

VERSIÓN 25 – EDICIÓN JUNIO 2021
El contenido de este manual es actualizado continuamente.

MANUAL DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

CONFIDENCIAL



Solución del síndrome metabólico



SM/RH-1915

sanki mayor[®]
IN-VIVO INNOVATIONS LTD.

Kanaya Bldg 5F, 4-11-3 Hatchobori
Chuo-ku, Tokyo 104-0032 JAPAN.
www.sanki-mayor.com
development@sanki-mayor.com

ESTE ACUERDO se celebra entre Sanki Mayor y el destinatario. La parte receptora del presente desea obtener acceso a: **O|N|R®** Manual de Investigación Médica. En consideración de las promesas y convenios mutuos contenidos en este Acuerdo, y otra consideración buena y valiosa, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por la presente, las partes acuerdan lo siguiente:

- a) Invención, diseño, proceso, procedimiento, fórmula, mejora, tecnología o método; todos los conceptos, informes, datos, saber como, trabajos en progreso, diseños, herramientas de desarrollo, especificaciones, software, código fuente, código de objeto, diagramas de flujo, bases de datos, invenciones, información y secretos comerciales.

c) Notas, resúmenes, memorandos, dibujos, manuales, registros, extractos o información derivada de los mismos y todos los demás documentos o materiales.

Parte receptora _____

[illegible]

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 INFORMACIÓN GENERAL	6
1.2 COMPOSICIÓN	7
1.2.1 OLIVO	7
1.2.2 ROMERO	7
1.2.3 FRIJOL NEGRO	8
2. COMPUESTOS BIOACTIVOS	8
2.1 OLIVO	8
2.1.1 OLEUROPEÍNA	8
2.1.2 HIDROXITIRO SOL	9
2.2 ROMERO	10
2.2.1 ÁCIDO CARNÓ SICO Y CARNOSOL	10
2.2.2 ÁCIDO ROSMARINICO	10
2.3 FRIJOLES NEGROS	11
2.3.1 ANTOCIANINAS	11
2.3.2 CARBOHIDRATOS	12
2.3.3 FIBRA	12
3. MECANISMOS DE ACCIÓN	12
3.1 EFECTO EN LA SACIEDAD	12
3.1.1 PÉPTIDOS QUE CONTROLAN LA SACIEDAD	13
3.1.2 EFECTO O N R® SOBRE LA RESISTENCIA A LA LEPTINA	15
3.2 EQUILIBRIO DE GLUCOSA EN LA SANGRE	16
3.2.1 INHIBIDOR DEL ALFA-AMILASA	16
3.2.2 RESISTENCIA A LA INSULINA	17
3.2.3 DISMINUCIÓN DE HBA1C	19
3.3 DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL	19
3.4 EFECTO ANTIINFLAMATORIO	20
3.5 EFECTO ANTIOXIDANTE	21
3.6 ANTIGLICACIÓN	23
3.7 NEUROPROTECCIÓN	24
3.8 RELAJACIÓN	25
3.9 RITMO CIRCADIANO	25
4. ADS® (SISTEMA AVANZADO DE ENTREGA)	26
4.1 ENTREGA CONTROLADA DE COMPUESTOS BIOACTIVOS	26
4.2 LOCALIZACIÓN DE O N R® EN EL SISTEMA CELULAR	27
5. ENSAYOS CLÍNICOS	30
5.1 CAPACIDAD ANTIOXIDANTE	30
5.1.1 EFECTO DE O N R® SOBRE LAS ADIPOCINAS, EL HAMBRE Y LA SACIEDAD, EN HOMBRES Y MUJERES CON SOBREPESO	31

5.2 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.....	35
5.2.1 EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA EFICACIA DE O N R® EN LA PÉRDIDA DE PESO	35
5.2.2 EVALUAR LA EFICIENCIA DE O N R® PARA MEJORAR Y MANTENER LA PÉRDIDA DE PESO EN HUMANOS.....	41
5.3 COLESTEROL Y AZÚCAR EN LA SANGRE.....	47
5.3.1 EFICACIA DE OXI-280 EN LOS PARÁMETROS DE LÍPIDOS EN SANGRE	47
5.4 RESISTENCIA A LA INSULINA Y RESPUESTA GLUCÉMICA.....	56
5.4.1 EFECTOS DE O N R® SOBRE EL CONTROL DE PESO, LA RESPUESTA GLUCÉMICA Y COLESTEROL LDL/HDL.....	56
5.5 EFECTO ANTIINFLAMATORIO.....	62
5.5.1 EFECTOS DEL USO DIARIO DE OXI-288 SOBRE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA.....	62
5.6 PRESIÓN ARTERIAL.	65
5.6.1 EFECTO DEL USO DIARIO DE OXI-280 SOBRE LOS NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL.....	65
6. CONCLUSIÓN	70

ENSAYOS Y PRUEBAS CLÍNICAS

JAPAN FOOD RESEARCH LABORATORIES

52-1 Motoyoyogi-cho Shibuya-ku
Tokyo 151-0062 Japan
Fax: 03 3553 4320

TOKYO HOSPITAL

Tokyo Hospital – Nutrition & Health Dept
Tokyo, Japan
Gestionado por: Dr. Masato TANAKA – Dr. Hirata KANEMOTO – Dr. Asako FUJIWARA

INSTITUTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR

Universidad Miguel Hernández
03202 Elche (Alicante) Spain
Gestionado por: Dr. Vicente Micol

CERN - Centro de Educación e Investigación en Nutrición

Centre Hospitalier de Bretagne Sud
BP2233 56322 Lorient Cedex France
Gestionado por: Dr. Bernard Schmitt

1. INTRODUCCIÓN

Con alrededor de 315 millones de personas en todo el mundo, estimadas en la categoría de obesidad, el sobrepeso es ahora un importante desafío de salud pública en todo el mundo. Las causas principales del rápido aumento global de las tasas de sobrepeso radican en los profundos cambios ambientales y sociales que ahora afectan a grandes partes del mundo y crean sociedades en las que la actividad física es baja y la disponibilidad de alimentos ricos en grasas y con alto contenido energético ha aumentado.

