

[r e v i s i ó n]

Efecto del resveratrol, la catequina y el gingerol en la obesidad; evidencias incompletas

Bruna Morais Faleiros de Paula, Paula Lumy Takeuchi, Helio Vannucchi

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Brasil.

Palabras clave

obesidad, resveratrol, catequina, gingerol, compuestos bioactivos

>>RESUMEN

La obesidad y sus comorbilidades, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, el cáncer y el síndrome metabólico, entre otras, representan una de las principales causas de muerte y uno de los principales problemas de salud pública. El objetivo de la actual revisión ha sido analizar el impacto de los compuestos bioactivos, resveratrol, catequina y gingerol, en la obesidad y en sus patologías asociadas. Se incluyeron artículos publicados en inglés y en portugués, en el período de 2011 a 2017. La recolección de datos fue realizada utilizando los instrumentos de búsqueda de artículos científicos disponibles en la web, como Medline, Pubmed y Scielo. Muchos estudios han demostrado que estos compuestos bioactivos actúan como factores beneficiosos para los trastornos metabólicos, por presentar acción antiinflamatoria, antiobesogénica, antidiabética, anticancerígena, antioxidante y antimicrobiana. Por contra, otros no confirman estos beneficios. Se concluye, entonces, que hay necesidad de más estudios para poder caracterizar mejor la acción de estos compuestos bioactivos.

Nutr Clin Med 2018; XII (1): 37-46
DOI: 10.7400/NCM.2018.12.1.5061

Key words

obesity, resveratrol, catechin, gingerol, bioactive compounds

>>ABSTRACT

Obesity and its comorbidities including cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, cancer, and metabolic syndrome represent one of the major causes of death and a public health problem worldwide. The aim of this current review was to evaluate the effect of bioactive compounds resveratrol, catechin and gingerol on obesity and related diseases. Only studies published in English and Portuguese between 2011 and 2017 were included in this review. The articles were searched by the electronic databases Medline, Pubmed and Scielo. Many studies have demonstrated potential beneficial effects of these

Correspondencia

Helio Vannucchi
Avenida Bandeirantes, 3.900. CEP: 14040-040. Ribeirão Preto-SP. Brasil.
E-mail: hvannucc@fmrp.usp.br

compounds on metabolic disorders due to anti-inflammatory, anti-obesogenic, antidiabetic, anticancer, antioxidant and antimicrobial activities. On the other hand, some studies do not confirm these effects. We conclude that further studies are needed to better characterize the actions of these bioactive compounds.

Nutr Clin Med 2018; XII (1): 37-46
DOI: 10.7400/NCM.2018.12.1.5061

ANTECEDENTES

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial que incluye factores genéticos y determinantes ambientales y se caracteriza por cambios en la composición corporal, con un aumento en el tejido adiposo y riesgo de comorbilidades que afectan la calidad y esperanza de vida¹.

Esta enfermedad se define como una acumulación anormal y excesiva de grasa en el tejido adiposo. Se caracteriza como inflamación de bajo grado, crónica, que predispone a la resistencia a la insulina, lo cual conlleva a diabetes mellitus tipo 2, complicaciones cardiovasculares y otras enfermedades².

A escala mundial, la obesidad se ha convertido en uno de los problemas nutricionales más importantes³. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 1.900 millones de adultos, mayores de 18 años, tienen sobrepeso. De éstos, más de 600 millones son obesos⁴.

En una revisión de Torres-Fuentes y cols.⁵, se observó que los compuestos bioactivos de las plantas poseen un potencial efecto antiobesidad, ya que actúan en la inhibición de la adipogénesis, la supresión del apetito, la estimulación del gasto energético y la regulación del metabolismo de los lípidos, proporcionando efectos saludable en los pacientes diagnosticados de obesidad.

Diversos estudios han demostrado que los fitoquímicos tales como resveratrol, gingerol y catequina, participan en las vías celulares implicadas en la inflamación. Estos compuestos están directamente relacionados con efectos beneficiosos para la salud. Además, los compuestos bioactivos, representan un menor costo y sus efectos secundarios son insignificantes, en comparación con los fármacos anti obesogénicos.

El objetivo de esta revisión es evaluar el impacto de los compuestos bioactivos resveratrol, cate-

quina y gingerol sobre la obesidad y comorbilidades relacionadas.

MÉTODOS

Este artículo es una revisión de estudios clínicos y experimentales disponibles en la literatura sobre los efectos de los compuestos bioactivos - resveratrol, presente en el jugo de uva, catequina, en el té verde y gingerol, así como en el jengibre - sobre la obesidad y las comorbilidades tanto en animales como en seres humanos adultos de ambos sexos.

