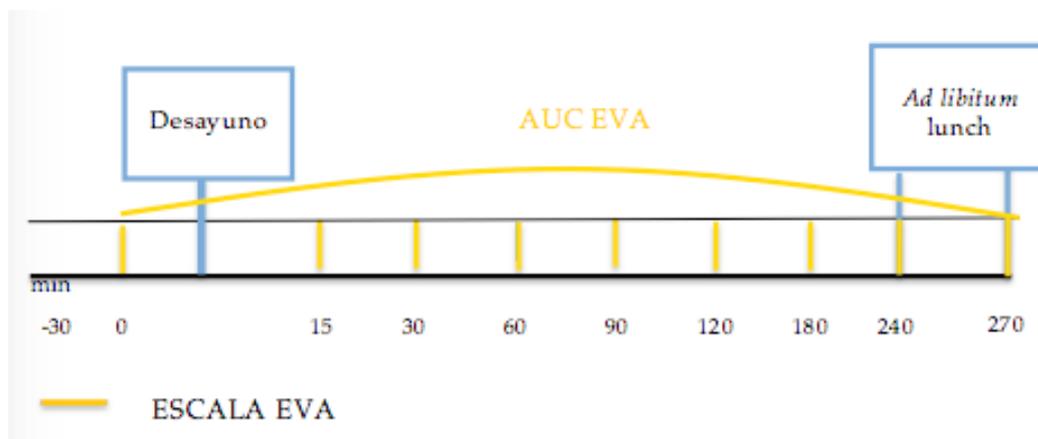


Figura 8. Cronología de la escala EVA.

Al finalizar las diferentes encuestas, se determinó el efecto de saciedad de un alimento a partir del cociente de saciedad (SQ) calculado a partir de la escala EVA y la composición energética de los productos contenidos en la prueba *ad libitum*, mediante la fórmula del cociente de saciedad.

Se utilizaron escalas analógicas visuales (EVA) para evaluar la sensación de apetito después de la ingesta de cada producto en investigación. Los sujetos informaron su estado de hambre, saciedad y plenitud en una EVA de 100 mm colocando una línea vertical en una escala. La EVA, varió entre “nada” y “extremadamente” y se dividió en cuatro preguntas para evaluar el hambre (¿cuánto de hambriento se siente?), el deseo de comer (¿cuánto es su deseo de comer) y el consumo de alimentos prospectivo (¿cuánta comida crees que puedes (o quieres) comer?). Estas escalas fueron cumplimentadas por los sujetos en los siguientes tiempos: antes de la ingesta del producto en investigación y en los tiempos posteriores a la ingesta 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 (inmediatamente antes del consumo de alimentos *ad libitum*) y 270 minutos (30 minutos después del consumo de alimentos *ad libitum*) (Figura 9). Para cada uno de estos instantes se calculó la Sensación de Apetito (SA) mediante la fórmula:

$$SA = \frac{[PFC + Hambre + (10 - Saciedad) + (10 - Plenitud)]}{4} * 10$$

Esta fórmula y la interpretación de los resultados se adaptaron de estudios previos (95), concluyendo que corresponde una SA más baja a mayor plenitud.

A partir de la SA de cada instante se calculó el descenso del apetito que experimentó cada sujeto cuando consumió cada uno de los productos. Para ello se calculó la diferencia entre la SA previa a la ingesta menos la media de la SA durante los 60 minutos posteriores a la ingesta, mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Descenso del apetito} = SA_{\text{pre-ingesta}} - \text{Media SA}_{60 \text{ minutos post-ingesta}}$$

Donde:

$$\text{Media SA}_{60 \text{ minutos post-ingesta}} = \frac{AUC_{\text{tiempos 0 a 60 minutos post-ingesta}}}{\Delta \text{tiempo}}$$

AUC SA: Área bajo la curva de la evolución temporal de SA desde el minuto 0 al 60 post-ingesta del producto. El área de cada curva se determinó por la suma de las áreas de los triángulos y rectángulos correspondientes.

Posteriormente, se calculó el cociente de saciedad (SQ) como el cociente entre el descenso de la SA que tienen los individuos al consumir el producto en experimentación y la cantidad de energía consumida durante la comida *ad libitum*. Además, el resultado de SQ se multiplica por 100 para obtener un rango de valores más significativo.

$$SQ \left(\frac{mm}{100Kcal} \right) = \frac{\text{Descenso del apetito}}{\text{Contenido energético comida ad libitum (Kcal)}} * 100$$

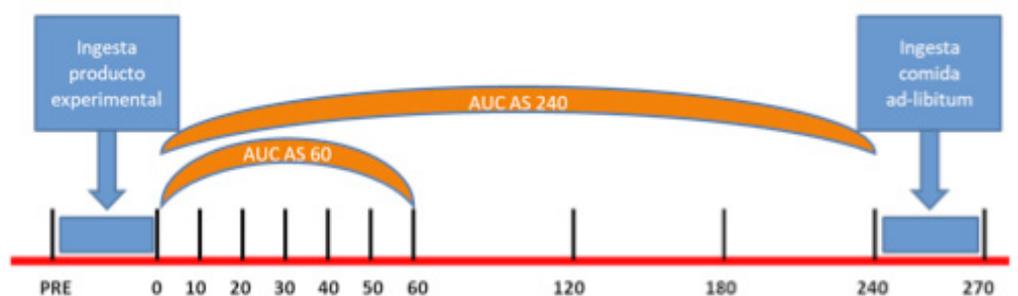


Figura 9. Cronología de la escala EVA y prueba de apetito tras el consumo de energía *ad libitum*.

En este estudio se evaluó por tanto la sensación de apetito durante la prueba *ad libitum* y la sensación de apetito antes de la ingesta del producto en investiga-

ción durante los 60 minutos posteriores a la ingesta, a los 240 minutos e inmediatamente después de la comida *ad libitum*. Además se evaluó el descenso del apetito durante el estudio. Se calculó también el área bajo la curva (AUC) de la evolución de la sensación de apetito desde el instante cero post-ingesta al instante 60 minutos post-ingesta, desde el instante 60 minutos post-ingesta al instante 240 minutos post-ingesta y desde el instante cero post-ingesta al instante 240 minutos post-ingesta. Por último se midió la cantidad de energía consumida durante la comida *ad libitum* y el cociente de saciedad.

4.2.2. Análisis hormonal de la saciedad

La evaluación de la saciedad mediante el análisis hormonal se realizó al inicio de la fase 1 del estudio y al final de la misma (tras 8 semanas de ingesta del producto experimental/placebo). Esta evaluación se repitió en las mismas condiciones tras el mes de lavado y al final de la fase 2 del estudio (tras 8 semanas de ingesta del producto experimental/placebo).

Para ello se hizo una extracción sanguínea venosa a partir de una de las venas del antebrazo próximas a la flexura del codo tras ayuno del sujeto de 12 horas, antes de iniciar el consumo del producto experimental/placebo y tras el mes de lavado. Para las visitas realizadas tras el consumo de producto/placebo, se canalizó una vía intravenosa periférica de 20 G (Introcan Safety®) en la vena basílica o cefálica del paciente con un sistema de llave de tres pasos. Se tomó una muestra sanguínea antes del desayuno (condiciones basales) y a los minutos 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 de la toma basal y tras 30 minutos de la comida *ad libitum* (270 minutos) (Figura 10).

Las muestras de sangre se recogieron en tubos de hemograma (tubo con K3 EDTA para 3 ml de tapón lila 13x75 mm; Vacutest) y bioquímica (tubo con gel y activador de coágulos Vol. 3,5 ml 13x75 mm; Vacutest), se centrifugaron (4500 rpm, 5 min, 4°C), se almacenaron a -80 ° C y posteriormente se analizaron para monitorear hormonas de saciedad (insulina, leptina, adiponectina, grelina, péptido tirosina tirosina y péptido similar al glucagón tipo 1), perfil glucídico (glucemia, insulinemia, hemoglobina glicosilada, resistencia periférica a la insulina) y perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos).

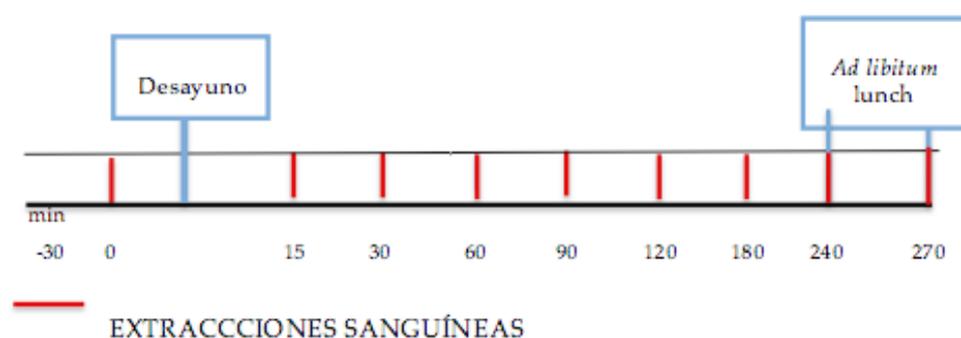


Figura 10. Cronología de análisis hormonal de la saciedad.

En dicha muestra se evaluaron las hormonas insulina, leptina, grelina, adiponectina, PYY y GLP-1. Los métodos utilizados para analizar las hormonas de la saciedad se resumen en la siguiente tabla (Tabla 1):

Tabla 1. Métodos utilizados para evaluar las diferentes hormonas de la saciedad

HORMONA	MÉTODO UTILIZADO
Insulina	Kit ELISA de insulina humana; Número de catálogo: RD195023100; Sensibilidad: 17 ng/mL; Límite inferior de detección: 0,1 µg/mL; Variación interensayo: 8,5%; Variación intraensayo: 5,4 %; BioVendor Research & Diagnostic Products (Brno, República Checa, Europa).
Leptina	Kit ELISA de leptina humana; Número de catálogo: RD195023100; Sensibilidad: 26 ng/mL; Límite inferior de detección: 0,1 µg/mL; Variación interensayo: 5,6%; Variación intraensayo: 5,9 %; BioVendor Research & Diagnostic Products (Brno, República Checa, Europa).
Adiponectina	Kit ELISA de adiponectina humana; Número de catálogo: RD191001100; Sensibilidad: 0,2 ng/mL; Límite inferior de detección: 1 ng/mL; Variación interensayo: 6,7%; Variación intraensayo: 4,9%; BioVendor Research & Diagnostic Products (Brno, República Checa, Europa).
Grelina	Kit ELISA de grelina humana; Número de catálogo: E-EL-H1919 96T; Sensibilidad: 0,1 ng/mL; Límite inferior de detección: 0,16 ng/mL; Variación interensayo: 4,7%; Variación intraensayo: 4,5%; Elabscience biotechnology Inc (Wuhan, Hubei, China).
PYY	Kit ELISA de PYY humana; Número de catálogo: E-EL-H1237 96T; Sensibilidad: 18,65 pg/mL; Límite inferior de detección: 31,25 pg/mL; Variación interensayo: 5,1%; Intra variación del ensayo: 5,2%; Elabscience biotechnology Inc (Wuhan, Hubei, China).
GLP-1	Kit ELISA de GLP-1 humano. Número de catálogo: E-EL-H0148 96T; sensibilidad: 0,19 ng/ml; Límite inferior de detección: 0,31 ng/ml; Variación interensayo: 5,5%; Variación intraensayo: 5,9%; Elabscience biotechnology Inc (Wuhan, Hubei, China).

4.2.3. Perfil glucídico

La evaluación del perfil glucídico se realizó al inicio de la fase 1 de estudio y al final de la misma (después de 8 semanas de ingesta del producto experimental/placebo). Esta evaluación se repitió en las mismas condiciones tras el mes de lavado y al final de la fase dos del estudio (tras 8 semanas de ingesta del producto experimental/placebo).

Al igual que para el análisis hormonal de la saciedad, se realizó una extracción sanguínea venosa tras ayuno del sujeto de 12 horas antes de iniciar el consumo del producto experimental/placebo y tras el mes de lavado. Se canalizó de nuevo una vía intravenosa periférica y se tomó una muestra sanguínea antes del desayuno y a los minutos 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 de la toma basal y tras 30 minutos de la comida *ad libitum*.

En dicha muestra se evaluaron: glucemia, insulinemia, hemoglobina glicosilada y la resistencia periférica a la insulina. El suero fue analizado mediante analizador de química clínica ILAB 600 (Instrumentation Laboratory). El sistema ILAB es un analizador de mesa que puede realizar fotometría, turbidimetría y prueba de potenciometría.

4.2.4. Perfil lipídico

Esta variable se midió en cada una de las visitas realizadas al laboratorio, coincidiendo con la fase pre-ingesta y al finalizar las 8 semanas de consumo. En la visita final de cada una de las fases del estudio (experimental/placebo) se midió en los diferentes tiempos.

En dicha muestra se evaluaron: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos. La muestra sanguínea requerida para determinar las variables fue estudiada mediante analizador hematológico Horiba ABX Pentra 80 que utiliza citometría de flujo, y el suero fue estudiado mediante analizador de química clínica ILAB 600 (Instrumentation Laboratory).

4.2.5. Variables antropométricas

Se llevó a cabo una bioimpedancia (Tanita BC-420M. Tanita Corporation, Arlington Heights, IL, EE. UU.) para evaluar las variaciones en la composición corporal de los individuos del ensayo a lo largo del estudio. Dicha medición se llevó a cabo en condiciones de ayuno, en el comienzo de la fase 1 del estudio (visita basal) y al finalizar esta fase (tras el consumo del producto experimental/control). Este procedimiento se repitió en la fase 2, obteniéndose un total de 4 medidas. Se han respetado las condiciones estandarizadas con respecto a la posición corporal, el ejercicio previo, la ingesta dietética y la hidratación corporal (90).

4.2.6. Nivel de actividad física

Para medir la actividad física que realizan los sujetos se les colocó un acelerómetro al principio y al final del proceso de intervención. Los datos fueron recogidos durante un periodo de 3 días en cada uno de los momentos. Con estos datos se reflejará de forma cuantitativa el nivel de actividad física que realiza el sujeto. Se colocó un acelerómetro en la muñeca no dominante (ActiGraph wGT3-BT. ActiGraph, Pensacola, FL, EE. UU.) La intensidad de la actividad física (sedentaria, ligera, moderada y vigorosa) se determinó utilizando el algoritmo y las categorías de Freedson (91).

La acelerometría es una de las técnicas validadas más fiables en el registro y almacenamiento de la cantidad e intensidad de actividad física, realizada por cada persona en un periodo de tiempo determinado. El acelerómetro es un monitor que mide la aceleración que lleva a cabo una persona cuando se mueve. Es triaxial, por lo que mide las aceleraciones en tres direcciones (antero-posterior, medio-lateral y longitudinal).

La actividad física se expresó en MET/día. El software utilizado en el análisis de datos del acelerómetro fue ActiLife 6 (ActiGraph, Pensacola, FL; EE. UU.). Se mide en cuentas por minuto que luego se trasladan a su equivalente metabólico o METs, considerándose como la tasa metabólica estándar en reposo (MET). Las mediciones pueden oscilar desde 1 a 18 METs, en función de la intensidad de la actividad física. Las dimensiones de los acelerómetros son pequeñas (3,8 cm x 3,7

cm x 1,8 cm y 27 g aprox.). Las diferentes variables que permiten ser evaluadas mediante el acelerómetro son el gasto energético, los ratios MET, los pasos dados, la intensidad de la actividad física o los intervalos de Ritmo Cardíaco.

Una vez se completaron los días de su uso, fueron recogidos y valorados para determinar si alguno de los sujetos realizaba durante el estudio un nivel de actividad física superior al inicio.

4.2.7. Calidad de vida

Test de calidad de vida gastrointestinal (GIQLI)

Este test determina el perfil del estado de salud gastrointestinal (Anexo 1), y, por ende, su impacto directo sobre la calidad de vida. Se trata de un cuestionario validado y utilizado en la ingesta de algún fármaco/nutracéutico o alimento, para conocer la aceptabilidad del mismo en cuanto a la ingesta. Está compuesto por 36 preguntas, y cada una de las preguntas se califican del 1 al 5, siendo 1 todo el tiempo/mucho y 5, nunca/nada. Estas preguntas son codificadas del 0 al 4. La suma de cada una de las respuestas a las preguntas de cada escala, dividido por el número de preguntas de la escala, proporciona la puntuación de cada una de las escalas, existiendo también una puntuación total que puede ir de 0 a 144 puntos.

Este cuestionario fue completado por los voluntarios en cuatro ocasiones. Éste se completó al inicio de la fase 1 de estudio y al final de ésta (tras 8 semanas de ingesta del producto experimental/ placebo). Posteriormente, se completó antes del inicio de la segunda fase (tras el periodo de lavado) y al final de la misma (tras 8 semanas de ingesta del producto experimental/placebo).

Test de calidad de vida (WHOQOL-BREF)

Se trata de un cuestionario sobre la percepción de la calidad de vida global y salud general percibida por cada persona (Anexo 2). Está diseñado para ser usado tanto en población general como en pacientes. Contiene 26 ítems y no existen puntos de corte propuestos, ya que, a mayor puntuación, mayor calidad de vida. Tienen 5 respuestas, siendo 1 nada y 5 muy satisfecho. Estas preguntas son codificadas del 1 al 5.

Este cuestionario fue completado por los voluntarios, al igual que los test de calidad de vida gastrointestinal, en cuatro ocasiones, coincidiendo éstas con el instante inicial y final de cada una de las fases del estudio.

4.2.8. Sensación subjetiva del consumo del producto

Consiste un test en el que se evalúa el nivel de aceptabilidad y satisfacción del producto en el sujeto del estudio, mediante la escala hedónica de 5 puntos (Anexo 3). Las estructuradas constan de varios puntos cada uno de los cuales está marcado por una expresión descriptiva que refleja el grado de aceptación o de rechazo que provoca el alimento. La escala hedónica de cinco puntos ha sido utilizada con profusión en estudios de preferencia y de aceptación. Se realizará en el instante final de cada fase del estudio.

4.2.9. Seguridad

Se hizo un análisis de sangre para determinar el valor de las enzimas GOT, GPT, GGT, LDH y de bilirrubina con el objetivo de valorar la función hepática. También se estudiaron la urea y la creatinina para valorar la función renal. Además se hizo un hemograma para valorar la serie roja, blanca y plaquetas. La obtención de la muestra sanguínea se realizó en condiciones de ayuno, y en dos ocasiones a lo largo del estudio, en situación basal y al finalizar el consumo del producto objeto de estudio.

En cada una de las visitas quedaron registrados los acontecimientos adversos. Cualquier tipo de acontecimiento adverso fue recogido cuando lo comunicó el participante, espontáneamente o por indicación del equipo de investigación, y fue descrito en registro correspondiente para documentar la tolerabilidad al mismo. Estos registros informan sobre la naturaleza, severidad, tiempo de inicio y tiempo de duración de las reacciones adversas, las acciones tomadas para revertirlas y la posibilidad de que haya relación con los productos del estudio. La notificación completa y oportuna de todos los acontecimientos adversos que se presenten en asociación con la administración del producto en estudio servirá al promotor para identificar aquellas reacciones que pudieran estar posiblemente relacionadas con el compuesto.

5. DESARROLLO DEL ESTUDIO

Antes de la primera visita basal se llevó a cabo el reclutamiento, donde se le informó de forma oral y escrita sobre el procedimiento y desarrollo del estudio. Iniciaron el estudio 36 sujetos, los cuales fueron aleatorizados en los dos grupos del estudio (18 sujetos en grupo placebo y 18 sujetos en grupo experimental). Durante el ensayo clínico, se llevó un seguimiento de la muestra. Se perdieron un total de 3 sujetos de la muestra inicial, por imposibilidad de acudir a las citas y/o criterios personales. Finalmente, la muestra se constituyó por 33 sujetos, siendo la edad media de la misma de $33,76 \pm 12,23$ años edad, de los cuales 17 sujetos (51,52%) eran hombres y 16 (48,48%) mujeres, con una edad media de $33,82 \pm 11,86$ y $33,69 \pm 12,64$ años, respectivamente. El peso corporal medio que presentó la muestra fue de $82,54 \pm 11,38$ Kg, con un IMC medio de $28,20 \pm 2,47$ Kg/m² y con un porcentaje de masa grasa de $30,65 \pm 8,39$ %.