El exceso de peso corporal está implicado como un factor de riesgo para muchas enfermedades de salud diferentes, incluida la diabetes, varios tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares y derrames cerebrales. Por lo tanto, se requieren métodos efectivos para la reducción de peso y para contrarrestar el síndrome metabólico.

1.1 INFORMACIÓN GENERAL

O|N|R® es un biocompuesto sinérgico que ha sido formulado para ayudar a perder peso al reducir la digestión de los carbohidratos de la dieta. Su fórmula combina bioactivos herbales de plantas mediterráneas comestibles (oliva y romero), conocidos como poderosos antioxidantes, y frijol negro que inhibe la digestión enzimática de los polisacáridos. El efecto positivo de O|N|R® en la pérdida de peso se debe a la acción sinérgica de estos tres ingredientes.

Los componentes antioxidantes del complejo de oliva (*Olea europaea*) y romero (*Rosmarinus officinalis*) proporcionan una capacidad antioxidante significativa para dar cuenta de la protección del tracto gastrointestinal contra el estrés oxidativo.

Los frijoles negros (*Phaseolus vulgaris*) contienen una familia de proteínas de defensa de la planta que incluye fitohemaglutininas (PHA), arcelina e inhibidores de la α -amilasa. Se afirma que los inhibidores del alfa-amilasa ayudan a reducir la absorción de carbohidratos en los humanos y a mantener o alcanzar un peso corporal normal que se considera beneficioso para la salud humana.

O|N|R® está formulado con ingredientes de origen 100% vegetal, cultivados en granjas con ambiente de baja contaminación y estricto control de calidad. La combinación entre los tres ingredientes bioactivos, mantiene la estabilidad y aumenta la eficacia de la fórmula. Además, O|N|R® utiliza la tecnología ADS® que ayuda a entregar los activos directamente al objetivo en el cuerpo: las mitocondrias de las células.

1.2 COMPOSICIÓN

La eficacia del producto en el efecto reivindicado, se centra en los ingredientes bioactivos de la fórmula:

Características del ingrediente alimenticio O|N|R®.

Ingredientes	Sustancias activas
Extracto de frijol negro	4000 unidades de actividad inhibidora de amilasa
Extracto de olivo	Oleuropeína Hidroxitirosol
Extracto de romero	Ácido carnósico Carnosol Ácido rosmarínico

1.2.1 OLIVO

El olivo (*Olea europaea*) es un árbol de hoja perenne con hojas de color verde grisáceo, nativo de la región mediterránea y cultivado durante más de 5.000 años, que ha dado su forma real al paisaje y la cultura de la región. La fruta, el aceite y las hojas son algunos de los componentes principales de la dieta mediterránea y la medicina popular, los ha utilizado durante miles de años.

Olea Europaea contiene muchos compuestos bioactivos, incluyendo ácido oleico, constituyentes fenólicos y escualeno. Varios informes demostraron que la aceituna posee propiedades antioxidantes, antihipertensivas, antiinflamatorias, hipoglucémicas e hipocolesterolémicas, pero también propiedades antimicrobianas contra algunos microorganismos como bacterias, hongos y micoplasma.

Estos beneficios potenciales para la salud de la aceituna están relacionados principalmente con polifenoles de bajo peso molecular como la oleuropeína, el hidroxitirosol y el tirosol.

1.2.2 ROMERO

El romero (*Rosmarinus officinalis*) pertenece a la familia Lamiaceae, también conocida como la familia de la menta, nativa del área mediterránea. *Rosmarinus officinalis* es un arbusto perenne, bien conocido por sus hojas con forma de aguja, color verde y blanco, con una fuerte fragancia aromática. El romero es una de las hierbas culinarias más utilizadas en la tierra, y es especialmente popular en la cocina mediterránea. Se utiliza para saborear carne, platos salados y ensaladas. El aceite esencial de romero y los extractos en polvo se usan en cosméticos y en algunas preparaciones farmacéuticas.

Los componentes más importantes del romero son el ácido cafeico y sus derivados, como el ácido rosmarínico, el ácido carnósico y el carnosol. También se considera una de las fuentes más importantes para la extracción de compuestos fenólicos con una fuerte actividad antioxidante.

Los extractos de romero tienen una capacidad antioxidante efectiva debido a sus grupos hidroxilo fenólicos, además poseen muchos otros efectos beneficiosos como actividades antimicrobianas, antivirales, antiinflamatorias y anticancerígenas, son un agente preventivo de quimioterapia efectiva.

1.2.3 FRIJOL NEGRO

Los frijoles negros (*Phaseolus vulgaris*) son bien conocidos por ser una excelente fuente de fibra que ayuda a reducir el colesterol LDL y estabilizar los niveles de azúcar en la sangre. La fibra soluble ayuda a prevenir el aumento rápido de los niveles de azúcar en la sangre después de las comidas para las personas que tienen resistencia a la insulina e hipoglucemia. La fibra soluble de los frijoles negros también previene el estreñimiento y aumenta el volumen de las heces.