Solo los estudios publicados en inglés y portugués entre 2011 y 2017 se incluyeron en esta revisión. Los artículos fueron registrados en las bases de datos electrónicos Medline, PubMed y SciELO, usando los términos "obesidad", "resveratrol", "catequina", "gingerol", "enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD)", "síndrome metabólico", "diabetes mellitus tipo 2", "cáncer", "enfermedades cardiovasculares".

RESVERATROL EN LA OBESIDAD Y COMORBILIDADES

El Resveratrol (*3,5,4-trihidroxi-trans-estilbeno*) es una fitoalexina compuesta de dos anillos de fenilo unidos por un doble enlace. Existe en dos isoformas, *trans*resveratrol y *cis*resveratrol, donde el primero es la forma más estable que se encuentra en la cáscara de la uva y en el vino tinto.

Los flavonoides, incluyendo el resveratrol, están asociados con numerosos mecanismos de acción, los cuales ejercen efectos beneficiosos en varias condiciones clínicas, incluyendo obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, cáncer, demencia y Alzheimer.

Metabolitos de resveratrol se encuentran principalmente en el hígado, en comparación con músculo y tejido adiposo. Esto fue demostrado por

un estudio en ratas tratadas con 6, 30 o 60 mg de *transresveratrol*/kg/día durante 6 semanas.

El resveratrol puede ser consumido en pastillas o alimentos, especialmente alimentos frescos. Sin embargo, el consumo de alimentos funcionales, incluyendo frutas y verduras, es inferior a las recomendaciones (por lo menos cinco porciones al día) entre los adultos.

Uvas moradas contienen altas concentraciones de resveratrol, especialmente en la cáscara. Extracto de la piel o cáscara de uva puede aumentar significativamente la expresión de factores de transcripción adipogénicas, incluyendo el peroxisoma proliferador activado del receptor gamma (PPAR γ), promotor de proteínas de unión y sus genes diana (*FAS*, *aP2*, *SCD-1*, y *LPL*). Además, el extracto disminuye la acumulación de lípidos y de actividad glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) sin afectar a la viabilidad de las células 3T3-L1. Por lo tanto, existe una fuerte evidencia de que el extracto de uva ejerce un efecto beneficioso sobre el metabolismo de los lípidos y la prevención de la obesidad.

La ingesta diaria de 250 ml de vino tinto (naturalmente enriquecido con resveratrol), tres veces por semana, en combinación con una dieta alta en grasas durante tres semanas disminuyó significativamente los niveles postprandiales de LDL oxidado.

Otro estudio demostró que la suplementación con 500 mg de resveratrol durante un período de 12 semanas reduce los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y la esteatosis hepática en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), el cual normalmente se asocia con obesidad.

La etiología más frecuente de NAFLD son el sobrepeso y obesidad. En algunos estudios se ha observado efectos positivos de los polifenoles, como resveratrol, en el NAFLD; ya que este polifenol tiene un efecto anti lipídico, debido principalmente a la reducción de los ácidos grasos y a la síntesis de triacilglicerol, aumento de oxidación de ácidos grasos y reducción del estrés oxidativo e inflamación, determinando la protección de hepatocitos, lo que mejora la esteatosis hepática, característica de esta patología y trae como consecuencia efectos beneficiosos en esta comorbilidad de la obesidad¹⁵.

Por otro lado, Heelboll y cols.¹⁶ encontraron que los pacientes con sobrepeso con NAFLD tratados con dosis alta (1,5 g/día) de resveratrol durante 6 meses, no mostraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de marcadores de daño hepático. Además, la intervención no tuvo efecto significativo sobre el peso corporal, en el índice de masa corporal (IMC) o en la razón cintura-cadera de los pacientes.

En otro estudio realizado por Chachay y cols.¹⁷ hombres con sobrepeso u obesos con diagnóstico de NAFLD recibieron 3.000 mg de resveratrol por día (es decir, dos veces la cantidad dada en el estudio de Heelboll y cols.) durante 8 semanas. Incluso con esta alta dosis de resveratrol, no se encontraron diferencias significativas en la resistencia a la insulina inducida por NAFLD, esteatosis, y distribución de grasa abdominal en el grupo tratado. Además, hubo un aumento significativo en los niveles de alanina y aspartato aminotransferasas, sugestivos de lesión hepática.

En un estudio doble ciego aleatorio, un grupo de adultos con sobrepeso y obesos se trató con 150 mg de *transresveratrol* por día y otro grupo recibió placebo durante 4 semanas. No hubo diferencias entre los grupos en los niveles de marcadores de riesgo metabólico y el tratamiento con resveratrol no tuvo ningún efecto positivo en estos parámetros, incluyendo ApoA-I, ApoB100, colesterol HDL, colesterol LDL, triacilglicerol, glucosa e insulina.