Fase de Reclutamiento: 20 días antes del inicio de la fase experimental se comenzó el periodo de reclutamiento. Se seleccionó a los posibles participantes de la población en general. Para ello se realizó una campaña de reclutamiento para la captación de voluntarios que querían participar en el estudio a través de material informativos, correo electrónico, etc.

Fase de Selección (Visita 0): 15 días antes del inicio de la fase experimental se comenzó el periodo de selección. En primer lugar, se entregó la Hoja de Información al paciente (Anexo 4), y una vez que los sujetos comprendieron todo lo referente al estudio y otorgaban su conformidad para participar en el mismo, firmaron el Consentimiento Informado (Anexo 5). Antes de empezar el estudio, se examinó y se entrevistó a todos los sujetos para recoger los siguientes datos personales y demográficos y una anamnesis detallada, incluyendo datos sobre hábitos como alcohol, tabaco y otros referentes a su alimentación. Cada individuo fue informado de las características del producto y de los posibles efectos adversos que pudiese ocasionar el consumo del producto de estudio además de la voluntariedad del mismo, ya sea para su participación como para su abandono. En esta fase de selección también se tuvo que tener en cuenta el de todos y cada uno de los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y la determinación del IMC

como criterio de inclusión al estudio mediante analítica. Tras la fase de selección, los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, se asignaron aleatoriamente a uno de los grupos de tratamiento, consumiendo en la fase 1 el producto asignado. En la siguiente fase, consumieron el producto contrario.

Fase Experimental: Los 36 sujetos fueron incluidos en el grupo control o en el grupo experimental de forma aleatoria.

FASE 1

Día 0 (Visita 1, visita basal fase 1)

- Anamnesis detallada, incluyendo datos personales, sociodemográficos, alergias medicamentosas, enfermedades previas, antecedentes quirúrgicos y hábitos como alcohol y tabaco.
- Colocación de acelerómetro.
- Análisis hormonal de la saciedad.
- Cuestionario de calidad de vida gastrointestinal (GIQLI).
- Cuestionario de calidad de vida (WHOQOL-BREF).
- Bioquímica (metabolismo glucídico, lipídico y parámetros de seguridad).
- Determinación de la composición corporal mediante bioimpedancia.
- Entrega de producto en investigación/placebo.

Día 4 (Visita 2)

- Recogida de acelerómetro.

Día 60 (Visita 3, visita final fase 1)

- Prueba de apetito *ad libitum*.
- Escala visual analógica (EVA).
- Análisis hormonal de la saciedad.
- Bioquímica (metabolismo glucídico, lipídico y parámetros de seguridad).
- Determinación de la composición corporal mediante bioimpedancia.
- Cuestionario de calidad de vida gastrointestinal (GIQLI).
- Cuestionario de calidad de vida (WHOQOL-BREF).
- Adherencia al tratamiento.
- Registro de acontecimientos adversos.
- Colocación de acelerómetro.

Día 64 (Visita 4)

- Recogida de acelerómetro.

FASE 2**Día 90 (Visita 5, visita basal fase 2)**

- Entrega del correspondiente producto a ingerir.
- Colocación de acelerómetro.
- Análisis hormonal de la saciedad.
- Cuestionario de calidad de vida gastrointestinal (GIQLI).
- Cuestionario de calidad de vida (WHOQOL-BREF).
- Bioquímica (metabolismo glucídico, lipídico y parámetros de seguridad).
- Determinación de la composición corporal mediante bioimpedancia.
- Entrega de producto en investigación/placebo.

Día 94 (Visita 6)

- Recogida de acelerómetro.

Día 150 (Visita 7, visita final fase 2)

- Prueba de apetito *ad libitum*.
- Escala visual analógica (EVA).
- Análisis hormonal de la saciedad.
- Bioquímica (metabolismo glucídico, lipídico y parámetros de seguridad).
- Determinación de la composición corporal mediante bioimpedancia.
- Cuestionario de calidad de vida gastrointestinal (GIQLI).
- Cuestionario de calidad de vida (WHOQOL-BREF).
- Grado de aceptabilidad y satisfacción del producto (escala hedónica).
- Adherencia al tratamiento.
- Registro de acontecimientos adversos.
- Colocación de acelerómetro.

Día 154 (Visita 8)

- Recogida de acelerómetro.

La distribución temporal de cada una de las fases del estudio quedan recogidas en el cronograma que se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Cronograma

Seguimiento	Visita Selección	V1 (0 d)	V2 (4 d)	V3 (60 d)	V4 (64 d)	V5 (90 d)	V6 (94 d)	V7 (150 d)	V8 (154 d)
Consentimiento	x								
Criterios de inclusión/exclusión	x								
Anamnesis		x							
Aleatorización.	x								
Entrega de producto		x				x			
Prueba de apetito <i>ad libitum</i>				x				x	
Escala visual analógica (EVA)				x				x	
Análisis hormonal de la saciedad.		x		x		x		x	
Bioquímica. Metabolismo glucídico		x		x		x		x	
Bioquímica. Metabolismo lipídico		x		x		x		x	
Variables sanguíneas de seguridad		x		x		x		x	
Acelerometría.		x		x		x		x	
Recogida acelerometría			x		x		x		x
Calidad de vida gastrointestinal (GIQLI)		x		x		x		x	
Calidad de vida (WHOQOL-BREF)		x		x		x		x	
Grado de satisfacción y aceptación del producto (Escala hedónica)				x				x	
Adherencia al tratamiento				x				x	
Acontecimientos adversos		x		x		x		x	

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró un CRD. Los datos se introdujeron en una base de datos protegida con toda seguridad y se consideró cuáles podían ser los valores anómalos o incoherentes. Los datos de identificación de cada paciente no se añadieron. Al finalizar del estudio se procedió a su análisis estadístico. Todos los análisis se realizaron a partir de una única muestra de pacientes valorables que incluyó a todos aquellos pacientes que cumplían los criterios previamente establecidos para ser incluidos en el estudio.

Estudio descriptivo de las variables: Se realizó un análisis descriptivo (media y desviación estándar) de todas las variables del estudio al inicio del estudio, durante el estudio y al final del mismo.

Estudio comparativo entre grupos en estado basal: Se comprobó si la población se consideraba homogénea en el estado basal para las variables demográficas y los antecedentes médicos de los individuos. Las variables cuantitativas se estudiaron mediante t-Student para las dos ramas del estudio y las variables cualitativas se analizaron mediante un test Chi-cuadrado basado en la distribución cuando los valores lo permitieron y mediante un test exacto de Fisher en caso contrario.

Evolución de las variables: Para estudiar las diferencias existentes entre el grupo experimental y el grupo control en la evolución de las diferentes variables analizadas se realizó un análisis de varianza para medidas repetidas con un factor intrasujeto (tiempos 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 y 270) y un factor intersujeto (producto experimental y producto placebo). Para el análisis post-hoc se realizó el test de Bonferroni.

Para las pruebas estadísticas el nivel de significación utilizado ha sido de 0,05. El análisis estadístico se llevó a cabo con el software informático SPSS 21.

IV. RESULTADOS

1. EVALUACIÓN DE LA SACIEDAD

La sensación de apetito (SA) se evaluó durante toda la prueba en diferentes tiempos con el objetivo de estudiar su evolución. Estos tiempos fueron el previo a la ingesta (pre-ingesta) y los minutos 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180 y 240 posteriores a la ingesta. Tras la comida *ad libitum*, correspondiente al minuto 270, se realizó una última evaluación. A partir de la SA medida en cada instante se calculó el descenso de apetito que experimentó cada sujeto.

Tras el consumo del desayuno establecido, se pudo observar que el descenso de la sensación de apetito experimentada por los sujetos que consumieron el producto placebo (Pla) fue del $24,66 \pm 2,40$ %, mientras que, el descenso experimentado por los individuos que consumieron el producto experimental fue del $38,31 \pm 3,06$ %. Esta sensación permanece prácticamente invariable tras el paso de 15 minutos, cuando los sujetos que consumieron placebo presentaron valores del $25,67 \pm 2,80$ %, y los que consumieron el producto experimental del $38,89 \pm 3,04$ %.

En la siguiente tabla (Tabla 3) se puede observar los datos estadísticos descriptivos de la disminución de la sensación de apetito en los distintos tiempos de la prueba:

Tabla 3. Valores del % del descenso del apetito durante la evolución de la prueba

Producto	Tiempo	Descenso SA %
Placebo	Pre-ingesta	24,66± 2,40
	15	25,67 ± 2,80
	30	28,86± 3,24
	60	25,43± 2,75
	90	19,13± 2,85
	120	13,74± 2,58
	180	6,28± 2,54
	240	-2,99±2,34
Experimental	Pre-ingesta	38,31± 3,06*
	15	38,89± 3,04*
	30	40,55± 3,09*
	60	34,96± 3,23*
	90	27,56± 3,13*
	120	20,00± 3,19*
	180	10,66± 2,96
	240	0,05± 2,30

* $p < 0,05$ significación estadística al comparar el valor en el producto placebo con el valor en el producto experimental.

Comparación de los valores en el estado basal

Se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el estado basal ($p < 0,0001$). Esto determina que el consumo de Lc-Hs produce un mayor descenso de la sensación de apetito tras el consumo del desayuno establecido.

Evolución de cada uno de los grupos por separado

Tras el consumo de Pla se aprecian diferencias significativas entre el tiempo previo a la ingesta (-30 minutos) y los minutos 120, 180 y 240 ($p < 0,0001$). Existen diferencias significativas a los 15 minutos post-ingesta y los minutos 120, 180 y 240 ($p < 0,0001$). Posteriormente, se aprecian diferencias significativas entre los 30 minutos y los 90 ($p < 0,002$), 120 ($p < 0,0001$), 180 ($p < 0,0001$) y 240 minutos ($p < 0,0001$). En el instante 60 minutos se observan diferencias significativas con los instantes posteriores, concretamente con 90 minutos post-ingesta, ($p < 0,001$), y con 120, 180 y 240 minutos ($p < 0,0001$). También se aprecian diferencias significativas entre los tiempos 90 y 120 minutos ($p < 0,005$), entre 90 y 180 minutos ($p < 0,0001$) y entre 90 y 240 minutos ($p < 0,0001$). Por último, se observan diferencias significativas entre los 120 minutos con los minutos posteriores 180 y 240 ($p < 0,0001$).

En el caso de Lc-Hs existen diferencias significativas entre el momento previo al desayuno (pre-ingesta) y los minutos 90 ($p < 0,002$), 120, 180 y 240 ($p < 0,0001$). Más tarde, se aprecian diferencias significativas entre el minuto 15 y 90 ($p < 0,001$) y los 120, 180 y 240 ($p < 0,0001$). Transcurridos 30 minutos post-ingesta se observan diferencias significativas con los 60 minutos ($p < 0,001$), 90, 120, 180 y 240 minutos ($p < 0,0001$). A los 60 minutos hay diferencias significativas con 90, 120, 180 y 240 minutos ($p < 0,0001$). A los 90 minutos se observan diferencias significativas con todos los puntos dado que, a las diferencias anteriores, hay que añadir las que se observan con los minutos 120, 180 y 240 ($p < 0,0001$). Por último, se observan diferencias significativas entre el minuto 120 y el 180 ($p < 0,001$) y el 240 ($p < 0,0001$).

Finalmente, al comparar la evolución entre los dos grupos, se observó que existen diferencias significativas entre Pla y Lc-Hs en los minutos 0 y 15 ($p < 0,0001$), 30 ($p < 0,001$) 60 ($p < 0,001$), 90 ($p < 0,005$), 120 ($p < 0,002$) y 180 ($p < 0,018$). Es por ello por

lo que se puede afirmar que Lc-Hs provoca un mayor descenso de la sensación de apetito en mayor medida que Pla.

En ambos grupos, la sensación de apetito es muy similar antes de la ingesta de Lc-Hs. Pla comenzó con valores del $69,44 \pm 2,57$ %, y Lc-Hs del $73,09 \pm 2,25$ % (Tabla 4). Al realizar el análisis comparativo de SA de los sujetos antes de la ingesta no se apreciaron diferencias significativas entre el consumo de Pla y de Lc-Hs ($p=0,092$), por lo que podemos afirmar que ambos grupos son homogéneos para esta variable en el instante previo a la ingesta.

Tabla 4. Valores de la sensación de apetito (%) de los sujetos pre-ingesta

Producto	SA %
Placebo	$69,44 \pm 2,57$
Experimental	$73,09 \pm 2,25$

Para la media de la sensación de apetito de los sujetos durante los 60 minutos posteriores a la ingesta, observamos que Lc-Hs obtuvo un valor de $34,65 \pm 2,30$ %, y el Pla de $42,76 \pm 2,61$ % (Tabla 5). Tras realizar la comparativa estadística, se apreciaron diferencias significativas en la media de la sensación de apetito durante los 60 minutos posteriores a la ingesta de Lc-Hs y los 60 minutos posteriores al consumo de Pla ($p<0,001$), es decir, el consumo del producto en estudio disminuye la sensación media de apetito.

Tabla 5. Valores de la media de la sensación de apetito (%) de los sujetos durante los 60 minutos posteriores a la ingesta

Producto	SA %
Placebo	$42,76 \pm 2,30^*$
Experimental	$34,65 \pm 2,61^*$

Pasados los 240 minutos posteriores a la ingesta, la sensación de apetito tras el consumo Pla fue de $72,44 \pm 2,61$ % y tras el consumo de Lc-Hs de $73,05 \pm 3,11$ % (Tabla 6). Al realizar la comparativa estadística no se apreciaron diferencias significativas para esta variable ($p=0,788$), por lo que la sensación de apetito a los 240 minutos posteriores a la ingesta es muy similar en ambos grupos.

Tabla 6. Valores de la sensación de apetito (%) a los 240 minutos post-ingesta

Producto	SA %
Placebo	72,44± 2,65
Experimental	73,05± 3,11

En general, la sensación de apetito que muestran los sujetos al consumir Lc-Hs ($26,68 \pm 2,78$ %) fue menor que cuando se consumió Pla ($38,45 \pm 2,95$ %) (Tabla 7). Al hacer la comparativa estadística entre los grupos se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0,0001$) por lo que la sensación de apetito durante los 60 minutos posteriores a la ingesta del producto en estudio es menor que en el caso del consumo de placebo.

Tabla 7. Valores del descenso de la sensación de apetito (%)

Producto	Descenso SA %
Placebo	26,68± 2,78*
Experimental	38,45± 2,95*

Inmediatamente después de la comida *ad libitum* los resultados son muy similares. Para el grupo control se obtuvieron valores de $16,92 \pm 1,54$ %, y para el grupo experimental de $16,16 \pm 1,54$ % (Tabla 8). Tras realizar el análisis comparativo para esta variable, no se obtuvieron diferencias significativas entre el consumo de Pla y el consumo de Lc-Hs ($p = 0,575$). Con ello podemos afirmar que los sujetos quedaron igual de saciados tras la comida *ad libitum*, independientemente del producto consumido.

Tabla 8. Valores de la sensación de apetito (%) de los sujetos tras la comida *ad libitum*

Producto	SA %
Placebo	16,92± 1,54
Experimental	16,16 ± 1,54*

Las puntuaciones de AUC también mostraron la misma correlación que la observada para la saciedad y la sensación de apetito. En este caso, analizando diferentes períodos de la prueba, se observó un aumento del AUC en los sujetos tratados con Pla en comparación con los tratados con Lc-Hs. Durante la primera hora se observa que el área bajo la curva es mayor para el consumo de Pla ($2565,72 \pm 137,93$ % x min) que de Lc-Hs ($2078,67 \pm 156,49$ % x min) (Tabla 9). Al hacer el análisis comparativo entre los grupos se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0,001$), por lo que, la sensación de apetito durante los 60 minutos posteriores a la ingesta del producto en estudio es menor que en el caso del consumo de placebo.

Tabla 9. Valores del área bajo la curva (% x min) de la sensación de apetito desde el instante cero post-ingesta al instante 60 minutos post-ingesta

Producto	AUC SA
Placebo	$2565,72 \pm 137,93$
Experimental	$2078,67 \pm 156,49^*$

Sin embargo, las diferencias en el AUC fueron disminuyendo a medida que pasaban los minutos y, en el intervalo de 60-240 minutos ($p = 0,249$) el AUC de Pla ($10638,92 \pm 429,10$ % min⁻¹) y Lc-Hs ($102565,65 \pm 511,87$ % min⁻¹) no mostraron diferencias significativas ($p = 0,249$) (Tabla 10).

Tabla 10. Valores del área bajo la curva de la evolución de la sensación de apetito (% min⁻¹) desde los 60 minutos post-ingesta al instante 240 minutos post-ingesta

Producto	AUC evolución SA
Placebo	$10638,92 \pm 420,10$
Experimental	$10265,65 \pm 511,87$

Finalmente, debido a la marcada diferencia entre los productos consumidos en los primeros 60 minutos, el AUC general desde el inicio hasta el min 240 ($p < 0,014$) fue de $9136,65 \pm 393,67$ % x min para Pla y de $8279,73 \pm 477,97$ % x min para Lc- Hs (Tabla 11). Se observó que el tratamiento con Lc-Hs reportó mayor saciedad y menor apetito que los sujetos tratados con Pla, lo que indica una mejor

respuesta de saciedad. Además, a pesar de los valores similares observados de ambos tratamientos observados en el intervalo del minuto 60 al 240, la marcada diferencia observada durante las primeras horas conduce a diferencias estadísticamente significativas a lo largo de las siguientes 4 horas.

Tabla 11. Valores del área bajo la curva de la sensación de apetito (% x min) a los 240 minutos posteriores a la ingesta

Producto	AUC SA
Placebo	9136,65± 393,67
Experimental	8279,73± 477,97

En lo que respecta a la cantidad de energía consumida durante la comida *ad libitum*, se observa que la cantidad de Kilocorías (Kcal) consumidas tras la toma de Lc-Hs fue de 774,44 ± 42,92 Kcal, mientras que, en el caso de consumir Pla fue de 849,52 ± 43,13 Kcal (Tabla 12). Las diferencias observadas en macronutrientes pueden atribuirse a la inclusión de fibra dietética (principalmente celulosa) como carbohidratos. Estos datos, junto con el cociente de saciedad (SQ), reflejan la relevancia de la sensación de apetito y la saciedad como factores clave en la cantidad de calorías consumidas en una comida y la consiguiente sensación de saciedad después de esa comida. El contenido de macronutrientes después de la ingesta *ad libitum* fue similar en ambos tratamientos (Tabla 13), lo que generó diferencias no significativas entre ellos.

Tabla 12. Valores de la cantidad de energía consumida (Kcal) durante la comida *ad libitum*

Producto	Energía consumida
Placebo	849,52 ± 42,92
Experimental	774,44 ± 43,13*

Tabla 13. Valores de la cantidad media de proteínas, hidratos de carbono y lípidos consumidos (Kcal) durante la comida *ad libitum*

Producto	Proteínas	Hidratos de carbono	Lípidos
Placebo	32,40 ± 16,59	141,71 ± 75,21	44,30 ± 18,65
Experimental	34,95 ± 18,84	140,95 ± 81,85	46,30 ± 20,84

Debido a la alta capacidad predictiva, la principal variable para el estudio de la saciedad fue SQ. Este cociente relaciona la ingesta de alimentos con la motivación para comer en el período posterior a la ingesta de alimentos, una relación que no puede determinarse mediante el análisis individual de la cantidad de alimentos consumidos o las calificaciones de la motivación para comer. Para esta variable, se observa que el cociente de saciedad es mayor en el caso del Lc-Hs puesto que se obtuvieron valores de $5,53 \pm 0,51$ %/Kcal, mientras que, los obtenidos tras el consumo de Pla fueron de $3,36 \pm 0,41$ %/Kcal (Tabla 14). Los resultados obtenidos tras realizar el análisis estadístico indican que existen diferencias significativas en el cociente de saciedad al comparar ambos grupos ($p < 0,0001$). Esta diferencia indica que el producto experimental presenta una mayor capacidad saciante que el producto control.