Los frijoles negros contienen polifenoles que funcionan como antioxidantes en el torrente sanguíneo y evitan que los radicales libres oxiden el colesterol. El alto número de antioxidantes ayudan a disminuir el daño celular y reparar las células dañadas, así como a desarrollar resistencia al aumentar los niveles de inmunidad. Los polifenoles resultaron beneficiosos para aquellos con quejas de colesterol elevado, actúan como antioxidantes en el torrente sanguíneo, evitando que los radicales libres oxiden el colesterol. Además de proporcionar carbohidratos complejos de combustión lenta, los frijoles negros pueden aumentar su energía al ayudar a reponer sus reservas de hierro.

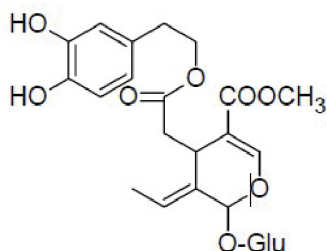
2. COMPUESTOS BIOACTIVOS

2.1 OLIVO

La aceituna (*Olea europaea*) contiene varios compuestos potencialmente bioactivos que pueden tener varias propiedades beneficiosas para la salud. Sin embargo, dos de los componentes principales de la aceituna, que se consideran responsables de gran parte de sus efectos beneficiosos, son la oleuropeína y el hidroxitirosol. Los estudios han demostrado que estos componentes ejercen una gama de propiedades antioxidantes, antihipertensivas, antiaterogénicas, antiinflamatorias, hipoglucemiantes e hipocolesterolémicas.

2.1.1 OLEUROPEÍNA

La oleuropeína es el principal componente fenólico del olivo (*Olea europaea*) y está presente en las diferentes partes del olivo: frutos, hojas y corteza. Es el polifenol más abundante y el éster del ácido elenoico con 3,4'-dihidroxifeniletanol (hidroxitirosol). Este metabolito secundario es responsable del característico sabor amargo y picante del aceite de oliva.



Estructura química oleuropeína

Fórmula molecular: C₂₅H₃₂O₁₃

Peso molecular: 540.51 g/mol

Número de registro CAS: 32619-42-4.

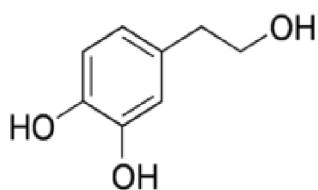
Oleuropeína es representada por la estructura química de la izquierda.

La oleuropeína tiene poderosos efectos antibacterianos y antivirales. Ha demostrado ser útil en casos de infecciones por hongos y levaduras, herpes, fatiga crónica, alergias, psoriasis y muchos otros patógenos. Además, se ha demostrado que reduce el azúcar en la sangre, normaliza las arritmias, inhibe la oxidación de LDL (el colesterol malo) y relaja las paredes arteriales, lo que ayuda a reducir la presión arterial. Otros beneficios son que aumenta la energía y ayuda a aumentar la respuesta inmune del cuerpo.

2.1.2 HIDROXITIROSOL

El hidroxitirosol (3, 4-dihidroxifeniletanol; DOPET) es un fitoquímico con propiedades antioxidantes presentes de forma natural en las aceitunas, éste y otros compuestos fenólicos como la oleuropeína, son responsables su sabor amargo.

El hidroxitirosol es un metabolito obtenido de la hidrólisis de oleuropeína. Se incorpora en el aglicón de la oleuropeína y se cree que se libera de este glucósido debido a la acción de la esterasa celular o la catálisis ácida.



Estructura química hidroxitirosol

Fórmula molecular: C₈H₁₀O₃

Peso molecular: 154.16 g/mol

Número de registro CAS: 10597-60-1

Hidroxitirosol es representada por la estructura química de la izquierda.

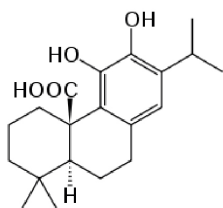
El hidroxitirosol tiene una serie de beneficios para la salud en los humanos, que son la lucha contra los radicales libres dañinos gracias a su acción como potente inhibidor de la oxidación inducida por metales de la lipoproteína de baja densidad. La oxidación independiente del metal, también es significativamente retardada por hidroxitirosol. Las actividades antioxidantes del hidroxitirosol son más eficaces que BHT o vitamina E, actúa reduciendo el riesgo de cáncer y diabetes, y ralentiza el proceso de envejecimiento. Además actúa como antibacteriano y puede fortalecer el sistema inmunológico.

El perfil de seguridad de hidroxitirosol parece ser excelente: no se han demostrado efectos adversos, incluso a dosis muy altas.

2.2 ROMERO

2.2.1 ÁCIDO CARNÓSICO Y CARNOSOL

Los extractos de romero contienen varios compuestos que han demostrado presentar funciones antioxidantes.



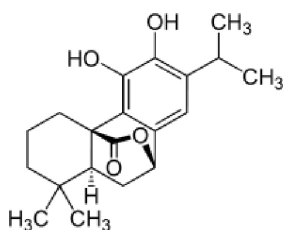
Estructura química ácido carnósico

Fórmula molecular: C₂₀H₂₈O₄

Peso molecular: 332.42 g/mol

Número de registro CAS: 3650-09-7

Ácido carnósico es representado por la estructura química de la izquierda.