Pacientes con síndrome metabólico recibieron 1500 mg/día (500 mg antes de las comidas) de resveratrol durante 90 días. Hubo una significativa reducción en el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), la masa grasa, la circunferencia de cintura y también en la secreción total de insulina¹⁸.

Por contra, otro estudio doble ciego, aleatorio, mostró resultados diferentes²⁰. Un grupo de hombres diagnosticados con síndrome metabólico recibió suplementación oral diaria con 1.000 mg de resveratrol durante 16 semanas. El tratamiento no tuvo efecto en la composición corporal, presión sanguínea y deposición de lípidos en el hígado o músculo. Además, la suplementación con resveratrol no tuvo ningún efecto beneficioso sobre el metabolismo lipídico, ya que aumentó significativamente el colesterol total ($p < 0,002$) y el colesterol LDL ($p < 0,006$)²⁰.

Aunque la relación exacta entre resveratrol y miRNAs es aún desconocido, este compuesto bioactivo puede modular la expresión de miRNAs, que tienen un papel importante en la inflamación, proliferación celular, homeostasis celular y enfermedades metabólicas. En este contexto, el miRNAs está involucrado en procesos anti inflamatorios (por ejemplo miR-663), proinflamatorios (por ejemplo, el supresor de tumor miR-663) y oncogénicos (por ejemplo miR-21)²¹.

En un estudio experimental, ratas Wistar recibieron una dieta obesogénica que contenía resveratrol (30 mg/kg/día) durante 6 semanas. Análisis del perfil de miARN en el tejido adiposo blanco mostró aumento de la expresión de miR-539-59, la cual está asociada a una disminución de expresión de la proteína específica 1 (SP1). Este resultado sugiere la implicación de este miARN en la inhibición *de novo* de lipogénesis inducida por resveratrol²². Sin embargo, hasta el momento no se han realizado estudios *in vivo* en humanos.

LA CATEQUINA EN LA OBESIDAD Y COMORBILIDADES

El té verde se produce a partir de hojas secas, no fermentadas, de *Camellia sinensis*. Es más ampliamente consumido como una bebida, aunque también se puede encontrar como extracto, concentrado en píldoras de cápsulas. Los principales componentes del té verde son los polifenoles, los cuales pertenecen a la familia de las catequinas, en particular el galato de epigallocatequina (EGCG), un derivado de catequina predominante y más activo en el té verde, epicatequina (EC), epigallocatequina (EGC) y galato de epicatequina (ECG)²³.

Polifenoles del té verde tienen propiedades antioxidantes y anti inflamatorias. La suplementación de la dieta con EGCG redujo significativamente el desarrollo de la obesidad, hiperglucemia, resistencia a insulina, citoquinas inflamatorias, hipercolesterolemia e hígado graso en ratas alimentadas con una dieta alta en grasa²⁴.

Muchos estudios han demostrado efectos beneficiosos de catequina en varias enfermedades, tales como la obesidad relacionada con la diabetes mellitus tipo 2 por inhibición de la oxidación de lípidos en el hígado y reduciendo la hiperlipidemia, hiperglucemia y lipogénesis hepática²⁵.

En otro estudio, la administración de suplementos de EGCG (75 mg/kg) con una dieta alta en grasas durante 17 semanas en ratones, resultó en una reducción significativa en el aumento de peso, glucosa en plasma, nivel de insulina y en el peso de hígado y riñón²⁶.

En el estudio de Suliburska y cols²⁷ se demostró que 370 mg de extracto de té verde diariamente durante 3 meses resultó en disminución de IMC, circunferencia de la cintura y en los niveles de colesterol total, colesterol de baja densidad y triglicéridos en pacientes obesos.

Un estudio de revisión de Rains, Agarwal y Maki²⁸ sobre ensayos clínicos de intervención, aleatorios y controlados, han informado que el consumo de catequinas del té verde (270 mg-1200 mg/día) puede reducir el peso corporal y la grasa corporal, aumentando el gasto de energía. Por otro lado, otro estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso y obesos, mostró que el tratamiento con 843 mg de EGCG por 12 meses no tuvo efectos significativos en el porcentaje de grasa corporal, IMC, ni en la densidad de la médula ósea²⁹.

Otro estudio mostró los beneficios alcanzados con la catequina cuando los individuos consumen de 3 a 4 tazas de té verde (600-900 mg de catequinas) al día³⁰. Los mismos autores proponen dos mecanismos principales de acción de té verde: la acción de los polifenoles en el tracto gastrointestinal y la hipótesis de que la proteína quinasa activada por AMP regula el metabolismo de los diferentes órganos³⁰.