Tabla 14. Valores del cociente de saciedad (%/Kcal)

Producto	SQ
Placebo	$3,36 \pm 0,41$
Experimental	$5,53 \pm 0,51^*$

Con todo lo anterior mencionado, la ingesta del producto en experimentación durante 8 semanas ha mostrado una disminución de la sensación de apetito.

2. ANÁLISIS HORMONAL DE LA SACIEDAD

La evaluación de la saciedad mediante el análisis hormonal se realizó al inicio de la fase 1 de estudio y al final de la misma (tras 8 semanas de ingesta del producto experimental/placebo), repitiéndose en la fase 2. Además, las hormonas que se especifican posteriormente, se midieron a distintos momentos, siendo éstos el previo a la ingesta (pre-ingesta), los minutos 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 posteriores a la ingesta. Tras la comida *ad libitum*, correspondiente al minuto 270 minutos, se realizó la última evaluación.

2.1. INSULINA

Para los valores de insulina, observamos que el grupo control parte de valores de $8,11 \pm 0,70$ mU/L y finaliza en $8,62 \pm 0,77$ mU/L y el grupo experimental empieza en valores de $7,56 \pm 0,47$ mU/L y finaliza en $7,77 \pm 0,54$ mU/L (Tabla 15).

Tabla 15. Valores de insulina (mU/L)al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	Insulina
Placebo	Basal	$8,11 \pm 0,70$
	Final	$8,62 \pm 0,77$
Experimental	Basal	$7,56 \pm 0,47$
	Final	$7,77 \pm 0,54$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

Ambos grupos son homogéneos ya que parten de las mismas características en el instante inicial del estudio ($p=0,209$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Para el grupo placebo no existen diferencias significativas ($p=0,243$) en la evolución de la insulina tras su consumo. Tras el consumo del producto de investigación tampoco existen diferencias significativas ($p=0,585$).

Al comparar el grupo placebo y experimental, no se puede determinar que el consumo del producto tras 8 semanas, mejore los niveles de esta variable con respecto al grupo control, ya que no hay diferencias significativas ($p=0,620$).

Prueba *ad libitum*.

Esta hormona se midió al inicio y final de cada fase y a distintos tiempos durante la prueba de comida *ad libitum*, correspondiendo a los minutos 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 posteriores al desayuno y 270 minutos, tras comida *ad libitum*.

Al inicio de la prueba *ad libitum*, los sujetos que consumieron el producto control presentaron unos valores de $8,41 \pm 0,77$ mU/L, mientras que, aquellos sujetos que habían consumido el producto experimental, comenzaron esta prueba con unos valores de $7,78 \pm 0,56$ mU/L. Tras el paso de 15 minutos del consumo del desayuno establecido, el grupo control presentó unos valores de $27,13 \pm 2,78$ mU/L y los del grupo experimental de $31,76 \pm 5,55$ mU/L.

Tras la comida *ad libitum*, se pudo observar que los valores finales de esta variable obtenidos en los sujetos que ingirieron el producto control eran de $29,04 \pm 3,64$ mU/L, mientras que los que tomaron producto experimental obtuvieron valores de $31,29 \pm 3,69$ mU/L (Tabla 16).

Tabla 16. Valores de insulinemia (mU/L) durante la prueba *ad libitum*

Producto	Tiempo	Insulinemia
Placebo	Pre-ingesta	$8,41 \pm 0,77$
	15	$27,13 \pm 2,78$
	30	$42,51 \pm 3,73$
	60	$46,12 \pm 6,06$
	90	$17,89 \pm 2,08$
	120	$11,17 \pm 1,62$
	180	$7,63 \pm 0,90$
	240	$5,41 \pm 0,63$
	270	$29,04 \pm 3,64$
Experimental	Pre-ingesta	$7,78 \pm 0,56$
	15	$31,76 \pm 5,55$
	30	$47,05 \pm 4,72$
	60	$39,30 \pm 4,55$
	90	$21,63 \pm 2,98$
	120	$11,52 \pm 1,45$
	180	$6,24 \pm 0,55$
	240	$5,24 \pm 0,46$
	270	$31,29 \pm 3,69$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación de los valores en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,362$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Tras el consumo del producto control, se aprecian diferencias significativas entre el tiempo previo a la ingesta (-30 minutos) y los minutos 15, 30, 60, 90, 240 y 270 ($p<0,0001$). Además, existen diferencias significativas entre el minuto 15 post-ingesta y el minuto 30 ($p<0,022$), 90 ($p<0,043$), 120 ($p<0,0001$), 180 ($p<0,0001$) y 240 ($p<0,0001$). Posteriormente, se aprecian diferencias significativas entre los 30 y los minutos 90 ($p<0,0001$), 120 ($p<0,0001$), 180 ($p<0,0001$) y 240 ($p<0,0001$). A los 60 minutos se observan diferencias significativas con minutos 90 ($p<0,0001$), 120, 180 y 240 ($p<0,0001$). También se aprecian diferencias significativas entre el minuto 90 y 120 ($p<0,005$), 180 ($p<0,0001$) y 240 ($p<0,0001$). A los 120 minutos, se observan diferencias significativas con los 240 ($p<0,002$) y 270 minutos ($p<0,001$). Por último, se observan diferencias significativas entre los 240 y 270 minutos ($p<0,0001$).

Para el producto experimental existen diferencias significativas entre el momento previo al desayuno (-30 minutos, pre-ingesta) y los minutos 15 ($p<0,004$), 30 ($p<0,0001$), 60 ($p<0,0001$), 90 ($p<0,001$), 180 ($p<0,023$), 240 ($p<0,0001$) y 270 ($p<0,0001$). A los 15 minutos se aprecian diferencias significativas con los 120 ($p<0,050$), 180 y 240 minutos ($p<0,002$). Al igual que ocurre en el momento anterior, transcurridos 30 minutos post-ingesta se observan diferencias significativas con los minutos 90 ($p<0,0001$), 120, 180 y 240 ($p<0,0001$) y 270 ($p<0,005$). El instante 60 minutos presenta diferencias significativas con todos los minutos posteriores: 90 ($p<0,004$), 120, 180 y 240 ($p<0,0001$). A los 90 minutos se observan diferencias con el minuto 120 ($p<0,001$), 180 y 240 ($p<0,0001$). También se observan diferencias significativas entre el minuto 120 y el 180 ($p<0,002$), 240 y 270 ($p<0,0001$). Por otro lado, también existen diferencias significativas entre el minuto 180 y 270 ($p<0,0001$). Por último, se aprecian diferencias significativas entre el momento previo a la comida *ad libitum* (240 minutos) y el instante posterior (270 minutos) ($p<0,0001$).

Al comparar la evolución entre grupos, observamos que no existen diferencias significativas entre el producto control y el producto experimental.

2.2. LEPTINA

En la tabla 17 observamos que el grupo control comienza con valores de $12,36 \pm 1,98$ ng/dL y termina con niveles de $12,60 \pm 2,02$ ng/dL y el grupo experimental comienza con valores de $13,13 \pm 1,99$ ng/dL, y al finalizar la ingesta del producto consigue un valor de $12,06 \pm 2,05$ ng/dL.

Tabla 17. Valores de leptina (ng/dL) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	Leptina
Placebo	Basal	$12,36 \pm 1,98$
	Final	$12,60 \pm 2,02$
Experimental	Basal	$13,13 \pm 1,99$
	Final	$12,06 \pm 2,05^*$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,165$), por lo que ambos grupos parten de valores homogéneos para esta variable.

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

La evolución de los sujetos que han consumido el producto placebo no tiene diferencias significativas ($p=0,571$) en los valores de esta variable. Esto determina que el consumo de placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante el proceso de ingesta.

Para el producto experimental no se observan diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,067$), por lo que no presentan ninguna modificación en sus niveles. Pese a que no hay diferencias estadísticamente significativas, sí se observa una tendencia a la disminución de esta variable.

Al comparar la evolución entre ambos grupos, se observan diferencias significativas ($p<0,047$), por lo que podemos afirmar que el producto experimental mejora más el valor de esta variable que el producto placebo.

Prueba *ad libitum*.

Además de medir esta hormona al inicio y final de cada fase, ésta se midió a distintos tiempos durante la prueba de comida *ad libitum*, correspondiendo a los minutos 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 posteriores al desayuno y 270 minutos, tras comida *ad libitum*.

Los sujetos que consumieron el producto placebo, comenzaron la prueba *ad libitum* con unos valores de leptina de $12,60 \pm 2,02$ ng/dL, mientras que, aquellos sujetos que habían consumido el producto experimental, comenzaron esta prueba con unos valores de $12,06 \pm 2,05$ ng/dL. Tras el paso de 15 minutos del consumo del desayuno establecido, el grupo control presentó unos valores de $14,77 \pm 2,19$ ng/dL y los del grupo experimental de $13,77 \pm 2,25$ ng/dL.

Tras la comida *ad libitum*, se pudo observar que los valores finales de esta variable obtenidos en los sujetos que ingirieron el producto control eran de $12,72 \pm 1,71$ ng/dL, mientras que los que tomaron producto experimental obtuvieron valores de $12,19 \pm 2,05$ ng/dL (Tabla 18).

Tabla 18. Valores de la evolución de la leptina (ng/dL) durante la prueba *ad libitum*

Producto	Tiempo	Leptina
Placebo	Pre-ingesta	$12,60 \pm 2,02$
	15	$14,77 \pm 2,19$
	30	$13,75 \pm 2,07$
	60	$13,27 \pm 1,91$
	90	$12,49 \pm 1,78$
	120	$11,96 \pm 1,67$
	180	$12,24 \pm 1,72$
	240	$12,86 \pm 1,87$
	270	$12,72 \pm 1,71$
Experimental	Pre-ingesta	$12,06 \pm 2,05$
	15	$13,77 \pm 2,25$
	30	$13,23 \pm 2,24$
	60	$12,96 \pm 2,17$
	90	$12,32 \pm 2,12$
	120	$11,78 \pm 1,96$
	180	$11,86 \pm 2,03$
	240	$12,15 \pm 2,12$
	270	$12,19 \pm 2,05$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación de los valores en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,558$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Tras el consumo del producto control, se aprecian diferencias significativas entre el tiempo previo a la ingesta y los 15 minutos posteriores al desayuno ($p<0,004$). Además, existen diferencias significativas entre los 15 minutos post-ingesta y los 90 ($p<0,050$), 120 ($p<0,042$) y 180 minutos ($p<0,038$).

Para el producto experimental existen diferencias significativas entre el momento previo a la ingesta (-30 minutos) y el minuto 15 ($p<0,001$). Para los 15 minutos se aprecian diferencias significativas con los minutos 90 ($p<0,0001$), 120 ($p<0,001$), 180 ($p<0,0001$), 240 ($p<0,0001$) y 270 ($p<0,013$). Al igual que ocurre en el minuto anterior, tras 30 minutos post-ingesta se observan diferencias significativas con los minutos 120 ($p<0,017$), 180 ($p<0,004$) y 240 ($p<0,038$). El minuto 60 presenta diferencias significativas con los 180 minutos ($p<0,008$).

Al comparar la evolución entre grupos, no se observan diferencias significativas durante la evolución de la prueba.

2.3. ADIPONECTINA

Con respecto a la adiponectina, el grupo control comienza el estudio con valores de $8,68 \pm 0,55$ $\mu\text{g/mL}$ y finaliza con $8,64 \pm 0,59$ $\mu\text{g/mL}$ y el grupo experimental comienza con valores de $8,58 \pm 0,56$ $\mu\text{g/mL}$ y finaliza con $8,42 \pm 0,55$ $\mu\text{g/mL}$ (Tabla 19).

Tabla 19. Valores de adiponectina ($\mu\text{g/mL}$) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	Adiponectina
Placebo	Basal	$8,68 \pm 0,55$
	Final	$8,64 \pm 0,59$
Experimental	Basal	$8,58 \pm 0,56$
	Final	$8,42 \pm 0,55$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,786$). Es por ello por lo que son grupos homogéneos para esta variable.

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

El consumo de placebo no ofrece ninguna modificación en los niveles de esta variable durante la ingesta. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,839$). Para el grupo experimental tampoco se observan diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,496$).

Al comparar la evolución entre ambos grupos, no observamos diferencias significativas ($p=0,644$), por lo que no podemos afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable que el producto placebo.

Prueba *ad libitum*.

Al igual que el resto de hormonas, ésta se midió al inicio y final de cada fase y a distintos tiempos durante la prueba de comida *ad libitum*, correspondiendo a los minutos 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 posteriores al desayuno y 270 minutos, tras comida *ad libitum*.

Al inicio de la prueba *ad libitum*, aquellos sujetos que consumieron el producto control presentaron unos valores de $8,61 \pm 0,61 \mu\text{g/mL}$, mientras que, aquellos sujetos que habían consumido producto experimental, comenzaron esta prueba con unos valores de $8,45 \pm 0,57 \mu\text{g/mL}$. Tras el paso de 15 minutos del consumo

del desayuno establecido, el grupo control presentó unos valores de $9,13 \pm 0,78 \mu\text{g}/\text{mL}$ y los del grupo experimental de $8,64 \pm 0,65 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Tras la comida *ad libitum*, se pudo observar que los valores finales de esta variable obtenidos en los sujetos que ingirieron el producto control eran de $8,73 \pm 0,56 \mu\text{g}/\text{mL}$, mientras que los que tomaron producto experimental obtuvieron valores de $7,92 \pm 0,61 \mu\text{g}/\text{mL}$ (Tabla 20).

Tabla 20. Valores de la evolución de adiponectina ($\mu\text{g}/\text{mL}$) durante la prueba *ad libitum*

Producto	Tiempo	Adiponectina
Placebo	Pre-ingesta	$8,61 \pm 0,61$
	15	$9,13 \pm 0,78$
	30	$9,12 \pm 0,70$
	60	$9,14 \pm 0,73$
	90	$8,92 \pm 0,61$
	120	$8,71 \pm 0,55$
	180	$8,77 \pm 0,49$
	240	$8,79 \pm 0,59$
	270	$8,73 \pm 0,56$
Experimental	Pre-ingesta	$8,45 \pm 0,57$
	15	$8,64 \pm 0,65$
	30	$8,78 \pm 0,62$
	60	$8,78 \pm 0,71$
	90	$8,40 \pm 0,59$
	120	$8,38 \pm 0,58$
	180	$8,21 \pm 0,51^*$
	240	$8,29 \pm 0,55$
	270	$7,92 \pm 0,61$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación de los valores en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,632$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable en el grupo placebo ni en el grupo experimental.

Al comparar la evolución entre grupos, observamos diferencias significativas entre el producto control y el producto experimental en el minuto 180 ($p < 0,050$).

2.4. GRELINA

La concentración inicial de grelina en los sujetos del grupo control fue de $4,06 \pm 0,54$ ng/ml y la final de $4,11 \pm 0,49$ ng/ml. Para el grupo experimental el valor inicial fue $4,08 \pm 0,54$ ng/ml y el final $3,87 \pm 0,56$ ng/ml (Tabla 21).

Tabla 21. Valores grelina (ng/ml) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	Grelina
Placebo	Basal	$4,06 \pm 0,54$
	Final	$4,11 \pm 0,49$
Experimental	Basal	$4,08 \pm 0,54$
	Final	$3,87 \pm 0,56$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

No se encuentran diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,951$), por lo que ambos grupos son homogéneos para esta variable.

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

No se aprecian diferencias significativas en la evolución del grupo placebo ($p=0,717$) ni observamos un descenso estadísticamente significativo ($p=0,270$) en los niveles de grelina durante las 8 semanas de seguimiento para el producto experimental. Pese a que no hay diferencias estadísticamente significativas, sí se observa una tendencia a la disminución de esta variable para el producto experimental.

Al comparar la evolución entre ambos grupos, no se observan diferencias significativas ($p=0,201$), por lo que no podemos afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable que el producto placebo.

Prueba *ad libitum*.

Esta variable se midió al inicio y final de cada fase y a distintos tiempos durante la prueba de comida *ad libitum*, correspondiendo a los minutos 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 posteriores al desayuno y 270 minutos, tras comida *ad libitum*.

Al inicio de la prueba *ad libitum*, los sujetos que consumieron el producto control presentaron unos valores de $4,11 \pm 0,49$ ng/ml, mientras que, aquellos sujetos que habían consumido el producto experimental, comenzaron esta prueba con unos valores de $3,87 \pm 0,56$ ng/ml. Tras el paso de 15 minutos del consumo del desayuno establecido, el grupo control presentó unos valores de $2,95 \pm 0,40$ ng/ml y los del grupo experimental de $3,46 \pm 0,47$ ng/ml.

Tras la comida *ad libitum*, se pudo observar que los valores finales de esta variable obtenidos en los sujetos que ingirieron el producto control eran de $3,07 \pm 0,43$ ng/ml, mientras que los que tomaron producto experimental obtuvieron valores de $3,41 \pm 0,64$ ng/ml. (Tabla 22).

Tabla 22. Valores de la evolución de grelina (ng/ml) durante la prueba *ad libitum*

Producto	Tiempo	Grelina
Placebo	Pre-ingesta	$4,11 \pm 0,49$
	15	$2,95 \pm 0,40$
	30	$2,88 \pm 0,40$
	60	$3,02 \pm 0,40$
	90	$3,43 \pm 0,44$
	120	$3,85 \pm 0,56$
	180	$4,05 \pm 0,57$
	240	$4,02 \pm 0,48$
	270	$3,07 \pm 0,43$
Experimental	Pre-ingesta	$3,87 \pm 0,56$
	15	$3,46 \pm 0,47$
	30	$3,19 \pm 0,49$
	60	$3,41 \pm 0,53$
	90	$3,44 \pm 0,57$
	120	$3,63 \pm 0,64$
	180	$3,85 \pm 0,59$
	240	$3,84 \pm 0,58$
	270	$3,41 \pm 0,64$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación de los valores en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,520$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Tras el consumo del producto control, se aprecian diferencias significativas entre el tiempo previo a la ingesta (-30 minutos) y los minutos 15, 30 y 60 ($p<0,0001$) y 270 ($p<0,001$). Además, existen diferencias significativas entre el minuto 15 y el 120 ($p<0,036$), 180 ($p<0,004$) y 240 ($p<0,001$). Posteriormente, se aprecian diferencias significativas entre los 30 minutos y los 180 ($p<0,003$) y 240 ($p<0,001$). Para los 60 minutos se observan diferencias significativas con los 120 ($p<0,001$) y 180 y 240 minutos ($p<0,0001$). También se aprecian diferencias significativas entre el minuto 90 y el 240 ($p<0,014$). A los 120 minutos se observan diferencias significativas con los 270 minutos ($p<0,015$). Por otro lado, se aprecian diferencias significativas entre el minuto 180 y el 270 ($p<0,018$). Por último, se observan diferencias significativas entre los 240 y los 270 minutos ($p<0,0001$).

Para el producto experimental solo existen diferencias significativas entre el momento previo al desayuno (-30 minutos, pre-ingesta) y el minuto 30 ($p<0,0001$).

Al comparar la evolución entre grupos, observamos que no existen diferencias significativas entre el producto control y el producto experimental.

2.5. PÉPTIDO TIROSINA TIROSINA (PYY)

El grupo control parte de $55,27 \pm 8,23$ pg/mL, y el grupo experimental de $54,54 \pm 9,90$ pg/mL. Tras la ingesta del correspondiente producto durante 8 semanas, el grupo placebo finaliza el estudio con valores de $52,79 \pm 9,45$ pg/mL, y el grupo experimental con valores de $53,89 \pm 11,74$ pg/mL (Tabla 23).

Tabla 23. Valores de PYY (pg/mL) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	PYY
Placebo	Basal	55,27 ± 8,93
	Final	52,79 ± 9,45
Experimental	Basal	54,54 ± 9,90
	Final	53,89 ± 1,74

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,811$), por lo que ambos grupos parten de valores homogéneos para esta variable.

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

La evolución de los sujetos que han consumido el producto placebo no tienen diferencias significativas ($p=0,422$) en los valores de esta variable, por lo que no presentan ninguna modificación en sus niveles. No se observan diferencias en la evolución de esta variable para el grupo experimental ($p=0,805$).