Estructura química carnosol

Fórmula molecular: C₂₀H₂₆O₄

Peso molecular: 330.42 g/mol

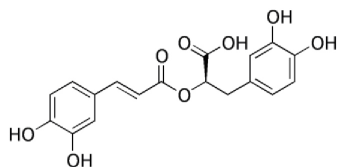
Número de registro CAS: 5957-80-2

Carnosol es representado por la estructura química de la izquierda.

Estos compuestos pertenecen principalmente a las clases de ácidos fenólicos, flavonoides, diterpenoides y triterpenos. Los principales componentes antioxidantes de los extractos son los diterpenos fenólicos, carnosol y ácido carnósico.

2.2.2 ÁCIDO ROSMARINICO

El ácido rosmarínico es un ácido carboxílico antioxidante fenol natural y un compuesto fundamental de *Rosmarinus officinalis*. Químicamente, el ácido rosmarínico es un éster de ácido cafeico con ácido 3,4 dihidroxifenil láctico.



Estructura química ácido rosmarínico

Fórmula molecular: C₁₈H₁₆O₈

Peso molecular: 360.31 g/mol

Número de registro CAS: 20283-92-5

Ácido rosmarínico es representada por la estructura química de la izquierda.

La biosíntesis del ácido rosmarínico comienza con los aminoácidos l-fenilalanina y l-tirosina. Las ocho enzimas involucradas en la biosíntesis son conocidas y caracterizadas, así mismo, se han aislado los ADNc de varios de los genes involucrados.

El ácido rosmarínico tiene una serie de actividades biológicas interesantes: antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes. Las propiedades antiinflamatorias del ácido rosmarínico se basan en la inhibición de la lipoxigenasa y las ciclooxigenasas, y en la interferencia de éste con la expresión de citocinas inflamatorias. El ácido rosmarínico también tiene propiedades antioxidantes y puede actuar como eliminador de radicales libres en los sistemas biológicos

2.3 FRIJOLES NEGROS

Los frijoles negros contienen compuestos polifenólicos: flavonoides como los glucósidos de flavonol, antocianinas y taninos condensados (proantocianidinas), que exhiben propiedades antioxidantes naturales.

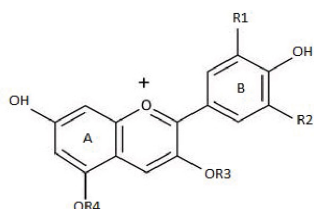
Eso es útil para las personas con colesterol elevado porque actúan como antioxidantes en el torrente sanguíneo, evitando que el colesterol se oxide por los radicales libres. Está demostrado que los compuestos fitoquímicos fenólicos inhiben la formación de radicales libres, minimizando así el deterioro de biomoléculas significativas en el cuerpo humano.

Los factores que influyen en los niveles de fenoles totales en el frijol, incluyen el genotipo, el ambiente, la madurez en la cosecha, así como el tamaño, el peso y la edad de la semilla.

El frijol negro contiene una mayor concentración de fenólicos que los frijoles con capas de semillas de colores claros, como el frijol blanco. El contenido fenólico, en una extracción a 150°C de temperatura y etanol como solvente, fue de 3.04 ± 0.05 mg / g de frijol negro mientras que en las mismas condiciones fue de 1.81 ± 0.01 mg / g de frijol para especie navi.

2.3.1 ANTOCIANINAS

Las antocianinas son flavonoides, un tipo de compuestos bioactivos de polifenoles. Es un pigmento natural responsable de la coloración roja, morada y azul en las plantas y el grupo más grande e importante de pigmentos solubles polares en la naturaleza.



Antocianinas

En el extracto de frijol negro hay tres flavonoides antocianinas en gran cantidad: delfinidina, petunidina y malvidina, pero también cianuro, peonidina y pelargonidina.

Estas antocianinas son las principales responsables del rico color negro que vemos en la superficie del frijol. Ácidos que incluyen ácido ferúlico, sinapico y clorogénico, así como numerosos triterpenoides.

Los flavonoides extraídos de los frijoles, principalmente antocianinas y proantocianidinas, han mostrado actividades antioxidantes y antimutagénicas. Recientemente, se identificó que los frijoles rojos tienen una de las capacidades antioxidantes más altas (según lo medido en el ensayo ORAC) entre más de 100 frutas y verduras dietéticas comunes examinadas.

2.3.2 CARBOHIDRATOS

Los frijoles secos son aproximadamente 70% de carbohidratos. El almidón (43/45%), los polisacáridos o la fibra sin almidón (18/20%), los α -galactósidos (almidón, verbascosa y rafinosa; 3/5%) y la sacarosa (3/5%) son los principales tipos de carbohidratos.

Los carbohidratos constituyen la fracción principal de los frijoles, que representan del 55 al 65% de la materia seca. De estos, los polisacáridos con almidón y sin almidón (fibra dietética) son los componentes principales, con cantidades más pequeñas pero significativas de mono, di y oligosacáridos. Estas leguminosas contienen SDC y una alta proporción de NDC que podrían fermentarse en el intestino grueso. El NDC que llega al colon incluye principalmente almidón resistente, fibra dietética soluble e insoluble y oligosacáridos no digeribles.