Compuestos bioactivos tales como catequina, tienen un impacto en la viabilidad relativa de las bacterias intestinales y por lo tanto pueden jugar un papel importante en la remodelación de la microbiota intestinal y en el aumento de las interacciones microbianas. En un estudio *in vitro*, se observó que la catequina era capaz de modular la microbiota intestinal, en la que disminuyó significativamente la diversidad de la comunidad de bacterias y estimuló significativamente el crecimiento de Bifidobacterias, las cuales son responsables de promover beneficios a la salud³¹.

Datos recientes de estudios epidemiológicos y clínicos sugieren una relación entre la microbiota intestinal y la aparición de obesidad y del síndrome metabólico³². En un estudio se observó

que el polvo de té verde y *Lactobacillus plantarum* afectan la microbiota intestinal, el metabolismo lipídico y la inflamación en ratones alimentados con una dieta alta en grasa³³.

Munir y cols.³⁴ informaron que, además del efecto de catequinas del té verde en la reducción de peso corporal, estos compuestos bioactivos también pueden prevenir las enfermedades cardiovasculares, reduciendo los niveles de colesterol en plasma y mejorando la función endotelial.

En otro estudio experimental, la ingestión de catequinas fue eficaz contra la obesidad, hipercolesterolemia (mejorando el perfil lipídico de HDL, LDL y colesterol) e hiperglucemia en ratas³⁵. Por otro lado, en un ensayo clínico en mujeres obesas, el consumo de 300 mg de EGCG por 12 semanas, no tuvo efectos significativos sobre la masa de grasa, peso corporal, colesterol total y LDL, así como marcadores de la función hepática en comparación con el grupo placebo³⁶.

A nivel molecular, el EGCG también puede afectar a varios mecanismos epigenéticos –metilación del ADN, modificaciones de las histonas y expresión de miRNAs– modulando así el epigenoma y promoviendo la salud³⁷.

Un estudio reciente mostró que la obesidad está fuertemente asociada al desarrollo de diversos tipos de cáncer, como el de mama, colorrectal, esófago, estómago, hígado, vesícula biliar, páncreas, endometrio, ovario y riñón, entre hombres y mujeres³⁸.

Por otra parte, también se ha demostrado que los polifenoles reducen la incidencia de cáncer³⁹. Un estudio demostró que el EGCG disminuye la metilación global de CpG y, en combinación con butirato de sodio (NaB), fue efectivo en la promoción de apoptosis en la inducción de la detención del ciclo celular y daño del ADN en el cáncer colorrectal⁴⁰. Sin embargo, no hay estudios *in vivo* en humanos que se hayan realizado hasta el momento.

GINGEROL EN LA OBESIDAD Y COMORBILIDADES

Se han identificado cinco componentes principales en el jengibre (*Zingiber officinale Roscoe*): zingerona, 6-gingerol, 8-gingerol, 6-shogaol y 10-gingerol⁴¹. Diferentes métodos de procesa-

miento del jengibre - fresco, secado, salteados o carbonizados - pueden cambiar la concentración de sus componentes. Cuando se procesa a alta temperatura, el jengibre pierde parte de su propiedad antioxidante, debido a la conversión de los gingeroles a shogaoles⁴².

Semwal y cols.⁴³ han reportado efectos beneficiosos a la salud sobre este compuesto bioactivo, incluyendo anticancerígenos, antioxidantes, antimicrobianos, antiinflamatorios, antiobesidad, propiedades antieméticas, además de otros relacionados con el sistema nervioso central. Estos efectos contribuyen fuertemente a la prevención del cáncer, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y trastornos del hígado. En el cáncer, el 6-gingerol inhibió la proliferación de células de leucemia mieloide mediante la inducción de la muerte celular y apoptosis, así como el aumento de la expresión de miR-27b⁴⁴.

Según Brahma Naidu y cols.⁴⁵, en ratas obesas inducidas con una dieta alta en grasa, la suplementación con gingerol (75 mg/kg/día) durante 30 días redujo significativamente la ganancia de peso corporal, grasa total, niveles de glucosa e insulina, así como resistencia a la insulina. También redujo significativamente los niveles de mRNA de HMG-CoA reductasa mRNA y genes IL-6 y TNF- α en el hígado, alterando de este modo la expresión enzimática de lípidos y marcadores inflamatorios.

En un estudio doble ciego aleatorio, controlado con placebo, 80 mujeres obesas recibieron 2 g/día de jengibre durante 12 semanas. El consumo de jengibre redujo significativamente el IMC, los niveles de insulina, leptina, glucosa, la evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y aumentó el índice cuantitativo de verificación sensibilidad a la insulina. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en la composición del cuerpo o niveles séricos de adiponectina con la intervención⁴⁶.