A la hora de comparar la evolución de ambos grupos no se observan diferencias significativas ($p=0,676$) tras las 8 semanas de ingesta.

Prueba *ad libitum*.

Al igual que en los casos anteriores, esta hormona se midió al inicio y final de cada fase y a distintos tiempos durante la prueba de comida *ad libitum*, correspondiendo a los minutos 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 posteriores al desayuno y 270 minutos, tras comida *ad libitum*.

Los sujetos que consumieron el producto placebo, comenzaron la prueba *ad libitum* con unos valores esta variable de $52,79 \pm 9,45$ pg/dL, mientras que, aquellos sujetos que habían consumido el producto experimental, comenzaron esta prueba con unos valores de $53,89 \pm 11,74$ pg/dL. Tras el paso de 15 minutos del consumo del desayuno establecido, el grupo control presentó unos valores de $55,96 \pm 10,53$ pg/dL y los del grupo experimental de $57,30 \pm 10,19$ pg/dL.

Tras la comida *ad libitum*, se pudo observar que los valores finales de esta variable obtenidos en los sujetos que ingirieron el producto control eran de $53,93 \pm 45,98$ pg/dL, mientras que los que tomaron producto experimental obtuvieron valores de $53,13 \pm 60,87$ pg/dL (Tabla 24).

Tabla 24. Valores de la evolución de PYY (pg/dL) durante la prueba *ad libitum*

Producto	Tiempo	PYY
Placebo	Pre-ingesta	$52,79 \pm 9,45$
	15	$55,96 \pm 9,47$
	30	$60,09 \pm 11,00$
	60	$65,61 \pm 12,06$
	90	$61,83 \pm 10,23$
	120	$57,96 \pm 11,10$
	180	$54,19 \pm 10,53$
	240	$51,62 \pm 8,36$
	270	$53,93 \pm 8,00$
Experimental	Pre-ingesta	$53,89 \pm 11,74$
	15	$57,30 \pm 10,19$
	30	$60,75 \pm 10,55$
	60	$62,91 \pm 12,58$
	90	$60,51 \pm 13,02$
	120	$61,26 \pm 13,14$
	180	$54,13 \pm 10,97$
	240	$50,17 \pm 10,03$
	270	$53,13 \pm 10,58$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación de los valores en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,857$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable en el grupo placebo ni en el grupo experimental.

Al comparar la evolución entre grupos, no se observan diferencias significativas durante la evolución de la prueba.

2.6. PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (GLP-1)

El grupo placebo comienza con valores de $4,65 \pm 0,53$ ng/mL y finaliza en $4,39 \pm 0,73$ ng/mL y el grupo experimental empieza con un valor de $4,34 \pm 0,49$ ng/mL y termina con $3,23 \pm 0,52$ ng/mL (Tabla 25).

Tabla 25. Valores de GLP-1 (ng/mL) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	GLP-1
Placebo	Basal	$4,65 \pm 0,53$
	Final	$4,39 \pm 0,73$
Experimental	Basal	$4,34 \pm 0,49$
	Final	$3,23 \pm 0,52$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

Ambos grupos parten de valores muy similares, no encontrándose diferencias significativas entre ellos, en el momento inicial del estudio ($p=0,704$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

El grupo que ha ingerido el producto placebo no ha producido ninguna mejora significativa ($p=0,483$) a lo largo de todo el estudio. Para el grupo experimental sí se observan diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p<0,001$), al disminuir de forma significativa esta variable.

Al tener en cuenta la evolución de ambos grupos, se puede determinar que no se encontraron diferencias significativas ($p=0,157$) tras las 8 semanas de consumo.

Prueba *ad libitum*.

Esta hormona se midió en las mismas ocasiones que el resto (inicio y final de cada fase y durante la prueba *ad libitum*).

Cuando los sujetos que consumieron el producto placebo, comenzaron la prueba *ad libitum* con unos valores de $4,39 \pm 0,73$ ng/dL, mientras que, aquellos sujetos que consumieron el producto experimental, comenzaron esta prueba con unos valores de $3,23 \pm 0,52$ ng/dL. Tras el paso de 15 minutos del consumo del desayuno establecido, el grupo control presentó unos valores de $5,30 \pm 0,87$ ng/dL y los del grupo experimental de $4,30 \pm 0,69$ ng/dL.

Tras la comida *ad libitum*, se pudo observar que los valores finales de esta variable obtenidos en los sujetos que ingirieron el producto control eran de $4,55 \pm 0,73$ ng/dL, mientras que los que tomaron producto experimental obtuvieron valores de $4,07 \pm 0,57$ ng/dL (Tabla 26).

Tabla 26. Valores de la evolución de GLP-1 (ng/dL) durante la prueba *ad libitum*

Producto	Tiempo	GLP-1
Placebo	Pre-ingesta	$4,39 \pm 0,73$
	15	$5,30 \pm 0,87$
	30	$5,03 \pm 0,74$
	60	$5,24 \pm 0,85$
	90	$3,77 \pm 0,57$
	120	$4,05 \pm 0,65$
	180	$4,05 \pm 0,64$
	240	$3,82 \pm 0,55$
	270	$4,55 \pm 0,73$
Experimental	Pre-ingesta	$3,23 \pm 0,52$
	15	$4,30 \pm 0,69$
	30	$4,06 \pm 0,64$
	60	$4,20 \pm 0,64$
	90	$3,03 \pm 0,44$
	120	$3,13 \pm 0,47$
	180	$3,12 \pm 0,47$
	240	$3,17 \pm 0,51$
	270	$4,07 \pm 0,57$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación de los valores en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,298$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Tras el consumo del producto control se aprecian diferencias significativas entre el tiempo previo a la ingesta (-30 minutos) y los 15 minutos posteriores al desayuno ($p < 0,040$). Además, existen diferencias significativas a los 15 minutos post-ingesta y los minutos 90 ($p < 0,022$), 120 ($p < 0,035$) y 180 ($p < 0,034$). Posteriormente, se aprecian diferencias significativas entre los 30 y los 90 ($p < 0,017$) y 240 minutos ($p < 0,011$).

Para el consumo del producto experimental existen diferencias significativas entre el instante -30 minutos (pre-ingesta) y minuto 60 ($p < 0,046$). También se observan diferencias significativas transcurridos 60 minutos post-ingesta con el minuto 180 ($p < 0,050$). El minuto 120 presenta diferencias significativas con el 270 minutos ($p < 0,037$). Por último, aprecian diferencias significativas entre el los 180 y los 270 minutos ($p < 0,050$).

Al comparar la evolución entre grupos, no se observan diferencias significativas durante la evolución de la prueba.

Podemos decir, en general, que valores iniciales fueron similares en ambos tratamientos para todas las hormonas ($p > 0,05$). Las hormonas anorexígenas como insulina, adiponectina y PYY no mostraron variación intratratamiento estadísticamente significativa, ni en los tratamientos con Lc-Hs ni con Pla ($p < 0,05$). Sin embargo, la leptina mostró diferencias significativas entre los tratamientos con Lc-Hs y Pla ($p < 0,047$), lo que llevó a una síntesis menor de leptina en sujetos con Lc-Hs (12.06 ± 2.05 ng/mL) que el tratamiento con Pla (12.60 ± 2.02 ng/mL). En el caso de GLP-1, se observaron diferencias significativas al comparar los tratamientos con Lc-Hs y Pla por separado, lo que condujo a una mayor síntesis después del tratamiento con Lc-Hs ($p < 0,05$).

Sin embargo, no se encontró ninguna diferencia en los sujetos tratados con Pla. Por otro lado, la hormona orexígena grelina, no sufrió una variación estadísticamente significativa ni en Lc-Hs ni en Pla durante el estudio, pero si se observó una tendencia a la baja en los sujetos del tratamiento con Lc-Hs. Además, la determinación de insulina siguió una tendencia similar a la curva glucémica, según la concentración de glucosa plasmática.

Analizando la evolución en diferentes momentos durante la prueba, no se encontraron diferencias significativas entre tratamientos en todas las hormonas, pero sí en leptina, adiponectina y GLP-1. La adiponectina plasmática varió significativamente en el minuto 180 durante la prueba ($p < 0.05$), lo que llevó a una mayor concentración en sujetos tratados con Pla ($8.77 \pm 0.55 \mu\text{g/mL}$) que en el tratamiento con Lc-Hs ($8.21 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$). Los valores de GLP-1 se normalizaron desde el inicio. El tratamiento con Lc-Hs es un factor determinante para el aumento de GLP-1 desde min 15 ($\Delta 12,39\%$) Lc-Hs ($1,33 \pm 0,21$) Pla ($1,20 \pm 0,19$) hasta el final de la prueba ($\Delta 22,36\%$) Lc-Hs ($1,26 \pm 0,17$) Pla ($1,03 \pm 0,16$).

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que relaciona la saciedad medida por hormonas y escalas de saciedad en diferentes momentos durante un período de tiempo establecido entre comidas. Considerar que la evolución es importante debido a que ciertas hormonas como la grelina o el GLP-1 tienen una vida activa corta, regulando la cantidad de alimento consumido en una determinada comida.

3. PERFIL GLUCÍDICO

3.1. GLUCEMIA

Esta variable determina el perfil glucídico. El grupo control parte de una media de $95,13 \pm 3,76 \text{ mg/dL}$ y finaliza en $97,13 \pm 3,31 \text{ mg/dL}$ y el grupo experimental comienza en $94,12 \pm 2,39 \text{ mg/dL}$ y finaliza en $95,64 \pm 2,07 \text{ mg/dL}$ (Tabla 27).

Tabla 27. Valores de la glucemia (mg/dL) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	Glucemia
Placebo	Basal	$95,13 \pm 3,76$
	Final	$97,13 \pm 3,31$
Experimental	Basal	$94,12 \pm 2,39$
	Final	$95,64 \pm 2,07$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,561$). Es por ello por lo que son grupos homogéneos para esta variable.

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Para el grupo control, el consumo de placebo no ofrece ninguna modificación en los niveles de esta variable durante la ingesta. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,151$). Para el grupo experimental no se observan diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,179$), por lo que no se puede determinar que mejore los niveles de la variable durante la ingesta.

Al comparar la evolución entre ambos grupos, no observamos diferencias significativas ($p=0,707$), por lo que no podemos afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable que el producto placebo.

Prueba *ad libitum*.

Por otro lado, además de medir esta hormona al inicio y final de cada fase, ésta se midió a distintos tiempos durante la prueba de comida *ad libitum*, correspondiendo a los minutos 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 posteriores al desayuno y 270 minutos, tras comida *ad libitum*.

Los sujetos que consumieron el producto placebo, comenzaron la prueba *ad libitum* con una glucemia de $97,07 \pm 3,42$ mg/dL, mientras que, aquellos sujetos que habían consumido el producto experimental, comenzaron esta prueba con unos valores de $95,72 \pm 2,13$ mg/dL. Tras el paso de 15 minutos del consumo del desayuno establecido, el grupo control presentó unos valores de $112,71 \pm 4,48$ mg/dL y los del grupo experimental de $113,95 \pm 2,73$ mg/dL.

Tras la comida *ad libitum*, se pudo observar que los valores finales de esta variable obtenidos en los sujetos que ingirieron el producto control eran de $108,13 \pm 2,95$ mg/dL, mientras que los que tomaron producto experimental obtuvieron valores de $104,69 \pm 1,85$ mg/dL (Tabla 28).

Tabla 28. Valores de la evolución de glucemia (mg/dL) durante la prueba *ad libitum*

Producto	Tiempo	Glucemia
Placebo	Pre-ingesta	97,07 ± 3,42
	15	112,71 ± 4,48
	30	118,70 ± 6,18
	60	99,77 ± 7,55
	90	84,44 ± 7,13
	120	88,78 ± 5,26
	180	89,68 ± 3,39
	240	89,16 ± 2,48
	270	108,13 ± 2,95
Experimental	Pre-ingesta	95,72 ± 2,13
	15	113,95 ± 2,73
	30	118,65 ± 4,36
	60	98,48 ± 5,41
	90	85,58 ± 4,80
	120	86,64 ± 3,06
	180	87,72 ± 1,65
	240	86,89 ± 1,52
	270	104,69 ± 1,85

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación de los valores en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,503$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Tras el consumo del producto placebo, se aprecian diferencias significativas entre el tiempo previo a la ingesta y los minutos 15 ($p<0,0001$), 30 ($p<0,0001$), 120 ($p<0,050$), 180 ($p<0,001$) y 240 ($p<0,012$). Además, existen diferencias significativas entre los 15 minutos post-ingesta y los minutos 90, 120, 180 y 240 ($p<0,0001$). Posteriormente, se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los 30 minutos post-ingesta y todos los instantes posteriores (60, 90, 120, 180 y 240

minutos) ($p < 0,0001$). En el minuto 60, se observan diferencias significativas con el minuto 90 ($p < 0,001$). A los 90 minutos, se obtuvieron diferencias significativas con los 270 minutos ($p < 0,032$). Por último, se obtuvieron diferencias significativas entre los 180 y los 240 minutos ($p < 0,001$) y entre los 180 y los 270 minutos ($p < 0,0001$).

Para el producto experimental existen diferencias significativas entre el instante previo al desayuno (-30 minutos, pre-ingesta) y los minutos 15 ($p < 0,0001$), 30 ($p < 0,0001$), 120 ($p < 0,002$), 180 ($p < 0,0001$), 240 ($p < 0,0001$) y 270 ($p < 0,012$). A los 15 minutos se aprecian diferencias significativas con los 90 minutos ($p < 0,0001$), y los minutos 120, 180, 240 ($p < 0,0001$) y 270 ($p < 0,050$). A los 30 minutos se observan diferencias significativas con los minutos 60, 90, 120, 180 y 240 ($p < 0,0001$) y 270 ($p < 0,035$). El minuto 60 presenta diferencias significativas con los 90 minutos ($p < 0,003$). En el minuto 90 se observan diferencias significativas con el minuto 270 (tras comida *ad libitum*) ($p < 0,014$). También se observan diferencias significativas entre el los 120 minutos y los 270 ($p < 0,0001$), y entre los 180 minutos y los 270 ($p < 0,0001$). Por último, se aprecian diferencias significativas entre los 240 y los 270 minutos ($p < 0,0001$).

Al comparar la evolución entre grupos, no se observan diferencias significativas durante la evolución de la prueba.

3.2. INSULINEMIA

Para la insulinemia, observamos que el grupo control parte de valores de $8,11 \pm 0,70$ mU/L y finaliza en $8,62 \pm 0,77$ mU/L y el grupo experimental empieza en valores de $7,56 \pm 0,47$ mU/L y termina en $7,77 \pm 0,54$ mU/L (tabla 29) como ya se ha comentado en el punto 2.1.

Tabla 29. Valores de la insulinemia (mU/L) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	Insulinemia
Placebo	Basal	$8,11 \pm 0,70$
	Final	$8,62 \pm 0,77$
Experimental	Basal	$7,56 \pm 0,47$
	Final	$7,77 \pm 0,54$

3.3. HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HBA1c)

Para esta variable, el grupo control parte de una media de $4,94 \pm 0,07$ % y acaba en $5,01 \pm 0,09$ % y el grupo experimental empieza en $4,98 \pm 0,07$ % y termina en $4,90 \pm 0,06$ % tras las 8 semanas de consumo (Tabla 30).

Tabla 30. Valores de HBA1c (%) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	HB1Ac
Placebo	Basal	$4,94 \pm 0,07$
	Final	$5,01 \pm 0,09$
Experimental	Basal	$4,98 \pm 0,07$
	Final	$4,90 \pm 0,06^*$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,121$). Es por ello por lo que son grupos homogéneos para esta variable.

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

El consumo de placebo no ofrece ninguna modificación en los niveles de esta variable durante la ingesta. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,153$). Para el grupo experimental sí se observan diferencias significativas en la evolución de esta variable al disminuir de forma significativa ($p<0,009$).

Al comparar la evolución entre ambos grupos, no observamos diferencias significativas ($p=0,399$), por lo que no podemos afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable que el producto placebo.

3.4. RESISTENCIA PERIFÉRICA A LA INSULINA (HOMA-IR)

Los niveles de resistencia periférica a la insulina en el grupo control parte de una media de $1,92 \pm 0,18$ y finaliza en $2,06 \pm 0,19$ y el grupo experimental empieza en $1,75 \pm 0,11$ y finaliza en $1,84 \pm 0,13$ (Tabla 31).

Tabla 31. Valores de la HOMA-IR al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	HOMA-IR
Placebo	Basal	$1,92 \pm 0,18$
	Final	$2,06 \pm 0,18$
Experimental	Basal	$1,75 \pm 0,11$
	Final	$1,84 \pm 0,13$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,129$). Es por ello por lo que son grupos homogéneos para esta variable.

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

El consumo de placebo no ofrece ninguna modificación en los niveles de esta variable durante la ingesta. No se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,233$). Para el grupo experimental no se observan diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,383$), por lo que no se puede determinar que mejore los niveles de ésta durante la ingesta.

Al comparar la evolución entre ambos grupos, no observamos diferencias significativas ($p=0,196$), por lo que no podemos afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable que el producto placebo.

Tras realizar el análisis hormonal, podemos decir que al inicio del estudio no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos ($p>0,05$) y permanecieron estables después de 8 semanas, por lo que no se observaron cambios signi-

ficativos para los valores glucémicos durante el estudio. Con respecto a HBA1c, la única variación notable ocurrió durante el tratamiento con Lc-Hs ($p < 0,009$).

4. PERFIL LIPÍDICO

4.1. COLESTEROL TOTAL

En ambos grupos, la variable colesterol es muy similar. El grupo control comienza con valores de $186,96 \pm 5,94$ mg/dl y finaliza con niveles de $187,47 \pm 7,89$ mg/d, y el grupo experimental empieza en $190,97 \pm 5,55$ mg/dl y termina en $182,90 \pm 6,06$ mg/dl (Tabla 32).

Tabla 32. Valores de colesterol total (mg/dl) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	Col-total
Placebo	Basal	$186,96 \pm 5,94$
	Final	$187,47 \pm 7,89$
Experimental	Basal	$190,97 \pm 5,55$
	Final	$182,90 \pm 6,06$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,437$), por lo que podemos afirmar que ambos grupos son homogéneos para esta variable en el instante inicial del estudio.

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Para el grupo control no se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,944$), por tanto, no podemos afirmar que en el consumo del placebo haya modificado los niveles de esta variable durante la ingesta. Para el grupo experimental tampoco se aprecian diferencias significativas ($p=0,098$) en la

evolución de los niveles de la variable. Sin embargo, se observa una tendencia a la disminución de este valor.

No se observan diferencias significativas ($p=0,234$) para la variable colesterol total durante las 8 semanas de consumo del producto entre el grupo experimental y grupo placebo.

4.2. COLESTEROL-LDL

En la tabla 32 observamos que el grupo control comienza con valores de $109,72 \pm 5,17$ mg/dl y termina con $113,08 \pm 7,75$ mg/dl y el grupo experimental empieza con niveles de $115,33 \pm 5,85$ mg/dl y termina en $109,98 \pm 5,77$ mg/dl (Tabla 33).

Tabla 33. Valores de colesterol-LDL (mg/dl) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	Col-LDL
Placebo	Basal	$109,72 \pm 5,17$
	Final	$113,08 \pm 7,75$
Experimental	Basal	$115,33 \pm 5,85$
	Final	$109,98 \pm 5,77$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

En el momento inicial del estudio, los sujetos de ambos grupos parten de valores homogéneos en cuanto a los niveles de colesterol-LDL, ya que no se aprecian diferencias significativas para esta variable ($p=0,254$)

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Para el grupo control no se aprecian diferencias significativas en la evolución de los niveles de esta variable en las personas que han consumido placebo ($p=0,627$). Para el grupo experimental tampoco se aprecian diferencias significati-

vas ($p=0,222$) en la evolución de los niveles de la variable. Sin embargo, se observa una tendencia a la disminución de este valor.

Al comparar la evolución de ambos grupos, se observan diferencias significativas ($p<0,032$). Es por ello por lo que se puede afirmar que el producto experimental mejora el valor de esta variable en mayor medida que el producto placebo.