2.3.3 FIBRA

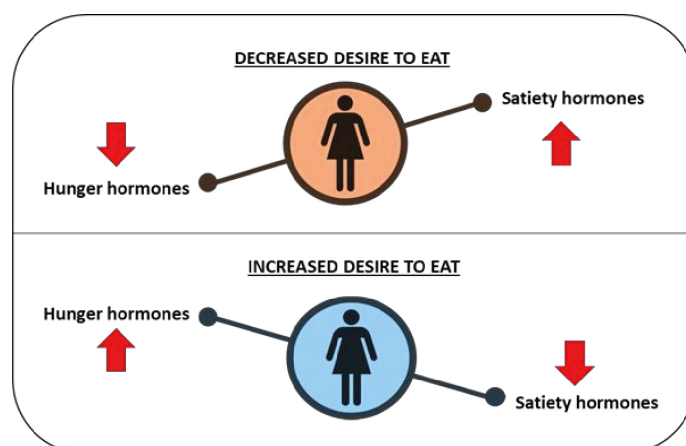
Los frijoles negros son ricos en fibra dietética, esto significa que la glucosa en la sangre (azúcar en la sangre) no aumenta tanto después de comer frijoles como cuando se compara con el pan blanco.

La fibra soluble absorbe agua en el estómago formando un gel que ralentiza el metabolismo de los carbohidratos del frijol, su presencia es el factor principal en el poder reductor del colesterol de los frijoles. La fibra no se absorbe, ya que cuando sale del cuerpo en las heces, lleva consigo los ácidos biliares, lo que da como resultado que el cuerpo pueda terminar con menos colesterol.

3. MECANISMOS DE ACCIÓN

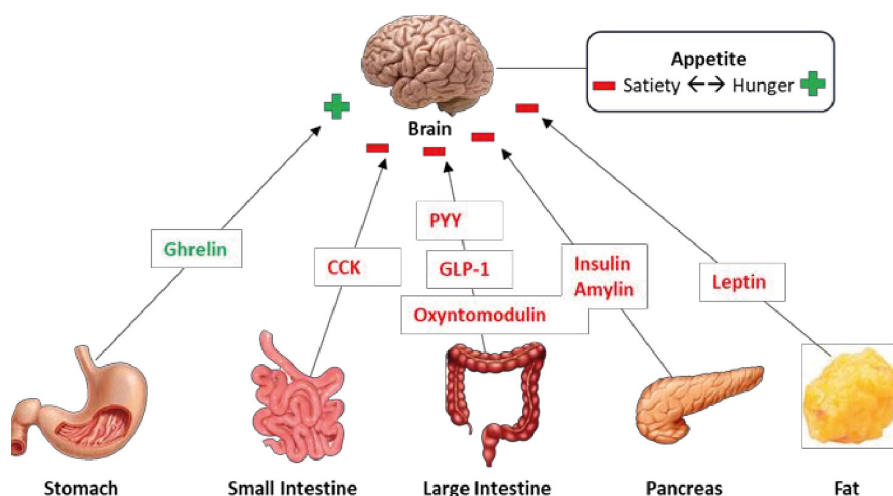
3.1 EFECTO EN LA SACIEDAD

La saciedad es el estado fisiológico al final de una comida cuando la "plenitud" inhibe una mayor ingesta, termina cuando las señales de procesamiento disminuyen y el hambre inicia el siguiente período de alimentación. Los procesos sensoriales y cognitivos guían la anticipación de las comidas con una recompensa y placer anticipados que ayudan a definir la calidad y cantidad general de ésta.



El estómago y los intestinos proporcionan información posterior a la ingestión a través de las señales físicas de estiramiento/distensión, así como la carga osmótica, proporcionando retroalimentación relacionada con la cantidad de comida. La saciedad a medio plazo está controlada metabólicamente por las hormonas peptídicas intestinales, que incluyen GLP-1, colecistoquinina (CCK) y PYY, que se liberan a medida que la digesta pasa a través del tracto gastrointestinal y tienen funciones de procesamiento de comidas además de sus efectos inhibitorios en la ingesta de alimentos. La fase post-absorción es cuando la saciedad a largo plazo está controlada por las concentraciones de insulina, glucosa y aminoácidos en la sangre y la oxidación de nutrientes en el hígado.

3.1.1 PÉPTIDOS QUE CONTROLAN LA SACIEDAD



COLESCISTOQUININA (CCK)

La colecistoquinina (CCK) es un péptido que se encuentra en el intestino. CCK inhibe la ingesta de alimentos, estimula la secreción pancreática, la contracción de la vesícula biliar, la motilidad intestinal y la inhibición de la movilidad gástrica. La vida media de CCK es de solo 1-2 minutos, por lo tanto, no es eficaz para reducir el tamaño de la comida si se administra más de 15 minutos antes. CCK se sintetiza en todo el tracto gastrointestinal, principalmente en el duodeno y el yeyuno. CCK se libera rápidamente a nivel local y en la circulación en respuesta a nutrientes en el intestino, especialmente grasas y proteínas, con un aumento gradual en los niveles durante 10-30 minutos después del inicio de la comida, permaneciendo elevado hasta por 5 horas.

PÉPTIDO SIMILAR A GLUCAGÓN (GLP-1)

El péptido similar al glucagón (GLP) -1 se escinde del proglucagón y se libera de las células L del intestino en respuesta a las comidas. GLP-1 disminuye la ingesta de alimentos en roedores cuando se inyectan en el cerebro o periféricamente. GLP-1 se dirige al área postrema, NTS y núcleo hipotalámico paraventricular. GLP-1 tiene un fuerte efecto incretina sobre la secreción de insulina, por lo tanto, la exenatida mimética GLP-1 se usa como agente antidiabético.