En un estudio experimental, la suplementación con 6-gingerol en ratones alimentados con una dieta alta en grasas durante seis semanas redujo significativamente el peso corporal y la adiposidad, y cambió el metabolismo de colesterol y de oxidación de ácidos grasos⁴⁷.

En el estudio de Azimi y cols.⁴⁸, pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recibieron 3 g de jengibre durante 8 semanas y no se encontraron efectos

significativos del tratamiento sobre los niveles de glucosa, los parámetros antropométricos, inflamación o parámetros de estrés oxidativo.

En ratas diabéticas, la administración de 50 mg/día de extracto de jengibre mejoró significativamente la estructura del corazón y aumentó significativamente la proteína C reactiva, la leptina, la apolipoproteína A y B, la catepsina G y los niveles de homocisteína⁴⁹. Otro estudio en ratas diabéticas mostró que el tratamiento con extracto de jengibre (200 mg/kg de peso corporal) redujo los niveles de glucosa en sangre y la actividad de enzimas intra y extra mitocondriales⁵⁰.

En los seres humanos, un estudio aleatorio, doble ciego, para evaluar los efectos de la suplementación de jengibre (2 g/día durante 12 semanas) en pacientes con NAFLD no encontró ningún efecto significativo sobre la fibrosis hepática o la aspartato aminotransferasa, en comparación con los pacientes que recibieron placebo⁵¹.

Además, se ha demostrado que el 6-gingerol (50 μmol/l) actúa como un antagonista de la diferenciación de los adipocitos inducido por rosiglitazona (un fármaco antidiabético) en células 3T3-L1. El compuesto reduce la expresión de PPARγ, proteína α de unión al potenciador CCAAT, y marcadores adipogénicos tardíos, lo que indica la capacidad de prevenir la acumulación de triglicéridos. Tomados en conjunto, estos datos confirman el papel de 6-gingerol contra la obesidad por reducción de adipogénesis⁵².

Ratas albinas fueron alimentadas con una dieta alta en grasas suplementada con jengibre u Orlistat durante cuatro semanas. Después de la intervención, la suplementación de jengibre (5% de polvo de jengibre), aumentó significativamente el colesterol HDL en comparación con Orlistat (agente farmacológico)⁵³.

En el estudio de Tabibi y cols.⁵⁴, pacientes con diálisis peritoneal, recibieron suplementos de jengi-

TABLA I. RESUMEN DE LOS EFECTOS DEL RESVERATROL SOBRE LA OBESIDAD Y COMORBILIDADES

COMPUESTO BIOACTIVO: Resveratrol			
Humano (H) o Animal (A)	Cantidad / período	Efectos	Referencias
H - pacientes con hígado graso no alcohólico (NAFLD)	500 mg / 12 semanas	Niveles reducidos de alanina aminotransferasa (ALT) y esteatosis hepática	14
H - hombres con sobrepeso u obesos con diagnóstico de NAFLD	3.000 mg / 8 semanas	No se reduce la resistencia a la insulina, esteatosis, y distribución de la grasa abdominal. Aumento en los niveles de alanina y aspartato aminotransferasas	17
H - sobrepeso y obesidad	150 mg / 4 semanas	No hay diferencia entre los grupos en los niveles de marcadores de riesgo metabólico y el tratamiento con resveratrol no tuvo ningún efecto positivo en estos parámetros, incluyendo ApoA-I, Apo B100, colesterol HDL, colesterol LDL, triacilglicerol, glucosa e insulina	18
H - diagnóstico del síndrome metabólico	1.500 mg / 90 días	Reducción del peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), la masa grasa, la circunferencia de cintura y también en la secreción total de insulina	19
H - diagnóstico del síndrome metabólico	1.000 mg / 16 semanas	Ningún efecto sobre la composición corporal, la presión sanguínea y la deposición de lípidos en el hígado o músculo. El aumento de colesterol total y colesterol LDL.	20
A - dieta obesógena	30 mg / kg / día / 6 semanas	Aumento de expresión del miR-539-59. Este miARN está implicado en la inhibición del novo de la lipogénesis	22

bre (1000 mg/día) durante 10 semanas, no observándose ningún efecto significativo en el ICM, en los niveles séricos de colesterol total, LDL o HDL.

Se ha sugerido que estos tres compuestos bioactivos - resveratrol, catequinas y gingerol - ejercen efectos beneficiosos sobre la salud. Aunque los mecanismos moleculares de acción pueden es-

tar implicados, estos compuestos tienen algo en común: activan el AMPK y participan en la cascada inflamatoria, ya sea mediante la activación del proteasoma o por la inactivación de factores claves de la transcripción⁶.