4.3. COLESTEROL-HDL

Para los niveles de colesterol HDL, el grupo control comienza con valores de $54,46 \pm 1,37$ mg/dl y finalizan el estudio con valores de $53,46 \pm 1,45$ mg/dl y el grupo experimental comienza con valores de $54,94 \pm 1,42$ mg/dl y finaliza con valores de $57,46 \pm 1,58$ mg/dl (Tabla 34).

Tabla 34. Valores de colesterol-LDL (mg/dl) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	Col-HDL
Placebo	Basal	$54,46 \pm 1,37$
	Final	$53,46 \pm 1,45$
Experimental	Basal	$54,94 \pm 1,42$
	Final	$57,46 \pm 1,58$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de Colesterol-HDL- en el instante inicial ($p=0,797$), por lo que ambos grupos son homogéneos para esta variable.

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Para el grupo control no se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,178$). Esto determina que el consumo de placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante el proceso de ingesta. Para el grupo experimental tampoco se observan diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,341$).

Al comparar la evolución de ambos grupos se observan diferencias significativas ($p < 0,008$). Es por ello por lo que se puede afirmar que el producto experimental mejora el valor de esta variable en mayor medida que el producto placebo.

4.4. TRIGLICÉRIDOS

Para los triglicéridos, el grupo control comienza con valores de $109,25 \pm 6,23$ mg/dl y alcanza valores de $109,06 \pm 5,35$ y el grupo experimental empieza con $103,90 \pm 5,94$ mg/dl y termina en $104,25 \pm 4,98$ mg/dl (Tabla 35).

Tabla 35. Valores de los triglicéridos (mg/dl) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	TG
Placebo	Basal	$109,25 \pm 6,23$
	Final	$109,06 \pm 5,35$
Experimental	Basal	$103,90 \pm 5,94$
	Final	$104,25 \pm 4,98$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

Los valores con los que inician el grupo control y el grupo experimental para esta variable son homogéneos ($p=0,225$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Para el grupo placebo no se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,957$). El consumo del placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante la ingesta. Para el grupo experimental tampoco se aprecia significación estadística ($p=0,901$) para la evolución de los niveles de triglicéridos con la ingesta del producto en investigación.

Al comparar la evolución de ambos grupos no se aprecian diferencias significativas ($p=0,174$).

Tras realizar un análisis del perfil lipídico, se observan cambios menores pero notables. Existe una tendencia a la baja de los valores de colesterol total y colesterol LDL tras el consumo del producto en estudio. La variación plasmática del colesterol LDL fue significativamente menor en los sujetos del tratamiento con Lc-Hs en comparación con Pla ($p < 0,032$). Por otro lado, el colesterol HDL aumentó tras el tratamiento con Lc-Hs en comparación con Pla, mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,008$). Sin embargo, los valores de triglicéridos y colesterol total se mantuvieron en valores similares a los observados al inicio del estudio, independientemente del tratamiento.

5. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

5.1. MASA GRASA

En la masa grasa medida con bioimpedancia, el grupo con ingesta de placebo comienza con valores de $25,06 \pm 1,32$ Kg y termina en $25,04 \pm 1,31$ Kg, mientras que el grupo experimental empieza en $25,44 \pm 1,30$ Kg y termina en $24,51 \pm 1,25$ Kg (Tabla 36).

Tabla 36. Valores de la masa grasa (Kg) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	Masa grasa
Placebo	Basal	$25,06 \pm 1,32$
	Final	$25,04 \pm 1,31$
Experimental	Basal	$25,44 \pm 1,30$
	Final	$24,51 \pm 1,25$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación de los valores de la variable en el estado inicial.

Teniendo en cuenta esta variable, ambos grupos son homogéneos ya que parten de las mismas características en el instante inicial del estudio ($p = 0,137$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Para el grupo placebo no se aprecian diferencias significativas ($p=0,962$) en la evolución de esta variable. Tras el consumo del producto de investigación se aprecian diferencias significativas ($p<0,002$). Se puede afirmar que el consumo del producto en experimentación mejora los niveles de esta variable durante la ingesta.

Al comparar el grupo placebo y experimental, no se puede determinar que el consumo del producto tras 60 días, mejora los niveles de esta variable con respecto al grupo control, ya que no hay diferencias significativas ($p=0,114$).

5.2. MASA MUSCULAR

A la hora de conocer la masa muscular, el grupo control comienza con $54,61 \pm 1,78$ Kg y finaliza con valores muy similares ($54,53 \pm 1,76$ Kg). Con respecto al grupo experimental sucede algo parecido, los valores iniciales son de $54,44 \pm 1,80$ Kg y finales de $54,86 \pm 1,84$ Kg (Tabla 37).

Tabla 37. Valores de la masa muscular (Kg) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	Masa muscular
Placebo	Basal	$54,61 \pm 1,78$
	Final	$54,53 \pm 1,76$
Experimental	Basal	$54,44 \pm 1,80$
	Final	$54,86 \pm 1,84$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación de los valores de la variable en el estado inicial.

Teniendo en cuenta esta variable, ambos grupos son homogéneos ya que parten de las mismas características en el instante inicial del estudio ($p=0,528$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Para el grupo control no se aprecian diferencias significativas ($p=0,806$) en la evolución de esta variable. Tras el consumo del producto de investigación tampoco se aprecian diferencias significativas ($p=0,153$).

Al comparar el grupo placebo y experimental, no se puede determinar que el consumo del producto tras 60 días, mejora los niveles de esta variable con respecto al grupo control, ya que no hay diferencias significativas ($p=0,664$).

5.3. IMC

El punto de inicio del índice de masa corporal (IMC) para el grupo control fue de $28,03 \pm 0,45$ Kg/m² y el punto final de $28,12 \pm 0,45$ Kg/m². El grupo experimental parte de un IMC de $28,26 \pm 0,45$ Kg/m² y finalizó con valores de $27,98 \pm 0,47$ Kg/m² (Tabla 38).

Tabla 38. Valores de IMC (Kg/m²) al inicio y al final de cada fase

Producto	Estado	IMC
Placebo	Basal	$28,03 \pm 0,45$
	Final	$28,12 \pm 0,45$
Experimental	Basal	$28,26 \pm 0,45$
	Final	$27,98 \pm 0,47$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

En el momento inicial del estudio, los sujetos de ambos grupos parten de valores homogéneos en cuanto al IMC, ya que no se aprecian diferencias significativas para esta variable ($p=0,265$).

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Para el grupo control no se aprecian diferencias significativas en la evolución de los niveles de esta variable en las personas que han consumido placebo ($p=0,621$). Para el grupo experimental tampoco se determina ningún cambio en los valores de esta variable a nivel estadísticamente significativo ($p=0,073$). Pese a que no existan diferencias estadísticamente significativas, si se observa una tendencia a la disminución de esta variable tras el consumo de producto experimental.

No se observan diferencias significativas ($p=0,182$) para la variable IMC durante las 8 semanas de consumo del producto entre el grupo experimental y grupo placebo.

6. MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

Con el fin de reducir el error provocado por las diferencias personales en la actividad física, se reclutaron exclusivamente sujetos sedentarios. La medición de MET min/día por el acelerómetro reveló que los sujetos tanto del placebo como de los tratamientos experimentales mantuvieron la misma actividad física durante el estudio.

Teniendo en cuenta el índice metabólico, el grupo control comienza con valores de $1,7 \pm 0,1$ MET y el grupo experimental con $1,7 \pm 0,1$ MET.

Si se observa la evolución de ambos grupos, se puede determinar que el grupo control tiende a aumentar los valores, obteniendo al finalizar el estudio datos de $1,8 \pm 0,1$ MET. Con respecto al grupo experimental mantiene unos valores lineales durante todo el proceso, terminando el estudio con $1,7 \pm 0,0$ MET (Tabla 39).

Tabla 39. Valores del índice metabólico (MET)

Producto	Estado	MET
Placebo	Basal	$1,7 \pm 0,1$
	Final	$1,7 \pm 0,1$
Experimental	Basal	$1,8 \pm 0,1$
	Final	$1,7 \pm 0,0$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación de los valores de la variable en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,772$). Es decir, se puede afirmar que ambos grupos son homogéneos para esta variable en el instante inicial del estudio.

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

Para el grupo control no se aprecian diferencias significativas en la evolución de esta variable ($p=0,418$). El consumo del placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante la ingesta. Para el grupo experimental tampoco se aprecia significación estadística ($p=0,842$) para la evolución de esta variable.

La evolución de ambos grupos no presenta diferencias significativas ($p=0,448$) entre ellos. Por lo que no se puede afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable con respecto al producto placebo. Ese hecho respalda que los cambios observados en los sujetos que consumen el extracto de Lc-Hs pueden ser una consecuencia de dicho consumo y no un cambio en los hábitos de actividad física.

7. CALIDAD DE VIDA

7.1. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA GASTROINTESTINAL (GIQLI)

Este test fue cumplimentado por los sujetos en cuatro ocasiones a lo largo del desarrollo del estudio. Los resultados obtenidos para esta prueba al inicio del periodo en el que se consumió el producto control fueron de $107,64 \pm 2,22$ mientras que al final de esta fase se obtuvieron valores de $108,40 \pm 2,42$. Por otro lado, los resultados obtenidos al inicio del consumo del producto experimental fueron de $105,28 \pm 3,01$, mientras que al final del consumo de este producto se obtuvieron valores de $105,12 \pm 2,75$ (Tabla 40).

Tabla 40. Valores de GIQLI

Producto	Estado	GIQLI
Placebo	Basal	$107,64 \pm 2,22$
	Final	$108,40 \pm 2,42$
Experimental	Basal	$105,28 \pm 3,01$
	Final	$105,12 \pm 2,75$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial.

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,313$), por lo que ambos grupos parten de valores homogéneos para esta variable.

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

La evolución de los sujetos que han consumido el producto placebo no tiene diferencias significativas ($p=0,701$) en los valores de esta variable. Esto determina que el consumo de placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante el proceso de ingesta. Para el grupo experimental tampoco se observan diferencias en la evolución de esta variable ($p=0,914$), por lo que no presentan ninguna modificación en sus niveles.

Al comparar la evolución entre ambos grupos, no observamos diferencias significativas ($p=0,247$), por lo que no podemos afirmar que el producto experimental mejore más el valor de esta variable que el producto placebo.

7.2. TEST DE CALIDAD DE VIDA (WHOQOL-BREF)

Al igual que el cuestionario de calidad de vida gastrointestinal, este test también fue cumplimentado en cuatro ocasiones. Al inicio del periodo de consumo de producto control se obtuvieron valores de $94,00 \pm 2,75$ y al final de este consumo los valores fueron de $92,61 \pm 2,01$. Por otro lado, los resultados obtenidos al inicio del consumo del producto experimental fueron de $92,57 \pm 2,87$, mientras que al final del consumo del producto en experimentación se obtuvieron valores de $93,39 \pm 2,01$ (Tabla 41).

Tabla 41. Valores de WHOQOL-BREF

Producto	Estado	WHOQOL-BREF
Placebo	Basal	$94,00 \pm 2,75$
	Final	$92,61 \pm 2,01$
Experimental	Basal	$92,57 \pm 2,87$
	Final	$93,39 \pm 2,01$

Al realizar el análisis comparativo se obtuvo:

Comparación entre ambos grupos en el estado inicial

No se aprecian diferencias significativas al comparar los valores de esta variable en el instante inicial ($p=0,608$), por lo que ambos grupos parten de valores homogéneos para esta variable.

Evolución de cada uno de los grupos por separado.

La evolución de los sujetos que han consumido el producto placebo no tiene diferencias significativas ($p=0,419$) en los valores de esta variable. Este consumo de placebo no ha modificado los niveles de esta variable durante el proceso de ingesta. Para el grupo experimental tampoco se observan diferencias en la evolución de esta variable ($p=0,735$), por lo que no presentan ninguna modificación en sus niveles.

Al comparar la evolución entre ambos grupos, no observamos diferencias significativas ($p=0,502$), por lo que no podemos afirmar que el consumo del producto experimental mejore más el valor de esta variable que el producto placebo.

8. SEGURIDAD

No se han evidenciado acontecimientos adversos relacionados con la ingesta del producto en ninguno de los sujetos del estudio. Tampoco se ha evidenciado modificaciones en el hemograma, ni en la función hepática ni renal de los sujetos evaluados. Por tanto, la ingesta del producto es segura.

V. DISCUSIÓN

1. EVALUACIÓN DE LA SACIEDAD

El efecto más notable observado durante el seguimiento de la ingesta de alimentos fue la disminución de la saciedad. La saciedad es un parámetro necesario que regula el control del peso corporal pues es el factor más eficaz para lograr una pérdida de peso progresiva y exitosa a largo plazo. Uno de los factores más comunes durante la pérdida de peso en pacientes obesos o con sobrepeso es la ansiedad provocada por una reducción en el volumen de alimentos dietéticos; esto puede desencadenar en una ingesta excesiva. Esta situación es uno de los principales factores que compromete la efectividad de los protocolos de adelgazamiento y cambio de estilo de vida establecidos para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso. El aumento significativo en el SQ de un 2,17 % mm/kcal observado en el presente estudio se correlaciona positivamente con la disminución en la sensación de apetito de un 11,76% observado para el grupo Lc-Hs. Ese hecho podría explicar la razón de la menor ingesta calórica del grupo Lc-Hs comparado con el grupo Pla.

Como se describe en una revisión sistemática reciente (92), el SQ ha sido clínicamente útil en relación con la respuesta de saciedad y podría utilizarse como medida preventiva para el tratamiento y la prevención de la obesidad. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de la metodología y el contexto poblacional, es difícil hacer comparaciones con otros estudios. Por tanto, creemos que la unificación de los diferentes criterios utilizados para la determinación de SQ podría conducir a una mejor comprensión. En algunos estudios, se observó que la SQ era predictiva de la ingesta de alimentos (93-96) como se puede observar en nuestro estudio. Además, el estudio de McNeil's et al. (105) manifestó que existía una correlación positiva entre el SQ y los cambios en la masa grasa, como se informa en este estudio.

A juzgar por los resultados obtenidos, la ingesta crónica de un extracto de Lc-Hs durante 8 semanas aumenta la saciedad en la población con sobrepeso y obesidad. El efecto más notable fue un aumento del SQ, reduciendo la ingesta calórica diaria. Es importante señalar que los valores más altos representan una mayor saciedad y los valores más bajos muestran menos saciedad (97). El SQ se considera un indicador sólido de saciedad ya que tiene en cuenta la SA antes de

las comidas y el contenido calórico de los alimentos. Además, se ha demostrado que se asocia positivamente con la ingesta energética (107,108), siendo el mayor valor de SQ el menor consumo calórico, como ocurre en el presente estudio. Otro dato interesante es la disminución observada en la SA durante al menos dos horas después de la ingesta de comida, y la reducción del AUC desde el inicio hasta el minuto 240, siendo más pronunciada desde el inicio hasta el minuto 60. Además, debido al contenido proteico similar después de la ingesta *ad libitum* en ambos tratamientos, se puede afirmar que la menor ingesta calórica y la mejora del SQ y la saciedad no dependen de una mayor ingesta de proteínas, que es conocida por su mayor capacidad saciante (28). Los resultados observados para la sensación de saciedad y de hambre están de acuerdo con estudios previos en población con sobrepeso que reportaron una mejora en la sensación de saciedad con el tratamiento con el mismo extracto de LC-Hs durante 8 semanas (100).

Otros autores han informado de que diferentes polifenoles pueden ejercer un efecto sinérgico para mejorar su beneficio potencial (101,102). Sin embargo, debe considerarse la biodisponibilidad en el tracto intestinal (74). La investigación sobre polifenoles contra la obesidad parece deberse a diversos mecanismos de acción como; disminuir la ingesta de alimentos, disminuir la lipogénesis, aumentar la lipólisis, estimular la β -oxidación de los ácidos grasos, inhibir la diferenciación y el crecimiento de los adipocitos, atenuar las respuestas inflamatorias y suprimir el estrés oxidativo (70,103). Por ejemplo, la evidencia científica ha sembrado que ciertos derivados de plantas como *Hibiscus Sabdariffa* o *Lippia Citriodora* pueden modular diferentes vías metabólicas y tener ciertos efectos activando la vía AMPK, favoreciendo la lipólisis y la pérdida de grasa (16,90).

2. ANÁLISIS HORMONAL DE LA SACIEDAD

Después de analizar las diferentes muestras de sangre, no se observaron diferencias significativas entre sujetos a largo plazo en diferentes hormonas como la insulina, adiponectina, PYY o grelina. Sin embargo, hay algunas tendencias que conviene mencionar.

Partiendo de dos grupos homogéneos en cuanto a los valores de insulina al inicio de la prueba, los niveles de la hormona no varían tras 60 días de ingesta del producto placebo o experimental, teniendo en cuenta también la evolución de la misma en la prueba *ad libitum*. Esto justifica que, pese a consumir Lc-Hs, no se producen cambios estadísticamente significativos en esta variable. Este resultado coincide con el observado por Boix-Castejon y col. (100).

El estudio a largo plazo de adiponectina en el presente estudio mostró valores similares a los de la literatura anterior mostrando que la variación de la dieta calórica no altera los niveles de adiponectina con el tiempo (104,105). También se ha mostrado que las dietas bajas en calorías no varían los niveles de adiponectina plasmática en períodos cortos (93,106) e intermedios (94), de tiempo. Sin embargo, otros autores informaron que las intervenciones a largo plazo aumentan la adiponectina plasmática, mejorando la distribución de la grasa abdominal y el metabolismo de los lípidos independientemente del cambio de peso (107).

El estudio a corto plazo de adiponectina en el presente estudio mostró una reducción continua hasta la comida *ad libitum* para Pla y Lc-Hs. Mientras tanto, en estudios anteriores se ha observado un aumento de la adiponectina (108). Por tanto, la variación de la adiponectina en el presente estudio parece estar influenciada tanto en periodos cortos como largos, mostrando diferentes tendencias. Sin embargo, el mecanismo subyacente a la adiponectina y su papel en la obesidad necesita más estudio para ser considerado.

La leptina puede considerarse una hormona lipostática secretada principalmente por el tejido adiposo y ejerce diversos efectos en los tejidos diana, adaptando funciones específicas a la cantidad de grasa presente en el organismo (109,110). Además, la leptina disminuye el apetito estimulando la secreción de péptidos anorexígenos por parte del hipotálamo, aumentando el metabolismo basal, reduciendo la lipogénesis y aumentando la lipólisis para producir energía (111). Partiendo de nuevo de grupos homogéneos en cuanto a valores de leptina, la ingesta de Lc-Hs durante 8 semanas disminuye los niveles de leptina de los sujetos del grupo experimental al compararlo con el valor de esta hormona en el grupo control. Este resultado presenta una controversia, ya que como hemos comentado en el grupo que consume el Lc-Hs aumenta la sensación de saciedad y por tanto debería aumentar la leptina.

Estos resultados sobre la leptina pueden ser difíciles de conciliar basándose únicamente en el control de la saciedad y deben interpretarse en relación con la compleja variedad de funciones que ejerce este péptido (109,112). La leptina se sintetiza principalmente en el tejido adiposo y es capaz de inhibir la ingesta de alimentos, siendo la hormona más importante para el mantenimiento a largo plazo del peso corporal. Sin embargo, la población obesa puede presentar resistencia a la leptina, principalmente debido a la inflamación relacionada con los lípidos (113). De hecho, se ha visto en diversos estudios que muchos individuos con sobrepeso muestran resistencia a la leptina, es decir, que son necesarios niveles más altos de leptina en sangre para ejercer su efecto en los tejidos diana. Además, también se ha observado una disminución de la leptina por parte de los polifenoles de origen vegetal en correlación con la disminución del contenido de triglicéridos en un modelo de adipocitos hipertróficos (114). Por tanto, aunque los niveles elevados de leptina inducen a la saciedad, la pérdida de peso corporal (principalmente de tejido adiposo) observada por los participantes puede ir acompañada de una disminución de la secreción de leptina por parte de los adipocitos. Además, la disminución de los niveles de leptina puede explicarse por la pérdida de masa grasa observada en pacientes tratados con Lc-Hs, por lo que la capacidad secretora de leptina también se vería reducida por una menor cantidad de tejido adiposo. Esa reducción del tejido adiposo también podría ser responsable de la disminución de la inflamación de bajo grado que predomina en los pacientes con sobrepeso u obesidad, que es en parte responsable de la resistencia a la leptina (115).