La oxintomodulina también se deriva del proglucagón y es secretada conjuntamente con GLP-1 por las células L intestinales después de la ingestión de nutrientes. La oxintomodulina induce saciedad, aumenta el gasto de energía y disminuye el peso.

PÉPTIDO YY (PYY) 3-36

Péptido YY (PYY) 3–36 es la principal forma circulante de PYY. PYY3–36 se co-secreta con GLP-1 y oxintomodulina. En los primeros estudios, se informó que PYY3–36 disminuía la ingesta de alimentos al inhibir las neuronas NPY / AGRP en el núcleo arqueado hipotalámico a través de los receptores NPY-Y2.

GRELINA

La grelina es un péptido de 28 aminoácidos sintetizado, principalmente, en el estómago. Este péptido bioactivo tiene un grupo lateral de octanoilo unido a O en el tercer residuo de serina. Esta modificación es necesaria para los efectos de la grelina en la alimentación. Los niveles de grelina aumentan durante la privación de alimentos en animales y antes de las comidas en humanos, y pueden servir como una señal crítica para inducir hambre durante el ayuno. La administración periférica o directa de ésta en el cerebro estimula la alimentación. Se cree que el sitio de acción de la grelina en la alimentación es el hipotálamo, donde el receptor secretagogo de la hormona del crecimiento, que media la acción celular de ésta, se encuentra en los núcleos ventromediales y arqueados, en particular las neuronas que coexpresan NPY y AGRP. Además de estimular la ingesta de alimentos y promover el aumento de peso, la grelina se ha implicado en el metabolismo de la glucosa. La eliminación de este péptido en ratones aumentó el nivel de insulina basal, mejoró su secreción estimulada por glucosa y aumentó la sensibilidad periférica a la insulina.

3.1.2 EFECTO O|N|R® SOBRE LA RESISTENCIA A LA LEPTINA

La leptina es una hormona que controla la saciedad y es producida por las células grasas, envía un mensaje al cerebro diciéndole que las células grasas están llenas e induce una sensación de saciedad.

GOOD	LOW LEPTIN	LEPTIN RESISTANCE
Normal level of leptin	Low level of leptin	CRP binded leptin
- No fat storage - Satiety feeling - Healthy metabolism	- Slowed metabolism - Leptin/ghrelin imbalance: increased appetite	- Increased appetite - Increased storage of fat - Caused by inflammation

La leptina interactúa físicamente con la proteína C reactiva (PCR), lo que resulta en resistencia a la leptina. La leptina modula los niveles de expresión de CRP a lo largo de su acción sobre otras moléculas proinflamatorias, como la IL-6, y promueve directamente su producción hepática y vascular.

La PCR es capaz de regular la biodisponibilidad circulatoria de la leptina y esta interacción deteriora la capacidad de la leptina para unir su receptor y activar la señalización intracelular. La PCR elevada en sujetos obesos empeora su resistencia y conduce a enfermedades cardiovasculares y disfunción endotelial.

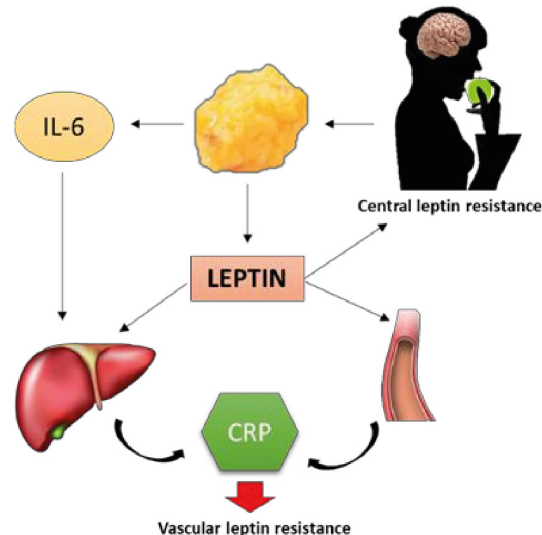
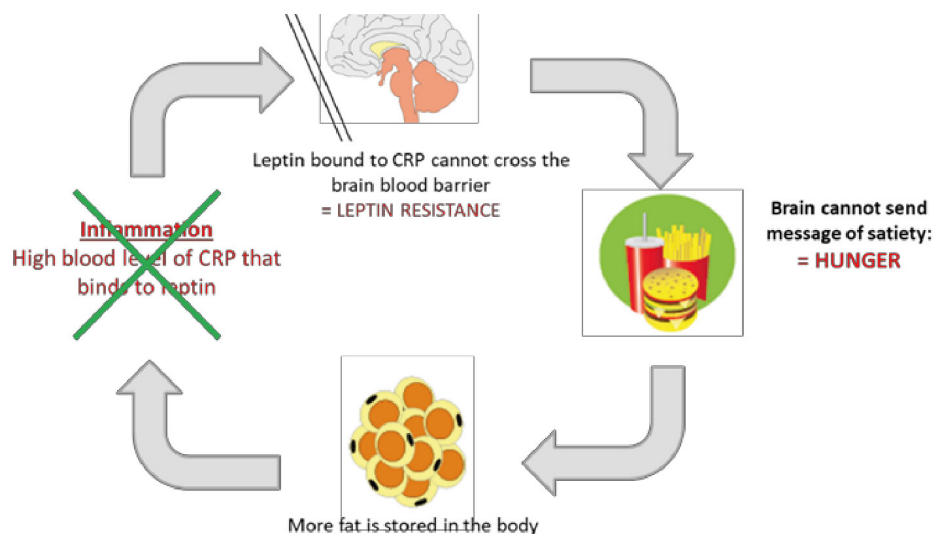


Figura: La leptina es producida por el tejido adiposo y los adipocitos también son una fuente importante de citocinas inflamatorias circulantes, como la IL-6, que a su vez promueven la síntesis de PCR. La leptina misma también puede estimular directamente la síntesis de PCR del hígado y de la vasculatura.