Las tablas I, II y III muestran el resumen de los efectos de compuestos bioactivos: resveratrol,

TABLA II. RESUMEN DE LOS EFECTOS DE CATEQUINA SOBRE LA OBESIDAD Y LAS COMORBILIDADES			
COMPUESTO BIOACTIVO: Catequina			
Humano (H) o Animal (A)	Cantidad / período	Efectos	Referencias
A - alto contenido de grasa dieta	75 mg / kg / 17 semanas	Reducción en el aumento de peso, la glucosa en plasma, nivel de insulina y peso del hígado y riñón	26
H - pacientes obesos	370 mg / 3 meses	Reducción del IMC, circunferencia de la cintura y el colesterol total, niveles del colesterol y triglicéridos de baja densidad	27
H - mujeres postmenopáusicas con sobrepeso y obesidad	843 mg / 12 meses	No hay efectos significativos en el porcentaje de grasa corporal, IMC o densidad de médula ósea	29
H - mujeres obesas	300 mg / 12 semanas	No hay efectos significativos sobre el porcentaje de grasa corporal, peso corporal, colesterol total y LDL, ni en los marcadores de la función hepática	36

TABLA III. RESUMEN DE LOS EFECTOS DE GINGEROL SOBRE LA OBESIDAD Y LAS COMORBILIDADES			
COMPUESTO BIOACTIVO: Gingerol			
Humano (H) o Animal (A)	Cantidad / período	Efectos	Referencias
A - alto contenido de grasas	75 mg/kg/30 días	Reducción del aumento de peso corporal, niveles totales de grasa, glucosa e insulina, resistencia a la insulina. Se redujeron los niveles de mRNA de HMG-CoA reductasa mRNA, IL-6 y TNF- α genes en el hígado	33
H - mujeres obesas	2 g/12 semanas	Reducción del IMC, insulina, leptina, glucosa, evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA -IR) y aumento del índice cuantitativo de comprobación de sensibilidad a la insulina. No hay cambios significativos en la composición corporal o en los niveles séricos de adiponectina	34
a - dieta alta en grasas	25 g/kg de dieta/ 6 semanas	Reducción del peso corporal y la adiposidad y cambia el metabolismo del colesterol y la oxidación de los ácidos grasos	35
H - diabetes mellitus tipo 2	3 g/8 semanas	No hay efectos significativos sobre los niveles de glucosa, parámetros antropométricos, inflamación o parámetros de estrés oxidativo	36
A -diabéticos	kg/30 días 200 mg/	Reducción de los niveles sanguíneos de glucosa y la actividad de enzimas intra y extra mitocondriales	38
H - pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD)	2 g/12 semanas	No hay un efecto significativo sobre la fibrosis hepática o aspartato aminotransferasa	39

catequina y gingerol, respectivamente, sobre la obesidad y comorbilidades.

CONCLUSIONES

Hay una fuerte evidencia científica de que los alimentos funcionales, que contienen compuestos bioactivos, ejercen efectos beneficiosos en el organismo, reduciendo el riesgo de enfermedades crónicas y promocionando la salud. Sin embargo, otros estudios no confirman estos efectos.