La grelina se sintetiza en el fondo gástrico y la hinchazón del estómago en presencia de un gran volumen de alimento reduce su concentración plasmática (116). En la presente investigación, la grelina mostró una tendencia a la baja que varía entre los tratamientos con Pla y Lc-Hs. De hecho, el tratamiento con Pla condujo a la disminución más aguda de la concentración de grelina durante los primeros 90 minutos después de la ingesta de alimentos. A su vez, el tratamiento con Lc-Hs no fue tan eficaz para reducir la síntesis de grelina en los primeros 90 minutos después de la ingesta de alimentos como Pla. Sin embargo, logró una disminución homogénea y estable a lo largo de los 240 minutos de monitorización plasmática. Como se observó anteriormente, los sujetos tratados con Lc-Hs redujeron su consumo calórico, lo que puede ser una consecuencia de la reducción en

el volumen de alimento consumido que llevaría a una menor reducción de la grelina plasmática (mayor concentración plasmática). Por lo tanto, el tratamiento con Lc-Hs pudo reducir la ingesta calórica y el volumen de alimentos, al tiempo que redujo la concentración de grelina de manera homogénea durante 240 minutos, lo que puede explicar la reducción del hambre observada anteriormente.

El GLP-1 es una incretina anorexigénica producida por las células L intestinales cuya secreción depende de la presencia de nutrientes en la luz del intestino delgado y entonces estimula la secreción de insulina a la vez que induce la saciedad. Tras el consumo de Lc-Hs se observa una disminución significativa de los niveles de GLP-1. Estos resultados no coinciden con los observados por Boix y col. (100) que observan un aumento del GLP-1 tras el consumo durante dos meses de un suplemento nutricional con *Hibiscus Sabdariffa* y *Lippia Citriodora*. Una vez que el GLP-1 llega a la circulación, tiene una vida media de unos pocos minutos, debido a la rápida degradación por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (117). Por tanto, la evolución a largo plazo del GLP-1 no aporta tanta información sobre el control del hambre y la saciedad como lo hace la evolución a corto plazo. De hecho, la literatura científica sobre los efectos a largo plazo del GLP-1 es un área aún por explorar.

3. PERFIL GLUCÍDICO

Partiendo de valores saludables de perfil glucídico para todos los sujetos (no se reclutaron sujetos pre-diabéticos ni diabéticos), la ingesta de Lc-Hs durante 8 semanas no ha mejorado los valores del perfil glucídico con respecto al grupo que consumió Pla, sin embargo, se observó una reducción significativa de la hemoglobina glicosilada en sujetos tratados con Lc-Hs pero no en tratamiento con Pla.

De igual manera que con la glucosa, no se observan diferencias significativas en los valores de HOMA-IR tras el consumo de LC-Hs o Pla. Peng y col. (118) estudiaron el efecto protector de un extracto polifenólico de *Hibiscus Sabdariffa* en un modelo de rata diabética de tipo II (modelo de dieta rica en grasas). Una dosis de 200 mg/kg de extracto demostró tener propiedades anti-resistencia a la insulina, ya

que redujo la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, así como la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE) en plasma y la peroxidación lipídica. Estos resultados en ratas no coinciden con nuestros resultados que sólo muestran diferencias significativas en los valores de hemoglobina glicosilada.

El hibiscus suele mejorar la glucosa en sangre, el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, los triglicéridos, la presión arterial, el peso, la absorción de lípidos y la oxidación de ácidos grasos en los órganos vitales de la cavidad abdominal. Las dosis más altas produjeron mayores beneficios en algunos casos, sobre todo en lo que respecta a la masa corporal de los animales, pero las dosis más bajas fueron a menudo igualmente eficaces. Por tanto, el hibiscus puede considerarse igual o más eficaz que los productos farmacéuticos para mejorar algunos biomarcadores del síndrome metabólico, especialmente la glucosa en sangre y la sensibilidad a la insulina (59).

4. PERFIL LIPÍDICO

Respecto al perfil lipídico se observa que la ingesta de Lc-Hs durante 8 semanas disminuye los valores séricos de colesterol total y de colesterol LDL y aumenta los valores de colesterol HDL de forma significativa. Estos resultados coinciden con los observados por varios autores (119,120). Sin embargo, los niveles de triglicéridos no se ven modificados tras la ingesta de Lc-Hs o Pla. Este resultado no coincide con el observado por Farombi y col. (121) y Ochani y col. (119), que observan una disminución de los triglicéridos tras el consumo de *Hibiscus Sabdariffa*. Esa variación en el perfil de lípidos puede deberse a las sustancias y los efectos antioxidantes de los polifenoles presentes en el extracto de Lc-Hs, especialmente debido al contenido de antocianinas (122,123).

En este estudio se observaron reducciones significativas en los niveles de lípidos en sujetos hiperlipidémicos después del consumo de *Hibiscus Sabdariffa* (124). Lin y col. (125) muestran que tras el consumo de 2 cápsulas por comida de extracto de flores de *Hibiscus Sabdariffa* durante 4 semanas reduce el nivel de colesterol sérico. Otros autores (126) en un ensayo clínico con 53 pacientes con dia-

betes de tipo II demostraron que una infusión de *Hibiscus Sabdariffa* tenía un efecto significativo en el perfil lipídico sanguíneo. Kuriyan y col. (82) en un ensayo aleatorio doble ciego controlado con placebo con una dosis de 1 g/día durante 90 días, observaron que un extracto de *Hibiscus Sabdariffa* no reducía los lípidos séricos por encima del efecto de los consejos dietéticos y de un estilo de vida saludable.

Además, varios autores (128,129) han observado en ratas que el consumo de un extracto de *Hibiscus Sabdariffa* (100 mg/kg) durante 6 semanas fue capaz de disminuir el nivel de colesterol total y de triglicéridos con una dieta rica hiperlipídica. El consumo en humanos de 100 mg de un extracto de *Hibiscus Sabdariffa* (1,4 mg/kg) por vía oral durante 30 días también obtuvo los mismos resultados, además de un aumento del colesterol-HDL, resultados que coinciden con los observado en nuestro estudio. Estos beneficios podrían deberse al contenido de antocianos del extracto de *Hibiscus Sabdariffa*. Varios estudios diferentes (121) también han demostrado que los extractos de *Hibiscus Sabdariffa* tienen una actividad hipolipemiante, que podría prevenir enfermedades como la hiperlipidemia y las enfermedades cardiovasculares (aterosclerosis y cardiopatía coronaria). Los extractos de hibiscus (agua y extractos etanólicos de cálices u hojas secas) fueron capaces de disminuir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), los triglicéridos, el colesterol total y la peroxidación de lípidos in vivo. Algunos de ellos incluso mostraron que el extracto de *Hibiscus Sabdariffa* también era capaz de reducir el colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad junto con un aumento del nivel sérico del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (119,120).

5. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

La composición corporal mejoró en el tratamiento con Lc-Hs con una reducción de la masa grasa, sin observar cambios en el tejido libre de grasa o el IMC. Es esencial diferenciar el tejido libre de grasa de la masa magra, debido a que se suele malinterpretar el valor del tejido libre de grasa como masa muscular, sobrestimando ese valor (130). El tejido libre de grasa incluye masa muscular, masa ósea, masa cutánea y masa residual. Tras el estudio, se observa una tendencia a disminuir los

valores de masa grasa en el consumo de Lc-Hs. Estos resultados coinciden con los observados por Herranz-López (131) que observan una disminución del peso y de la masa grasa tras el consumo de un suplemento nutricional con *Hibiscus Sabdariffa* y *Lippia Citriodora*. Estos autores muestran que los mecanismos responsables de esta disminución de masa grasa podrían producirse a través de la regulación a la baja del factor de transcripción nuclear kappa-B (NF-κB) mediada por las especies reactivas de oxígeno (ERO) y la regulación al alza de la transcripción de la adiponectina dependiente del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-γ). También se observó una potente activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), el aumento de la expresión del ARNm de PPAR-α y la disminución de la expresión del ARNm de la sintasa de ácidos grasos. Los experimentos en ratones sugieren una mejora significativa del metabolismo de las grasas.

La AMPK puede inhibir la síntesis de novo de los ácidos grasos por fosforilación directa e inhibición de las enzimas acetil-CoA carboxilasa (ACC) y 3-hidroxi-3-metil-glutaril (HMG)-CoA reductasa o por la inhibición del SREBP-1c (132). En nuestro estudio no observamos una disminución de los niveles de colesterol como sería previsible. Olivares-Vicente y col. (83) también observaron este efecto sinérgico siendo el verbacósido, la luteolina-7-diglucurónido y el ácido logánico los compuestos con mayor capacidad para activar la AMPK en adipocitos maduros. El mecanismo de acción por el que estos compuestos ejercieron esta acción activadora sobre la AMPK podría explicarse por su actuación directa como agonistas de la AMPK, vinculándose a los sitios de unión al AMP de la subunidad gamma y/o a los diferentes sitios de las zonas de interacción entre las subunidades beta y gamma. Dado que estos resultados mostraron la capacidad de los compuestos de *Lippia Citriodora* para activar la vía de la AMPK, este mecanismo podría considerarse una estrategia contra los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad (133).

Al extracto de *Hibiscus Sabdariffa* se le han atribuido propiedades anti-obesidad. Varios autores (142) han mostrado que el extracto de *Hibiscus Sabdariffa* inhibe la actividad de la α-amilasa, bloqueando la absorción de azúcares y almidón, lo que podría contribuir a la pérdida de peso. Un estudio realizado en México con un extracto de etanol de *Hibiscus Sabdariffa* concluyó que el extracto podría consider-

arse como un posible agente contra la obesidad debido a sus efectos sobre la absorción-excreción de grasa y el peso corporal de las ratas (65). El efecto del extracto o de los compuestos aislados de *Lippia Citriodora* también ha sido evaluado por diferentes autores en conejos y en humanos con obesidad/sobrepeso (135). En este escenario, el verbascósido demostró la capacidad de activar la actividad SIRT1 en el corazón y el hígado del conejo. Esta SIRT1 puede regular los genes antioxidantes y participa en la regulación de ciertas vías de señalización, como la activación de la AMPK, asociadas a los trastornos metabólicos y a la obesidad. Por lo tanto, el efecto antioxidante del verbascósido podría estar regulado por el aumento de la actividad de la SIRT1, lo que conduciría al tratamiento de la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados a través de la activación de la AMPK (136).

Además, los efectos sinérgicos del extracto de *Lippia Citriodora* y de *Hibiscus Sabdariffa* sobre el metabolismo de ratones obesos alimentados con una dieta alta en grasas fueron analizados por Lee y col. (16). En este estudio, con la administración de Lc-Hs, se observó que se redujo el aumento de peso corporal, el tejido adiposo, el peso del hígado, los perfiles de lípidos séricos y hepáticos y los niveles de glucosa en suero (137). Además, la combinación de los extractos Lc-Hs afectó a numerosas vías metabólicas de forma más significativa que con los extractos solos. Por ejemplo, redujo significativamente la expresión de los genes relacionados con la adipogénesis, CEBP/α, PPARγ y SREBP-1c y sus genes diana, aP2/FABP4 y FAS, mientras que aumentó los genes relacionados con la termogénesis como la proteína de desacoplamiento 1 (UCP1) y la proteína de desacoplamiento 2 (UCP2) en el tejido adiposo. Además, este extracto aumentó la activación de la AMPK y de los genes relacionados con la oxidación de grasas, PPARα y ACS1, mientras que los genes relacionados con la lipogénesis disminuyeron (137).

Las limitaciones del estudio pueden estar relacionadas con la variabilidad metabólica de los participantes ya que el rango de IMC es relativamente amplio, por lo que el estado inflamatorio y la flexibilidad gástrica pueden diferir entre sujetos. Además, el protocolo determinado para la medición de la saciedad y parámetros relacionados es todavía relativamente novedoso. Las limitaciones adicionales correspondieron al bajo número de participantes y al poco tiempo de intervención. Sin embargo, se observaron diferencias significativas cuando se compararon los dos grupos al final del estudio.

VI. CONCLUSIONES

El consumo diario de las cápsulas de extracto de *Hibiscus Sabdariffa* y *Lippia Citriodora* durante 60 días demuestra:

1. Para la evaluación de la saciedad se ha mostrado una disminución de la sensación de apetito tras la ingesta del producto en experimentación durante 8 semanas. Se han encontrado diferencias significativas en el descenso de la sensación de apetito, área bajo la curva desde el instante 0 al instante 60 minutos post-ingesta, descenso medio de la sensación de apetito durante la prueba de apetito *ad libitum*, cantidad de energía consumida (Kcal) durante la prueba *ad libitum*, área bajo la curva desde el instante 0 al instante 240 minutos post-ingesta y en el cociente de saciedad.
2. En cuanto al análisis hormonal de la saciedad, el consumo de producto en experimentación/control no modifica los valores de insulina de los sujetos, pero sí se observa una disminución del valor de las hormonas leptina, PYY y GLP-1 y una tendencia a la disminución de los valores de grelina tras el consumo del producto experimental.
3. Para el perfil glucídico, el consumo de producto experimental o control no modifica la glucemia, la insulinemia, ni el HOMA-IR de los participantes, pero sí ha mostrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de hemoglobina glicosilada.
4. En el perfil lipídico, no se encontraron mejoras en los valores de colesterol total ni triglicéridos de los participantes tras el consumo del producto experimental, pero sí hay diferencias significativas en las variables Col-LDL y Col-HDL.
5. Tras analizar las variables antropométricas de los participantes antes y después del estudio, se encontraron diferencias significativas en los valores de masa grasa y se observó una tendencia a la disminución en los valores de IMC tras la ingesta del producto experimental. Los valores de masa muscular de los participantes no se ven modificados tras la ingesta de producto experimental o producto control.
6. Los sujetos no modifican los niveles de actividad física durante el tiempo de consumo según muestra la acelerometría.
7. Los sujetos no han experimentado modificaciones gastrointestinales ni cambios en su percepción de calidad de vida global y salud general tras el consumo del producto en experimentación.

8. El consumo diario del producto experimental durante 8 semanas no muestra acontecimientos adversos relacionados con la ingesta del producto en ninguno de los sujetos del estudio ni en la función hepática ni renal de los sujetos evaluados en el control de la tolerabilidad y seguridad.

En conclusión, el consumo de 500 mg/día de extracto polifenólico mixto de *Lippia Citriodora* e *Hibiscus Sabdarifa* durante 60 días en sujetos con sobrepeso confirmó una disminución significativa de la sensación de apetito y la composición corporal, con una marcada reducción de la ingesta calórica durante una comida *ad libitum*, mejorando también perfil lipídico. Además, el aumento de la saciedad observado en el presente estudio podría atribuirse a los cambios observados en leptina, grelina y GLP-1. Sin embargo, a pesar de la variación mostrada sobre las hormonas relacionadas con el hambre, el presente estudio se centró en la sensación de saciedad pero no en la regulación hormonal. Por tanto, sería interesante desarrollar investigaciones futuras con una metodología más adecuada y centradas en la variación de las propias hormonas como principal parámetro de investigación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seidell JC. Assessing obesity: Classification and epidemiology. *Br Med Bull.* 1997;53(2):238–52.
2. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci.* 2006 Apr;331(4):166–74.
3. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep.* 2015 Sep;4(3):363–70.
4. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England).* 2014 Aug;384(9945):766–81.
5. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009 Mar;9:88.
6. Asociación Colombiana de Cirugía P. Obesidad y enfermedades no transmisibles relacionadas con la nutrición. *Rev Colomb Cirugía [Internet].* 2011;26(3):180–95. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822011000300005&lng=en&nrm=iso&tlng=es
7. Ohri-Vachaspati Prof. P, Leviton L, Bors P, Brennan L, Brownson RC, Strunk S. Strategies proposed by healthy kids, healthy communities partnerships to prevent childhood obesity. *Prev Chronic Dis.* 2012;9(1):1–10.
8. Ojulari OV, Lee SG, Nam J-O. Beneficial Effects of Natural Bioactive Compounds from *Hibiscus sabdariffa* L. on Obesity. *Molecules.* 2019 Jan;24(1).
9. Luna-Luna M, Medina-Urrutia A, Vargas-Alarcon G, Coss-Rovirosa F, Vargas-Barron J, Perez-Mendez O. Adipose Tissue in Metabolic Syndrome: Onset and Progression of Atherosclerosis. *Arch Med Res.* 2015 Jul;46(5):392–407.
10. Alarcon-Aguilar FJ, Zamilpa A, Perez-Garcia MD, Almanza-Perez JC, Romero-Nuñez E, Campos-Sepulveda EA, et al. Effect of *Hibiscus sabdariffa* on obesity in MSG mice. *J Ethnopharmacol.* 2007;114(1):66–71.
11. Ailshul MD. Energy balance and obesity in man. *Nutr Today.* 1975;10(5–6):29–30.

12. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2017;64(xx):15–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.002>
13. Gibbons C, Finlayson G, Dalton M, Caudwell P, Blundell JE. Metabolic Phenotyping Guidelines: studying eating behaviour in humans. *J Endocrinol*. 2014 Aug;222(2):G1-12.
14. Ekblad E, Sundler F. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides*. 2002 Feb;23(2):251–61.
15. Heber D. Herbal preparations for obesity: are they useful? *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. 2003;30(2):441–63. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454303000150>
16. Lee YS, Yang WK, Kim HY, Min B, Caturla N, Jones J, et al. Metabolaid® combination of lemon verbena and hibiscus flower extract prevents high-fat diet-induced obesity through AMP-activated protein kinase activation. *Nutrients*. 2018;10(9).
17. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79–132.
18. Akindahunsi AA, Olaleye MT. Toxicological investigation of aqueous-methanolic extract of the calyces of *Hibiscus sabdariffa* L. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2003;89(1):161–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874103002769>
19. Haji Faraji M, Haji Tarkhani AH. The effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on essential hypertension. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 1999;65(3):231–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874198001573>
20. Joven J, Espinel E, Rull A, Aragones G, Rodriguez-Gallego E, Camps J, et al. Plant-derived polyphenols regulate expression of miRNA paralogs miR-103/107 and miR-122 and prevent diet-induced fatty liver disease in hyperlipidemic mice. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jul;1820(7):894–9.

21. Kang JS, Lee WK, Lee CW, Yoon WK, Kim N, Park S-K, et al. Improvement of high-fat diet-induced obesity by a mixture of red grape extract, soy isoflavone and l-carnitine: Implications in cardiovascular and non-alcoholic fatty liver diseases. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2011;49(9):2453–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691511003152>
22. Carling D. AMPK signalling in health and disease. *Curr Opin Cell Biol*. 2017 Apr;45:31–7.
23. Herranz-Lopez M, Olivares-Vicente M, Encinar JA, Barrajon-Catalan E, Segura-Carretero A, Joven J, et al. Multi-Targeted Molecular Effects of Hibiscus sabdariffa Polyphenols: An Opportunity for a Global Approach to Obesity. *Nutrients*. 2017 Aug;9(8).
24. Barrajoń-Catalán E, Herranz-López M, Joven J, Segura-Carretero A, Alonso-Villaverde C, Menéndez JA, et al. Molecular promiscuity of plant polyphenols in the management of age-related diseases: far beyond their antioxidant properties. *Adv Exp Med Biol*. 2014;824:141–59.
25. Vendrame S, Klimis-Zacas D. Anti-inflammatory effect of anthocyanins via modulation of nuclear factor- κ B and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Nutr Rev*. 2015 Jun;73(6):348–58.
26. Patel O, Muller C, Joubert E, Louw J, Rosenkranz B, Awortwe C. Inhibitory Interactions of *Aspalathus linearis* (Rooibos) Extracts and Compounds, Aspalathin and Z-2-(β -d-Glucopyranosyloxy)-3-phenylpropenoic Acid, on Cytochromes Metabolizing Hypoglycemic and Hypolipidemic Drugs. *Molecules* [Internet]. 2016 Nov 12;21(11):1515. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27845750>
27. Li A-N, Li S, Zhang Y-J, Xu X-R, Chen Y-M, Li H-B. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients*. 2014 Dec;6(12):6020–47.
28. Livier García-Flores C, Martínez Moreno G, Patricia Beltrán Miranda C, Zepeda-Salvador P, Vanesa Solano Santos L, Livier C, et al. Saciación vs saciedad: reguladores del consumo alimentario Satiation and satiety in the regulation of energy intake. *ARTÍCULO Espec Rev Med Chile*. 2017;145:1172–8.