O|N|R® contiene polifenoles de oliva que han demostrado efectos antiinflamatorios al reducir significativamente los niveles séricos de PCR y los marcadores hematológicos de inflamación. Los estudios en animales mostraron que la administración oral de polifenoles del té verde disminuyó significativamente la PCR y el TNF-a en comparación con el grupo no suplementado.



La citocina proinflamatoria interleucina-6 (IL-6) regula la síntesis de PCR en los hepatocitos. Los informes mostraron que los polifenoles de oliva redujeron significativamente la expresión de PCR inducida por IL-6 de una manera dependiente de la dosis. Los polifenoles de oliva suprimieron la IL-6 induciendo la fosforilación de la vía de señalización de STAT3.

Los polifenoles de oliva en O|N|R® bloquean la expresión de PCR inducida por IL-6 a través de la vía de señalización STAT3 y estimula los niveles de adiponectina. Estos informes demuestran los beneficios del tratamiento O|N|R® para revertir la inflamación inducida por la dieta alta en grasas y las anomalías de glucosa y lípidos asociadas con el síndrome metabólico.

Efectos de O|N|R® sobre la resistencia a la leptina:

- Reduce la resistencia a la leptina
- Aumenta la saciedad
- Reduce el almacenamiento de grasa
- Mejora el metabolismo
- Antiinflamatorio

3.2 EQUILIBRIO DE GLUCOSA EN LA SANGRE

3.2.1 INHIBIDOR DEL ALFA-AMILASA

Antes de cruzar la pared intestinal, todos los carbohidratos complejos (almidones) deben hidrolizarse a sus unidades de monosacáridos, en la mayoría de los casos glucosa.

Existen varias enzimas involucradas en este proceso: la α -amilasa, presente en la saliva y el jugo pancreático, que convierte los carbohidratos complejos en oligosacáridos; y otras enzimas como la maltasa y lactasa.

Creemos que el mecanismo detrás de la pérdida de peso se basa en la actividad inhibidora de la α -amilasa del extracto de *Phaseolus vulgaris*. Se ha demostrado in vitro que inhibe la actividad de la α -amilasa y puede ayudar a promover la pérdida de peso al interferir con la digestión de los carbohidratos complejos a azúcares simples y absorbibles, lo que puede reducir las calorías derivadas de éstos.

Los frijoles negros tienen tres isoformas de inhibidor de α -amilasa: isoforma 1 (α -AI1), isoforma 2 (α -AI2) e inhibidor de α -amilasa como (α -AIL).

La isoforma α -AI1 con actividad anti-amilasa en humanos se encuentra en la mayoría de los frijoles comunes. En la planta de frijol, α -AI1 solo se encuentra en las semillas y se concentra en el eje. Actúa como un bloqueador de almidón, aumentando la resistencia del almidón a la digestión y una mayor actividad de las bacterias colorrectales.

3.2.2 RESISTENCIA A LA INSULINA

La insulina es una hormona central para regular el metabolismo de carbohidratos y grasas en el cuerpo. La insulina hace que las células del hígado, los músculos y el tejido adiposo absorban la glucosa de la sangre y la almacenen como glucógeno.

La insulina detiene el uso de grasa como fuente de energía al inhibir la liberación de glucagón. Con la excepción del trastorno metabólico, diabetes mellitus y síndrome metabólico, la insulina se administra dentro del cuerpo en una proporción constante para eliminar el exceso de glucosa de la sangre, de lo contrario sería tóxico. Cuando los niveles de glucosa en la sangre caen por debajo de cierto nivel, el cuerpo comienza a usar el azúcar almacenado como fuente de energía a través de la glucogenólisis, que descompone el glucógeno almacenado en el hígado y los músculos en glucosa, que luego puede utilizarse como fuente de energía. Como su nivel es un mecanismo central de control metabólico, su estado también se utiliza como señal de control para otros sistemas del cuerpo (como la absorción de aminoácidos).

Los datos epidemiológicos han demostrado consistentemente una relación positiva entre el aumento del tamaño corporal (obesidad) y la neoplasia maligna colorrectal. La resistencia a la insulina inducida por la obesidad, conduce a niveles elevados en plasma, glucosa y ácidos grasos. La exposición de los colonocitos a concentraciones elevadas de insulina puede inducir un efecto mitogénico dentro de estas células, produciendo hiperproliferación; mientras que la exposición a glucosa y ácidos grasos puede inducir perturbaciones metabólicas, alteraciones en las vías de señalización celular y estrés oxidativo.

La evidencia epidemiológica también sugiere que el consumo a largo plazo de dietas con alto índice glucémico/carga puede aumentar el riesgo de desarrollar NIDDM (diabetes mellitus no insulino dependiente). Seis estudios prospectivos han informado sobre la relación de GI o GL con el riesgo de NIDDM.