Por esta razón, los compuestos bioactivos en la dieta no pueden ser considerados la principal estrategia para combatir la creciente incidencia mundial de la obesidad y comorbilidades. Se necesitan más estudios para caracterizar mejor las acciones de estos compuestos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serra-Majem L, Bautista-Castaño I. Etiology of obesity: two "key issues" and other emerging factors. *Nutr Hosp*. 2013;5:32-43.
2. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-50.
3. Honorato AS, Bando E, Uchimura TT, Machinski Junior M. Anthropometric, lipid and glycemic profiles in adolescents of a philanthropic institution in the northwest of Paraná. *Bras Patol Med Lab*. 2010;46:7-15.
4. World Health Organization. 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
5. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. A natural solution for obesity: bioactives for the prevention and treatment of weight gain. A review. *Nutr Neurosci*. 2015;18(2):49-65.
6. Leiherer A, Mundlein A, Drexel H. Phytochemicals and their impact on adipose tissue inflammation and diabetes. *Vascul Pharmacol*. 2013;58(1-2):3-20.
7. Mopuri R, Islam MS. Medicinal plants and phytochemicals with anti-obesogenic potentials: A review. *Biomed Pharmacother*. 2017;89:1442-52.
8. Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol*. 2006;72(11):1439-52.
9. Diaz-Gerevini GT, Repossi G, Dain A, Tarres MC, Das UN, Eynard AR. Beneficial action of resveratrol: How and why? *Nutrition*. 2016;32(2):174-8.
10. Andres-Lacueva C, Macarulla MT, Rotches-Ribalta M *et al*. Distribution of resveratrol metabolites in liver, adipose tissue, and skeletal muscle in rats fed different doses of this polyphenol. *J Agric Food Chem*. 2012;60(19):4833-40.
11. Lima NGGP, Oliveira SF, Alves MAR. Evaluation of functional foods consumption of individuals with metabolic syndrome. *Rev Rede de Cuidados em Saúde*. 2015;9:1.
12. Zhang XH, Huang B, Choi SK, Seo JS. Anti-obesity effect of resveratrol-amplified grape skin extracts on 3T3-L1 adipocytes differentiation. *Nutr Res Pract*. 2012;6(4):286-93.
13. Di Renzo L, Marsella LT, Carraro A *et al*. Changes in LDL Oxidative Status and Oxidative and Inflammatory Gene Expression after Red Wine Intake in Healthy People: A Randomized Trial. *Mediators Inflamm*. Volume 2015, Article ID 317348, 13 pages.
14. Faghihzadeh F, Adibi P, Hekmatdoost A. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*. 2015;114(5):796-803.
15. Aguirre L, Portillo MP, Hijona E, Bujanda L. Effects of resveratrol and other polyphenols in hepatic steatosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7366-80.
16. Heeboll S, Kreuzfeldt M, Hamilton-Dutoit S *et al*. Placebo-controlled, randomised clinical trial: high-dose resveratrol treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 1(4):456-64.
17. Chachay VS, Macdonald GA, Martin JH *et al*. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):2092-103.
18. Van Der Made SM, Plat J, Mensink RP. Resveratrol does not influence metabolic risk markers related to cardiovascular health in overweight and slightly obese subjects: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118393.

19. Mendez-Del Villar M, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Pérez-Rubio KG, Lizárraga-Valdez R. Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(10):497-501.
20. Kjaer TN, Ornstrup MJ, Poulsen MM *et al*. No beneficial effects of resveratrol on the metabolic syndrome: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1642-51.
21. Latruffe N, Lançon A, Frazzi R *et al*. Exploring new ways of regulation by resveratrol involving miRNAs, with emphasis on inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1348(1):97-106.
22. Gracia A, Miranda J, Fernández-Quintela A *et al*. Involvement of miR-539-5p in the inhibition of de novo lipogenesis induced by resveratrol in white adipose tissue. *Food Funct*. 2016; (3):1680-8.
23. Abourashed EA, Roberson CL, Elsharkawy N. Content Variation of Catechin Markers, Total Phenolics and Caffeine in Green Tea Dietary Supplements. *J Diet Suppl*. 2016;13(2):171-84.
24. Chen YK, Cheung C, Reuhl KR *et al*. Effects of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate on newly developed high-fat/Western-style diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice. *J Agric Food*. 2011;59(21):11862-71.
25. Jiao H, Hu G, Gu D, Ni X. Having a promising efficacy on type II diabetes, it's definitely a green tea time. *Curr Med Chem*. 2015;22(1):70-9.
26. Sampath C, Rashid MR, Sang S, Ahmedna M. Green tea epigallocatechin 3-gallate alleviates hyperglycemia and reduces advanced glycation end products via nrf2 pathway in mice with high fat diet-induced obesity. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:73-81.
27. Suliburska J, Bogdanski P, Szulinska M, Stepien M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Effects of green tea supplementation on elements, total antioxidants, lipids, and glucose values in the serum of obese patients. *Biol Trace Elem Res*. 2012;149(3):315-22.
28. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *J Nutr Biochem*. 2011;22(1):1-7.
29. Dostal AM, Arikawa A, Espejo L, Kurzer MS. Long-Term Supplementation of Green Tea Extract Does Not Modify Adiposity or Bone Mineral Density in a Randomized Trial of Overweight and Obese Postmenopausal Women. *J Nutr*. 2016;146(2):256-64.
30. Yang CS, Zhang J, Zhang L, Huang J, Wang Y. Mechanisms of body weight reduction and metabolic syndrome alleviation by tea. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(1):160-74.
31. Huang J, Chen L, Xue B *et al*. Different Flavonoids Can Shape Unique Gut Microbiota Profile In Vitro. *J Food Sci*. 2016;81(9):H2273-9.
32. Chang L, Neu J. Early factors leading to later obesity: interactions of the microbiome, epigenome, and nutrition. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2015;45(5):134-42.
33. Axling U, Olsson C, Xu J *et al*. Green tea powder and *Lactobacillus plantarum* affect gut microbiota, lipid metabolism and inflammation in high-fat fed C57BL/6J mice. *Nutr Metab*. 2012;9(1):105.
34. Munir KM, Chandrasekaran S, Gao F, Quon MJ. Mechanisms for food polyphenols to ameliorate insulin resistance and endothelial dysfunction: therapeutic implications for diabetes and its cardiovascular complications. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;305(6):E679-86.
35. Ahmad RS, Butt MS, Sultan MT *et al*. Preventive role of green tea catechins from obesity and related disorders especially hypercholesterolemia and hyperglycemia. *J Transl Med*. 2015;13:79.
36. Mielgo-Ayuso J, Barrenechea L, Alcorta P, Larrarte E, Margareto J, Labayen I. Effects of dietary supplementation with epigallocatechin-3-gallate on weight loss, energy homeostasis, cardiometabolic risk factors and liver function in obese women: randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2014;111(7):1263-71.
37. Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. *J Exp Biol*. 2015; 218(1):59-70.
38. Freisling H, Arnold M, Soerjomataram I *et al*. Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe. *Br J Cancer*. 2017;116(11):1486-97.
39. Shanmugam MK, Kannaiyan R, Sethi G. Targeting cell signaling and apoptotic pathways by dietary agents: role in the prevention and treatment of cancer. *Nutr Cancer*. 2011;63(2):161-73.
40. Saldanha SN, Kala R, Tollefsbol TO. Molecular mechanisms for inhibition of colon cancer cells by combined epigenetic-modulating epigallocatechin gallate and sodium butyrate. *Exp Cell Res*. 2014;324(1):40-53.
41. AN K, Zhao D, Wang Z, Wu J, Xu Y, Xiao G. Comparison of different drying methods on Chinese ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): Changes in volatiles, chemical profile, antioxidant properties, and microstructure. *Food Chem*. 2016;1292-300.