29. Boraschi P, Donati F, Salemi S. Apparato urinario. Prod ed Elabor Immagin diagnostiche. 2008;133–9.
30. Quitral V, Torres M, Velásquez M, Bobadilla M. Efecto de inulina en la sociedad en humanos. *Perspect en Nutr Humana*. 2018;20(1):79–89.
31. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin Chem [Internet]*. 2004;50(9):1511–25. Available from: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032482>
32. Carlson CA, Kim KH. Regulation of hepatic acetyl coenzyme A carboxylase by phosphorylation and dephosphorylation. *J Biol Chem*. 1973 Jan;248(1):378–80.
33. Hirunpanich V, Utaipat A, Morales NP, Bunyaphrathatsara N, Sato H, Herunsale A, et al. Hypocholesterolemic and antioxidant effects of aqueous extracts from the dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* L. in hypercholesterolemic rats. *J Ethnopharmacol*. 2006 Jan;103(2):252–60.
34. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim Y-B, Lee A, Xue B, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*. 2004 Apr;428(6982):569–74.
35. Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR, et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem*. 2004 Mar;279(13):12005–8.
36. Hiriart-Urdanivia M, Sánchez-Soto C, Velasco M, Sabido-Barrera J, Ortiz-Huidobro RI. El receptor soluble de insulina y el síndrome metabólico. *Gac Med Mex*. 2019;155(5):541–5.
37. Ahren B, Mansson S, Gingerich RL, Havel PJ. Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting. *Am J Physiol Integr Comp Physiol [Internet]*. 1997;273(1):R113–20. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.273.1.R113>
38. Brunner L, Nick H-P, Cumin F, Chiesi M, Baum H-P, Whitebread S, et al. Leptin is a physiologically important regulator of food intake. *Int J Obes [Internet]*. 1997;21(12):1152–60. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800529>

39. Karhunen LJ, Lappalainen RI, Haffner SM, Valve RH, Tuorila H, Miettinen H, et al. Serum leptin, food intake and preferences for sugar and fat in obese women. *Int J Obes* [Internet]. 1998;22(8):819–21. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800657>
40. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2000;62(1):413–37. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.62.1.413>
41. Roubos EW, Dahmen M, Kozicz T, Xu L. Leptin and the hypothalamo-pituitary–adrenal stress axis. *Gen Comp Endocrinol* [Internet]. 2012;177(1):28–36. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016648012000342>
42. Robertson SA, Leininger GM, Myers MG. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav* [Internet]. 2008;94(5):637–42. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938408001029>
43. Corica F, Allegra A, Corsonello A, Buemi M, Calapai G, Ruello A, et al. Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor- α system in obese subjects. *Int J Obes* [Internet]. 1999;23(4):355–60. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800826>
44. Considine R V. Weight Regulation, Leptin and Growth Hormone. *Hormones* [Internet]. 1997;48(suppl 5(Suppl. 5)):116–21. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000191340>
45. Burton P, Hilton S. To Participation and Beyond? *Polit Soc Act*. 2015;21(6):1662–75.
46. Raben A, Astrup A. Leptin is influenced both by predisposition to obesity and diet composition. *Int J Obes* [Internet]. 2000;24(4):450–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801178>
47. Muoio DM, Dohn GL, Fiedorek FT, Tapscott EB, Coleman RA. H 1360. 1997;(March).
48. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*. 2019 Nov;11(11).
49. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Estudio de la obesidad para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de

- criterios de intervención terapéutica. Documento de Consenso. Rev Medicina Clin Barcelona [Internet]. 2000;115(15):587–97. Available from: https://www.seedo.es/images/site/documentacionConsenso/Consenso_SEEDO_2000.pdf
http://www.seedo.es/images/site/documentacionConsenso/Consenso_SEEDO_2000.pdf
50. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Mol Metab* [Internet]. 2015;4(6):437–60. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877815000605>
 51. Rojas Mendoza AM. La ciencia al alcance de la mano. SEBBM Divulg. 2019;
 52. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y--a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*. 1982 Apr;296(5858):659–60.
 53. Conlon JM. The origin and evolution of peptide YY (PYY) and pancreatic polypeptide (PP). *Peptides*. 2002 Feb;23(2):269–78.
 54. En T, Producci LA, Alimentos DE, Funcionales A. Tendencias en la producción de alimentos: alimentos funcionales. *Rev Salud Pública y Nutr*. 2002;3(3).
 55. Dylan Trotsek. Improved docking of polypeptides with Glide. *J Chem Inf Model*. 2017;110(9):1689–99.
 56. Glúcids SMI. Hidrats de carboni, nutrició i salut. 2015;94–8.
 57. Cisse M, Dornier M, Sakho M, Ndiaye A, Reynes M, Sock O. Le bissap (*Hibiscus sabdariffa* L.): Composition et principales utilisations. *Fruits*. 2009;64(3):179–93.
 58. Ali BH, Cahliková L, Opletal L, Karaca T, Manoj P, Ramkumar A, et al. Effect of aqueous extract and anthocyanins of calyces of *Hibiscus sabdariffa* (Malvaceae) in rats with adenine-induced chronic kidney disease. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 2017;69(9):1219–29. Available from: <https://doi.org/10.1111/jphp.12748>
 59. Da-Costa-Rocha I, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. *Hibiscus sabdariffa* L. - A phytochemical and pharmacological review. *Food Chem*. 2014;165:424–43.

60. Riaz G, Chopra R. A review on phytochemistry and therapeutic uses of *Hibiscus sabdariffa* L. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018;102(March):575–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.023>
61. Sáyago-Ayerdi SG, Arranz S, Serrano J, Goñi I. Dietary fiber content and associated antioxidant compounds in Roselle flower (*Hibiscus sabdariffa* L.) beverage. *J Agric Food Chem*. 2007;55(19):7886–90.
62. Peng CH, Chyau CC, Chan KC, Chan TH, Wang CJ, Huang CN. *Hibiscus sabdariffa* polyphenolic extract inhibits hyperglycemia, hyperlipidemia, and glycation-oxidative stress while improving insulin resistance. *J Agric Food Chem*. 2011;59(18):9901–9.
63. Ojulari OV, Lee SG, Nam JO. Beneficial Effects of Natural Bioactive Compounds from *Hibiscus sabdariffa* L. On obesity. *Molecules*. 2019;24(1):1–14.
64. Wahabi HA, Alansary LA, Al-Sabban AH, Glasziou P. The effectiveness of *Hibiscus sabdariffa* in the treatment of hypertension: a systematic review. *Phytomedicine*. 2010 Feb;17(2):83–6.
65. Carvajal-Zarrabal O, Barradas-Dermitz DM, Orta-Flores Z, Hayward-Jones PM, Nolasco-Hipólito C, Aguilar-Uscanga MG, et al. *Hibiscus sabdariffa* L., roselle calyx, from ethnobotany to pharmacology. *J Exp Pharmacol*. 2012;4:25–39.
66. Hopkins AL, Lamm MG, Funk JL, Ritenbaugh C. *Hibiscus sabdariffa* L. in the treatment of hypertension and hyperlipidemia: A comprehensive review of animal and human studies. *Fitoterapia* [Internet]. 2013;85(1):84–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2013.01.003>
67. Sahebkar A, Serban C, Dragan S, Urosniu S, Florina A, Rysz J, et al. Effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) on arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015;241(1):e190–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.933>
68. Herrera-Arellano A, Miranda-Sánchez J, Avila-Castro P, Herrera-Alvarez S, Jiménez-Ferrer JE, Zamilpa A, et al. Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. *Planta Med*. 2007 Jan;73(1):6–12.

69. Kuriyan R, Kumar DR, R R, Kurpad A V. An evaluation of the hypolipidemic effect of an extract of *Hibiscus Sabdariffa* leaves in hyperlipidemic Indians: A double blind, placebo controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10.
70. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem*. 2014;25(1):1–18.
71. Islam AKMA, Jamini TS, Islam AKMM, Yeasmin S. Roselle : A Functional Food with High Nutritional and Medicinal Values. *Fundam Appl Agric* [Internet]. 2016;1(2):44–9. Available from: <http://www.f2ffoundation.org/faa/wp-content/uploads/sites/2/2016/08/1.-FAA-2016-012.pdf>
72. Moyano G, Sáyago-Ayerdi SG, Largo C, Caz V, Santamaria M, Taberero M. Potential use of dietary fibre from *Hibiscus sabdariffa* and *Agave tequilana* in obesity management. *J Funct Foods* [Internet]. 2016;21:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.11.011>
73. Ali BH, Al Wabel N, Blunden G. Phytochemical, pharmacological and toxicological aspects of *Hibiscus sabdariffa* L.: a review. *Phytother Res*. 2005 May;19(5):369–75.
74. Kim M-S, Kim J-K, Kim H-J, Moon S-R, Shin B-C, Park K-W, et al. Hibiscus Extract Inhibits the Lipid Droplet Accumulation and Adipogenic Transcription Factors Expression of 3T3-L1 Preadipocytes. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2003;9(4):499–504. Available from: <https://doi.org/10.1089/107555303322284785>
75. Alarcon-Aguilar FJ, Zamilpa A, Perez-Garcia MD, Almanza-Perez JC, Romero-Nuñez E, Campos-Sepulveda EA, et al. Effect of *Hibiscus sabdariffa* on obesity in MSG mice. *J Ethnopharmacol*. 2007 Oct;114(1):66–71.
76. Quirantes-Piné R, Herranz-López M, Funes L, Borrás-Linares I, Micol V, Segura-Carretero A, et al. Phenylpropanoids and their metabolites are the major compounds responsible for blood-cell protection against oxidative stress after administration of *Lippia citriodora* in rats. *Phytomedicine* [Internet]. 2013;20(12):1112–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711313002067>
77. Valente P, Fernandes E, Carvalho F, Andrade PB, Seabra RM, Bastos M de L. Antioxidant Activity of *Hypericum androsaemum* Infusion: Scavenging

- Activity against Superoxide Radical, Hydroxyl Radical and Hypochlorous Acid. *Biol Pharm Bull.* 2002;25(10):1320–3.
78. Portmann E, Nigro MML, Reides CG, Llesuy S, Ricco RA, Wagner ML, et al. Aqueous extracts of *Lippia turbinata* and *Aloysia citriodora* (Verbenaceae): Assessment of antioxidant capacity and DNA damage. *Int J Toxicol.* 2012;31(2):192–202.
79. Mothana RAA, Abdo SAA, Hasson S, Althawab FMN, Alaghbari SAZ, Lindequist U. Antimicrobial, Antioxidant and Cytotoxic Activities and Phytochemical Screening of Some Yemeni Medicinal Plants. *Evidence-Based Complement Altern Med [Internet]*. 2010;7:419579. Available from: <https://doi.org/10.1093/ecam/nen004>
80. Linde JH, Combrinck S, Regnier TJC, Virijevec S. Chemical composition and antifungal activity of the essential oils of *Lippia rehmannii* from South Africa. *South African J Bot [Internet]*. 2010;76(1):37–42. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629909002300>
81. Herranz-López M, Olivares-Vicente M, Boix-Castejón M, Caturla N, Roche E, Micol V. Differential effects of a combination of *Hibiscus sabdariffa* and *Lippia citriodora* polyphenols in overweight/obese subjects: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–12.
82. Dentz KE Von, da Silva BS, Queiroz EA, Bomfim G, Nascimento A, Sugizaki MM, et al. *Hibiscus sabdariffa* ethanolic extract modulates adipokine levels, decreases visceral fat and improves glycemic profile in high-fat/sugar diet-induced obese rats. *Nutr Food Sci.* 2020;
83. Olivares-Vicente M, Sánchez-Marzo N, Encinar JA, de la Luz Cádiz-Gurrea M, Lozano-Sánchez J, Segura-Carretero A, et al. The Potential Synergistic Modulation of AMPK by *Lippia citriodora* Compounds as a Target in Metabolic Disorders. *Nutrients.* 2019 Dec;11(12).
84. Kola B. Role of AMP-activated protein kinase in the control of appetite. *J Neuroendocrinol [Internet]*. 2008/04/28. 2008 Jul;20(7):942–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18445126>

85. Bertoia ML, Rimm EB, Mukamal KJ, Hu FB, Willett WC, Cassidy A. Dietary flavonoid intake and weight maintenance: three prospective cohorts of 124,086 US men and women followed for up to 24 years. *BMJ*. 2016 Jan;352:i17.
86. Greenfield H, Southgate DAT. Food Composition Data: Production, Management and Use 2nd edition. Food Agric Organ United Nation. 2003;2:295.
87. Klosterbuer AS, Thomas W, Slavin JL. Resistant starch and pullulan reduce postprandial glucose, insulin, and GLP-1, but have no effect on satiety in healthy humans. *J Agric Food Chem*. 2012 Dec;60(48):11928–34.
88. Wang X. White and Brown Rice are Equally Satiating and More Satiating than Glucose Beverage. *J Obes Weight Loss Ther*. 2013;S3.
89. Hobden M, Guerin-Deremaux L, Commane D, Rowland I, Gibson G, Kennedy O. A pilot investigation to optimise methods for a future satiety preload study. *Pilot Feasibility Stud*. 2017;3.
90. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004 Dec;23(6):1430–53.
91. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*. 1998 May;30(5):777–81.
92. Saciedad AY. Hambre, apetito y saciedad. 2014;
93. Aguirre L, Fernández-Quintela A, Arias N, Portillo MP. Resveratrol: anti-obesity mechanisms of action. *Molecules*. 2014 Nov;19(11):18632–55.
94. Chung JH, Manganiello V, Dyck JRB. Resveratrol as a calorie restriction mimetic: Therapeutic implications. *Trends Cell Biol [Internet]*. 2012;22(10):546–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2012.07.004>
95. Dubé M-C, Tremblay A, Lavoie C, John Weisnagel S. Effect of exercise on food consumption and appetite sensations in subjects with diabetes. *Appetite*. 2013 Dec;71:403–10.
96. McNeil J, Prud'homme D, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, Brochu M, Lavoie J-M, et al. Satiety quotient linked to food intake and changes in anthropometry during menopause: a MONET Study. *Climacteric*. 2014 Aug;17(4):449–55.

97. Sanchez M, Darimont C, Panahi S, Drapeau V, Marette A, Taylor VH, et al. Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients*. 2017 Mar;9(3).
98. Green SM, Delargy HJ, Joanes D, Blundell JE. A satiety quotient: a formulation to assess the satiating effect of food. *Appetite*. 1997 Dec;29(3):291–304.
99. Drapeau V, King N, Hetherington M, Doucet E, Blundell J, Tremblay A. Appetite sensations and satiety quotient: predictors of energy intake and weight loss. *Appetite*. 2007 Mar;48(2):159–66.
100. Boix-Castejón M, Herranz-López M, Pérez Gago A, Olivares-Vicente M, Caturla N, Roche E, et al. Hibiscus and lemon verbena polyphenols modulate appetite-related biomarkers in overweight subjects: a randomized controlled trial. *Food Funct*. 2018 Jun;9(6):3173–84.
101. Herranz-Lopez M, Fernandez-Arroyo S, Perez-Sanchez A, Barrajon-Catalan E, Beltran-Debon R, Menendez JA, et al. Synergism of plant-derived polyphenols in adipogenesis: perspectives and implications. *Phytomedicine*. 2012 Feb;19(3–4):253–61.
102. Herranz-Lopez M, Barrajon-Catalan E, Segura-Carretero A, Menendez JA, Joven J, Micol V. Lemon verbena (*Lippia citriodora*) polyphenols alleviate obesity-related disturbances in hypertrophic adipocytes through AMPK-dependent mechanisms. *Phytomedicine*. 2015 Jun;22(6):605–14.
103. Rupasinghe HPV, Sekhon-Loodu S, Mantso T, Panayiotidis MI. Phytochemicals in regulating fatty acid β -oxidation: Potential underlying mechanisms and their involvement in obesity and weight loss. *Pharmacol Ther*. 2016 Sep;165:153–63.
104. Jeon BT, Jeong EA, Shin HJ, Lee Y, Lee DH, Kim HJ, et al. Resveratrol attenuates obesity-associated peripheral and central inflammation and improves memory deficit in mice fed a high-fat diet. *Diabetes*. 2012 Jun;61(6):1444–54.
105. Merl V, Peters A, Oltmanns KM, Kern W, Born J, Fehm HL, et al. Serum adiponectin concentrations during a 72-hour fast in over- and normal-weight humans. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Aug;29(8):998–1001.

106. Imbeault P, Pomerleau M, Harper ME, Doucet E. Unchanged fasting and postprandial adiponectin levels following a 4-day caloric restriction in young healthy men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Apr;60(4):429–33.
107. Ma W, Huang T, Zheng Y, Wang M, Bray GA, Sacks FM, et al. Weight-Loss Diets, Adiponectin, and Changes in Cardiometabolic Risk in the 2-Year POUNDS Lost Trial. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016/04/07. 2016 Jun;101(6):2415–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055193>
108. Nolde JM, Laupenmühlen J, Al-Zubaidi A, Heldmann M, Münte TF, Jauch-Chara K. Endocrine responses and food intake in fasted individuals under the influence of glucose ingestion. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211514>
109. Flier JS, Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? *Cell Metab* [Internet]. 2017;26(1):24–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.013>
110. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* [Internet]. 1996;382(6588):250–2. Available from: <https://doi.org/10.1038/382250a0>
111. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech*. 2017 Jun;10(6):679–89.
112. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Campfield LA, Smith FJ, et al. Recombinant Mouse OB Protein : Evidence for a Peripheral Signal Linking Adiposity and Central Neural Networks Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <https://www.jstor.org/stable/2887670> JSTOR is a not-for-profit se. *Science* (80-). 2020;269(5223):546–9.
113. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med*. 2010 Jan;152(2):93–100.
114. Herranz-López M, Fernández-Arroyo S, Pérez-Sánchez A, Barrajon-Catalán E, Beltrán-Debón R, Menéndez JA, et al. Synergism of plant-derived polyphenols in adipogenesis: Perspectives and implications. *Phytomedicine* [Internet]. 2012;19(3):253–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711311005794>

115. Morales Clavijo M, Carvajal Garcés C. Obesidad y resistencia a la leptina. *Gac méd Boliv*. 2010;33(1):63–8.
116. Tremblay A, Bellisle F. Nutrients, satiety, and control of energy intake. *Appl Physiol Nutr Metab = Physiol Appl Nutr Metab*. 2015 Oct;40(10):971–9.
117. Escalada FJ. Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2014;143:2–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775314701010>
118. Peng C-H, Chyau C-C, Chan K-C, Chan T-H, Wang C-J, Huang C-N. Hibiscus sabdariffa Polyphenolic Extract Inhibits Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Glycation-Oxidative Stress while Improving Insulin Resistance. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2011 Sep 28;59(18):9901–9. Available from: <https://doi.org/10.1021/jf2022379>
119. Ochani PC, D'mello P. Antioxidant and antihyperlipidemic activity of Hibiscus sabdariffa linn. leaves and calyces extracts in rats. *Indian J Exp Biol*. 2009;47(4):276–82.
120. Yang M-Y, Peng C-H, Chan K-C, Yang Y-S, Huang C-N, Wang C-J. The hypolipidemic effect of Hibiscus sabdariffa polyphenols via inhibiting lipogenesis and promoting hepatic lipid clearance. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2010;58(2):850–859. Available from: <https://doi.org/10.1021/jf903209w>
121. Farombi EO, Ige OO. Hypolipidemic and antioxidant effects of ethanolic extract from dried calyx of Hibiscus sabdariffa in alloxan-induced diabetic rats. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. 2007;21(6):601–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1472-8206.2007.00525.x>
122. Crawford RS, Kirk EA, Rosenfeld ME, LeBoeuf RC, Chait A. Dietary antioxidants inhibit development of fatty streak lesions in the LDL receptor-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Sep;18(9):1506–13.
123. Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct*. 2019 Feb;10(2):514–28.
124. Hernández-Pérez F, Herrera-Arellano A. Tratamiento de la hipercolesterolemia con Hibiscus sabdariffa. Ensayo clínico aleatorizado controlado. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(5):469–80.