42. Li Y, Hong Y, Han Y, Wang Y, Xia L. Chemical characterization and antioxidant activities comparison in fresh, dried, stir-frying and carbonized ginger. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2016;1011:223-32.
43. Semwal RB, Semwal DK, Combrinck S, Viljoen AM. Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. *Phytochemistry.* 2015;117:554-68.
44. Rastogi N, Gara RK, Trivedi R *et al.* (6)-Gingerol-induced myeloid leukemia cell death is initiated by reactive oxygen species and activation of miR-27b expression. *Free Radic Biol Med.* 2014;68:288-301.
45. Brahma Naidu P, Uddandrao VV, Ravindar Naik R *et al.* Ameliorative potential of gingerol: Promising modulation of inflammatory factors and lipid marker enzymes expressions in HFD induced obesity in rats. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;419:139-47.
46. Ebrahimzadeh Attari V, Ostadrahimi A, Asghari Jafarabadi M, Mehralizadeh S, Mahluji S. Changes of serum adipocytokines and body weight following *Zingiber officinale* supplementation in obese women: a RCT. *Eur J Nutr.* 2015;55(6):2129-36.
47. Beattie JH, Nicol F, Gordon MJ *et al.* Ginger phytochemicals mitigate the obesogenic effects of a high-fat diet in mice: a proteomic and biomarker network analysis. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55(2):203-13.
48. Azimi P, Ghiasvand R, Feizi A, Hariri M, Abbasi B. Effects of Cinnamon, Cardamom, Saffron, and Ginger Consumption on Markers of Glycemic Control, Lipid Profile, Oxidative Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes Patients. *Rev Diabet Stud.* 2014;11(3-4):258-66.
49. Ilkhanizadeh B, Shirpoor A, Khadem Ansari MH, Nemati S, Rasmi Y. Protective Effects of Ginger (*Zingiber officinale*) Extract against Diabetes-Induced Heart Abnormality in Rats. *Diabetes Metab J.* 2016;40(1):46-53.
50. Ramudu SK, Korivi M, Kesireddy N *et al.* Nephro-protective effects of a ginger extract on cytosolic and mitochondrial enzymes against streptozotocin (STZ)-induced diabetic complications in rats. *Chin J Physiol.* 2011;54(2):79-86.
51. Rahimlou M, Yari Z, Hekmatdoost A, Alavian SM, Keshavarz SA. Ginger Supplementation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Hepat Mon.* 2016;16(1):e34897.
52. Tzeng TF, Chang CJ, Liu I. M. 6-gingerol inhibits rosiglitazone-induced adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Phytother Res.* 2014;28(2):187-92.
53. Mahmoud RH, Elnour WA. Comparative evaluation of the efficacy of ginger and orlistat on obesity management, pancreatic lipase and liver peroxisomal catalase enzyme in male albino rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(1):75-83.
54. Tabibi H, Imani H, Atabak S, Najafi I, Hedayati M, Rahmani L. Effects of Ginger on Serum Lipids and Lipoproteins in Peritoneal Dialysis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Perit Dial Int.* 2016;36(2):140-5.