125. Lin H-H, Huang H-P, Huang C-C, Chen J-H, Wang C-J. Hibiscus polyphenol-rich extract induces apoptosis in human gastric carcinoma cells via p53 phosphorylation and p38 MAPK/FasL cascade pathway. *Mol Carcinog* [Internet]. 2005;43(2):86–99. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mc.20103>
126. Mozaffari-Khosravi H, Ahadi Z, Barzegar K. The Effect of Green Tea and Sour Tea on Blood Pressure of Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *J Diet Suppl* [Internet]. 2013;10(2):105–15. Available from: <https://doi.org/10.3109/19390211.2013.790333>
127. Kuriyan R, Kumar DR, R R, Kurpad A V. An evaluation of the hypolipidemic effect of an extract of Hibiscus Sabdariffa leaves in hyperlipidemic Indians: a double blind, placebo controlled trial. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2010;10(1):27. Available from: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-27>
128. Etengenene AE, Yaya TG De. Knowledge Levels of Health Benefits of Hibiscus Sabdariffa Calyx Aqueous Extract among the Population of Dschang, West Region Cameroon. *ARC J Nutr Growth*. 2019;5(1):29–33.
129. Gurrola-Díaz CM, García-López PM, Sánchez-Enríquez S, Troyo-Sanromán R, Andrade-González I, Gómez-Leyva JF. Effects of Hibiscus sabdariffa extract powder and preventive treatment (diet) on the lipid profiles of patients with metabolic syndrome (MeSy). *Phytomedicine*. 2010;17(7):500–5.
130. Landry M. Brukner & Khan's Clinical Sports Medicine. *Physiother Canada* [Internet]. 2014/01/30. 2014;66(1):109–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3941124/>
131. Herranz-López M, Barrajon-Catalán E, Segura-Carretero A, Menéndez JA, Joven J, Micol V. Lemon verbena (*Lippia citriodora*) polyphenols alleviate obesity-related disturbances in hypertrophic adipocytes through AMPK-dependent mechanisms. *Phytomedicine* [Internet]. 2015;22(6):605–14. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711315000811>
132. Villegas-Aguilar MDC, Fernández-Ochoa Á, Cádiz-Gurrea M de la L, Pimentel-Moral S, Lozano-Sánchez J, Arráez-Román D, et al. Pleiotropic Biological Effects of Dietary Phenolic Compounds and their Metabolites on

- Energy Metabolism, Inflammation and Aging. *Molecules* [Internet]. 2020 Jan 29;25(3):596. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32013273>
133. Chin KL, Zhen J, Qi Y, Chin SL, Breithaupt M, Wu QL, et al. A comparative evaluation: phytochemical composition and antioxidant capacity of three roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) accessions. In: *Acta Horticulturae* [Internet]. International Society for Horticultural Science (ISHS), Leuven, Belgium; 2016. p. 99–108. Available from: <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2016.1125.12>
134. Preuss HG, Echard B, Bagchi D, Stohs S. Inhibition by natural dietary substances of gastrointestinal absorption of starch and sucrose in rats 2. Subchronic studies. *Int J Med Sci*. 2007;4(4):209–15.
135. del Carmen Villegas-Aguilar M, Fernández-Ochoa Á, de la Luz Cádiz-Gurrea M, Pimentel-Moral S, Lozano-Sánchez J, Arráez-Román D, et al. Pleiotropic biological effects of dietary phenolic compounds and their metabolites on energy metabolism, inflammation and aging. *Molecules*. 2020;25(3).
136. Corbi G, Conti V, Komici K, Manzo V, Filippelli A, Palazzo M, et al. Phenolic Plant Extracts Induce Sirt1 Activity and Increase Antioxidant Levels in the Rabbit's Heart and Liver. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:2731289.
137. Lee Y-S, Yang W-K, Kim HY, Min B, Caturla N, Jones J, et al. Metabolaid(®) Combination of Lemon Verbena and Hibiscus Flower Extract Prevents High-Fat Diet-Induced Obesity through AMP-Activated Protein Kinase Activation. *Nutrients*. 2018 Sep;10(9).

ANEXOS

ANEXO 1. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA GASTROINTESTINAL (GIQLI)

CÓDIGO SUJETO: _____

POR FAVOR, PARA LA CUMPLIMENTACIÓN DE ESTE CUESTIONARIO SIGA LAS INSTRUCCIONES QUE LE HAYA DADO EL INVESTIGADOR, ANTE CUALQUIER DUDA ACUDA A ÉL. ESTAMOS A SU DISPOSICIÓN.

1. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido dolor de estómago o de tripa?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

2. Durante las 2 últimas semanas ¿Ha sentido sensación de plenitud abdominal (o de tripa llena)?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

3. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido hinchazón (sensación de tener muchos gases en el estómago)?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

4. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido escape de ventosidades?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

5. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido fuertes eructos?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

6. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido ruidos llamativos en el estómago o la tripa?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

7. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido la necesidad de hacer de vientre con mucha frecuencia?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

8. Durante las 2 últimas semanas ¿ha gozado o ha sentido placer comiendo?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

9. Durante las 2 últimas semanas ¿con qué frecuencia ha renunciado usted a comidas que le gustan como consecuencia de su estado de salud actual?

1. Muchísimo 2. Mucho 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

10. Durante las 2 últimas semanas ¿cómo ha sobrellevado las tensiones diarias?

1. Muy mal 2. Mal 3. Regular 4. Bien 5. Muy bien.

11. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido triste o deprimido?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

12. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido nervioso o con miedo?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

13. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido satisfecho con su vida en general?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

14. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido frustrado?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

15. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido cansado o fatigado?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

16. Durante las 2 últimas semanas ¿se ha sentido indispuesto?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

17. Durante la última semana ¿se ha despertado por la noche?

1. Cada noche 2. 5 ó 6 noches 3. 3 ó 4 noches 4. 1 ó 2 noches 5. Nunca.

18. ¿En qué medida le ha provocado su estado de salud actual cambios molestos en su apariencia o aspecto físico?

1. Mucho 2. Bastante 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

19. Como consecuencia de su estado de salud actual, ¿en qué medida ha empeorado su vitalidad?

1. Mucho 2. Bastante 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

20. Como consecuencia de su estado de salud actual, ¿en qué medida ha perdido su aguante o resistencia física?

1. Mucho 2. Bastante 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

21. Como consecuencia de su estado de salud actual, ¿en qué medida ha sentido disminuida su forma física?

1. Mucho 2. Bastante 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

22. Durante las 2 últimas semanas, ¿se ha sentido contrariado o molesto por el tratamiento médico de su estado de salud actual?

1. Muchísimo 2. Mucho 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

23. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha podido llevar a cabo sus actividades cotidianas (por ejemplo, estudios, trabajo, labores domésticas)?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

24. Durante las 2 últimas semanas, ¿se ha sentido capaz de participar en actividades de recreo y tiempo libre?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

25. ¿En qué medida se han alterado las relaciones con sus personas cercanas (familia o amigos) como consecuencia de su estado de salud actual?

1. Muchísimo 2. Mucho 3. Algo 4. Un poco 5. Nada.

26. ¿En qué medida ha resultado perjudicada su vida sexual como consecuencia de su estado de salud actual?

1. Muchísimo 2. Mucho 3. Algo 4. un poco 5. Nada.

27. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha sentido que la comida o los líquidos le subían a la boca (regurgitación)?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

28. Durante las 2 últimas semanas ¿ha sentido incomodidad por comer lento o despacio?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

29. Durante las 2 últimas semanas ¿ha tenido problemas para tragar la comida?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

30. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha sentido la necesidad de tener que hacer de vientre con urgencia, de repente?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

31. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido diarrea?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

32. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido estreñimiento?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

33. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido náuseas?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

34. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido sangre en las heces?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

35. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido acidez de estómago?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

36. Durante las 2 últimas semanas, ¿ha tenido problemas para contener las heces?

1. Todo el tiempo 2. Casi todo el tiempo 3. Algunas veces 4. Raramente 5. Nunca.

Todo el tiempo, casi todo el tiempo, algunas veces, raramente, nunca. El orden de las preguntas se presenta tal y como figura en el cuestionario original. Las preguntas 1 a 9 y 27 a 36 pertenecen a la escala de síntomas. Las preguntas 10 a 14 a la de disfunción emocional; de la 15 a la 21 a disfunción física; de la 23 a la 26 son del área de disfunción social. La pregunta 22 mide efectos del tratamiento médico. Las escalas de respuesta van de 0 a 4, de peor a mejor. La puntuación de cada área es la división del número de puntos de esa área por el número total de preguntas de la misma. La puntuación total se obtiene sumando las puntuaciones de cada pregunta.

ANEXO 2. CUESTIONARIO WHOQOL-BREF

Este cuestionario se utiliza para saber su opinión sobre su calidad de vida, su salud y otras áreas de su vida. Por favor, conteste a todas las preguntas. Si no está seguro qué respuesta dar a una pregunta, escoja la que le parezca más apropiada. A veces, ésta puede ser su primera respuesta.

Tenga presente su modo de vivir, expectativas, placeres y preocupaciones. Le pedimos que piense en su vida durante las últimas dos semanas.

Por favor lea cada pregunta, valore sus sentimientos y haga un círculo en el número de la escala de cada pregunta que sea su mejor respuesta.

		Muy mal	Poco	Lo normal	Bastante bien	Muy bien
1	¿Cómo puntuaría su calidad de vida?	1	2	3	4	5

		Muy insatisfecho	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
2	¿Cuán satisfecho está con su salud?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia al grado en que ha experimentado ciertos hechos en las dos últimas semanas.

		Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
3	¿Hasta qué punto piensa que el dolor (físico) le impide hacer lo que necesita?	1	2	3	4	5

4	¿Cuánto necesita de cualquier tratamiento médico para funcionar en su vida diaria?	1	2	3	4	5
5	¿Cuánto disfruta de la vida?	1	2	3	4	5
6	¿Hasta qué punto siente que su vida tiene sentido?	1	2	3	4	5
7	¿Cuál es su capacidad de concentración?	1	2	3	4	5
8	¿Cuánta seguridad siente en su vida diaria?	1	2	3	4	5
9	¿Cuán saludable es el ambiente físico a su alrededor?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia a "cuan totalmente" usted experimenta o fue capaz de hacer ciertas cosas en las últimas dos semanas.

		Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Totalmente
10	¿Tiene energía suficiente para su vida diaria?	1	2	3	4	5
11	¿Es capaz de aceptar su apariencia física?	1	2	3	4	5

12	¿Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades?	1	2	3	4	5
13	¿Qué disponible tiene la información que necesita en su vida diaria?	1	2	3	4	5
14	¿Hasta qué punto tiene oportunidad para realizar actividades de ocio?	1	2	3	4	5
15	¿Es capaz de desplazarse de un lugar a otro?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia a "cuan satisfecho o bien" se ha sentido en varios aspectos de su vida en las últimas dos semanas.

		Nada	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
16	¿Cuán satisfecho está con su sueño?	1	2	3	4	5
17	¿Cuán satisfecho está con su habilidad para realizar sus actividades de la vida diaria?	1	2	3	4	5
18	¿Cuán satisfecho está con su capacidad de trabajo?	1	2	3	4	5
19	¿Cuán satisfecho está de sí mismo?	1	2	3	4	5

20	¿Cuán satisfecho está con sus relaciones personales?	1	2	3	4	5
21	¿Cuán satisfecho está con su vida sexual?	1	2	3	4	5
22	¿Cuán satisfecho está con el apoyo que obtiene de sus amigos?	1	2	3	4	5
23	¿Cuán satisfecho está de las condiciones del lugar donde vive?	1	2	3	4	5
24	¿Cuán satisfecho está con el acceso que tiene a los servicios sanitarios?	1	2	3	4	5
25	¿Cuán satisfecho está con su transporte?	1	2	3	4	5

La siguiente pregunta hace referencia a la frecuencia con que Ud. Ha sentido o experimentado ciertos sentimientos en las últimas dos semanas?

		Nunca	Raramente	Medianamente	Frecuentemente	Siempre
26	¿Con que frecuencia tiene sentimientos negativos, tales como tristeza, desesperanza, ansiedad, depresión?	1	2	3	4	5

ANEXO 3. ESCALA HEDONICA

CÓDIGO SUJETO: _____

POR FAVOR, PARA SU CUMPLIMENTACIÓN SIGA LAS INSTRUCCIONES QUE LE HAYA DADO EL INVESTIGADOR, ANTE CUALQUIER DUDA ACUDA A ÉL. ESTAMOS A SU DISPOSICIÓN.

Escala hedónica para la evaluación sensorial para los atributos de aroma, sabor y aceptabilidad general

Puntaje	Nivel de agrado
5	Me gusta mucho
4	Me gusta moderadamente
3	No me gusta ni me disgusta
2	Me disgusta moderadamente
1	Me disgusta mucho

ANEXO 4. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y ALEATORIZADO DE EFICACIA DE UN INGREDIENTE NATURAL SOBRE EL CONTROL DE PESO EN PACIENTES CON SOBREPESO/OBESIDAD GRADO I.

Información para el paciente

Hoy, se le va a invitar a participar en este Ensayo Clínico después de darle una información completa sobre el estudio. Depende de usted si decide participar o no en este estudio. Le rogamos lea de forma completa este formulario de consentimiento informado y tómesese su tiempo para llegar a su decisión.

¿Qué se propone el estudio?

El principal objetivo del estudio es valorar las modificaciones que produce la ingesta de un ingrediente natural en la saciedad y pérdida de peso en pacientes con sobrepeso/obesidad grado I.

Los sujetos a estudio serán asignados a una de las 2 ramas del mismo. En función de la rama asignada, el individuo ingerirá el producto natural o el producto placebo en una primera fase y el contrario en una segunda fase. El estudio tendrá una duración de 20 semanas, 4 de ellas como periodo de descanso.

¿Quién organiza el estudio?

El presente estudio está organizado por la Cátedra de Fisiología perteneciente a la Universidad Católica de Murcia.

La realización de pruebas para recogida de datos se realizará en el laboratorio de la Cátedra de Fisiología del Ejercicio en la Universidad Católica de Murcia.

¿Quién puede participar en el estudio?

Podrán participar en el estudio todos aquellos pacientes que tengan una edad comprendida entre edad entre 18 y 65 años, de ambos sexos. Deben tener un IMC de 25-34,9 kg/m², ambos inclusive, y haber mantenido su peso actual durante al menos los 3 últimos meses. El participante puede ser fumador o no, pero en

cualquier caso no deberá modificar sus hábitos nicotínicos durante su participación en el estudio. Además, los sujetos deben otorgar el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

¿Cuáles son los criterios de exclusión para participar en el estudio?

No podrán participar en el estudio aquellos individuos que cumplan con algunos de estos criterios de exclusión:

- Disfunción de tiroides, infecciones, o con cualquier tipo de enfermedad crónica (por ejemplo, autoinmunes, inflamatorias).
- Antecedentes de hipersensibilidad alérgica o mala tolerancia a cualquier componente de los productos en estudio.
- Sujetos que estén realizando o pretendan realizar cualquier tipo de régimen alimenticio, hipocalórico o no, durante la realización del estudio.
- Participación en otro ensayo clínico en los tres meses anteriores al estudio
- Falta de voluntad o la incapacidad de cumplir con los procedimientos de ensayos clínicos.
- Mujer embarazada.
- Sujetos cuya condición no les hace elegibles para el estudio conforme criterio del investigador.

¿Qué debo hacer para entrar en el estudio?

Para confirmar su voluntad de participar en el estudio es necesario que firme el formulario de consentimiento que le ofrecerá el investigador responsable del estudio y cumplir con los requisitos de inclusión anteriormente mencionados.

¿Cómo puedo salir del estudio si cambio de idea?

La adhesión a esta investigación es totalmente voluntaria. Podrá ser retirada en cualquier momento y sin necesidad de justificar su abandono.

¿Cuáles son los criterios de retirada del estudio?

Se interrumpirá prematuramente el protocolo en los siguientes casos:

- Presencia de acontecimiento adverso.
- Otras violaciones del protocolo.
- Decisión facultativa.
- Renuncia del individuo a continuar en el estudio.
- Pérdida de seguimiento.

¿Cuál es la duración del estudio?

En el presente proyecto se evaluarán las modificaciones producidas en los niveles de presión arterial durante 20 semanas.

¿A qué me comprometo si decido participar en el estudio?

Al participar en el presente estudio me comprometo a someterme a una serie de pruebas para evaluar mi estado físico. De esta manera, se realizará una bioimpedancia para estimar la composición corporal total, se determinará el índice cintura/cadera y cintura/ talla, se realizará una medición de los niveles de actividad física mediante acelerómetro, determinaciones bioquímicas (metabolismo lipídico, glucídico y seguridad hepática y renal) por extracción de sangre venosa al inicio y al final de estudio y una prueba de saciedad mediante ingesta de alimentos y canalización de vía venosa. Esta última prueba se realizará al final de cada fase. Para conocer la información nutricional de cada uno de los participantes usted realizará una encuesta dietética de registro de todas las comidas durante 3 días al inicio y al final de estudio. De igual forma para conocer la calidad de vida de los participantes rellenará diferentes test. Finalmente, la cumplimentación de la escala hedónica aportará información sobre la sensación subjetiva del consumo del producto.

Me comprometo a comunicar cualquier molestia, aunque no sea aparentemente relacionada con la ingesta del producto en investigación, al investigador.

Autorizo además a que la realización del procedimiento sea filmada o fotografiada con fines didácticos o científicos, no identificando en ningún caso el nombre del paciente o de sus familiares. A que participen en el procedimiento, en calidad de observadores, médicos en formación o personal autorizado. A que las muestras obtenidas en el procedimiento o los datos puedan ser utilizados en comunicaciones científicas o proyectos de investigación o docentes.

¿A quién puedo dirigirme para resolver dudas o en caso de necesidad?

Le invitamos a realizar todas las preguntas que considere oportunas a los integrantes del grupo de investigación de la Cátedra de Fisiología del Ejercicio de la Universidad Católica de Murcia (968278757), que estarán disponibles para ofrecerle todas las explicaciones que necesite acerca del presente estudio.

¿Cómo se garantiza la confidencialidad?

Toda la información que le será requerida o que será obtenida para esta investigación será confidencial, según las normas de la deontología médica y según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal; el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la misma, así como la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y documentos contenidos en el archivo. Los datos relativos a esta investigación serán dados a conocer únicamente en el ámbito científico, de modo que nunca pueda reconocerse la participación de ninguna persona singular. Los datos serán accesibles para la Autoridad Sanitaria si lo demanda de modo explícito y para el Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia.

¿Cómo y cuándo se divulgarán noticias sobre el estudio?

Los investigadores publicaremos datos sobre el estudio sólo cuando este haya sido completado en todas sus fases y sea posible analizar los resultados. Consideramos que eso será posible en los primeros 12 meses tras la intervención del último paciente.

Por favor, tómese su tiempo para deliberar esta información y no dude en hacer más preguntas a su médico si cualquier cosa no está clara. Tiene el derecho de guardar una copia de este documento después de firmarlo usted y el investigador principal.

ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO**ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y ALEATORIZADO DE EFICACIA
DE UN INGREDIENTE NATURAL SOBRE EL CONTROL DE PESO EN
PACIENTES CON SOBREPESO/OBESIDAD GRADO I**

Yo, _____

(nombre completo del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- La información sobre el estudio me ha sido facilitada por:

(nombre del Investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1º Cuando quiera.
 - 2º Sin tener que dar explicaciones.
 - 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha ___/___/___

Fecha ___/___/___

Firma del participante

Firma del investigador

Según la Ley 15/1999 de 13 de diciembre, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Vd. puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador, el cual lo pondrá en conocimiento del promotor.