Solo dos estudios evaluaron la ingesta dietética entre diferentes categorías de alimentos e incluyeron un análisis de frijoles. Colectivamente, estos estudios indican un papel protector para las dietas de bajo índice glucémico en riesgo de NIDDM incidente.

La desaceleración de la rápida absorción de carbohidratos influiría favorablemente en el sistema de insulina, lo que a su vez podría conducir a una menor acumulación de grasa. Anteriormente, hemos demostrado en un modelo de rata la capacidad de los llamados "bloqueadores de carbohidratos" para prevenir la absorción temprana de almidón de arroz sacarosa y, por lo tanto, prevenir la resistencia a la insulina.

Los frijoles negros contienen carbohidratos de digestión lenta y una alta proporción de carbohidratos no digeridos que podrían fermentarse en el intestino grueso. Los carbohidratos no digeridos (NDC) que llegan al colon, incluyen principalmente almidón resistente, fibra dietética soluble e insoluble y oligosacáridos no digeribles.

Los carbohidratos no digeridos están asociados con una respuesta glucémica baja, niveles bajos de colesterol en suero y una disminución de los factores de riesgo de cáncer de colon. Los efectos fisiológicos del NDC de los frijoles comunes pueden estar relacionados con los productos finales de la fermentación colónica, los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) como los ácidos acéticos, propiónicos y butíricos, y el contenido y la distribución del SCFA, dependen de la microflora y el sustrato de carbohidratos en el tracto intestinal.

Los factores dietéticos que promueven el exceso de glucosa en la sangre (hiperglucemia), el exceso de insulina en la sangre (hiperinsulinemia) y el exceso de grasa corporal, también promueven el desarrollo de varias enfermedades crónicas, como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cáncer en varios sitios del cuerpo. La hiperglucemia, la hiperinsulinemia y el exceso de grasa corporal son simplemente marcadores de un entorno de cambios (hormonas, factores de crecimiento, productos inflamatorios y estrés oxidativo) que contribuyen al desarrollo de enfermedades crónicas.

La medida en que diferentes alimentos o comidas aumentan la glucosa en la sangre depende del índice glucémico de los alimentos consumidos y la cantidad de carbohidratos. El IG de un alimento es una relación de cuánto aumenta la glucosa en sangre después de consumir una cantidad de carbohidratos disponibles en comparación con un estándar. La carga glucémica se calcula multiplicando el índice glucémico de un alimento por la cantidad de carbohidratos disponibles consumidos. La carga glucémica de una comida se calcula sumando las cargas glucémicas de todos los alimentos consumidos. Lo siguiente discutirá cómo la cantidad y el tipo de carbohidratos impactan la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, el peso corporal y el desarrollo de enfermedades crónicas.

La capacidad de los carbohidratos de bajo IG, para disminuir el riesgo de NIDDM, puede estar relacionada con bajas excursiones postprandiales en glucosa e insulina, junto con mejoras en la sensibilidad a la insulina. Se sabe que los alimentos con alto índice glucémico causan elevaciones rápidas de la glucosa en sangre y la insulina después de una comida. El consumo crónico de dietas de alto índice glucémico puede conducir a una baja regulación o desensibilización de los receptores de insulina y a su resistencia.

El cuerpo inicialmente se ajusta a una glucosa circulante más alta al aumentar la secreción de insulina del páncreas. Sin embargo, en individuos susceptibles con el tiempo, la resistencia a la insulina combinada con el agotamiento de las células, eventualmente conducirá a diabetes tipo 2.

3.2.3 DISMINUCIÓN DE HbA1c

La glucosa en la sangre se adhiere a la hemoglobina en los glóbulos rojos, produciendo hemoglobina glicosilada, llamada hemoglobina A1c o HbA1c. Cuanta más glucosa haya en la sangre, más HbA1c estará presente, por lo que el nivel reportado será más alto. La HbA1c da una medida de cuál ha sido su nivel promedio de glucosa en la sangre en los 2-3 meses anteriores.

La glucosa en la sangre se adhiere a la hemoglobina en los glóbulos rojos, produciendo hemoglobina glicosilada, llamada hemoglobina A1c o HbA1c. Cuanta más glucosa haya en la sangre, más HbA1c estará presente, por lo que el nivel reportado será más alto. La HbA1c da una medida de cuál ha sido su nivel promedio de glucosa en la sangre en los 2-3 meses anteriores.

Normalmente, alrededor del 5% de nuestros glóbulos rojos están glicosilados. Si tiene más del 6.5%, es diabético. El ayuno no lo afecta, y dado que nuestros glóbulos rojos viven entre 90 y 120 días, refleja un promedio durante ese tiempo.

En un ejemplo de propiedades hipoglucemiantes de la aceituna, en un ensayo clínico aleatorizado reciente, los sujetos tratados con extracto de aceituna exhibieron niveles significativamente más bajos de HbA1c y de insulina en plasma en ayunas. Los autores concluyeron que el extracto de oliva puede representar una terapia complementaria eficaz que normaliza la homeostasis de la glucosa en personas con diabetes. Para agregar a esto, el extracto de oliva ha demostrado atenuar el dolor asociado con la neuropatía diabética.

3.3 DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

En un ejemplo de las propiedades antihipertensivas del extracto de oliva, se demostró que es igualmente efectivo para reducir la presión arterial sistólica y diastólica en sujetos con hipertensión en etapa 1 como Captopril, un tratamiento convencional para la hipertensión. Además de esto, en un estudio de 40 gemelos monocigóticos hipertensivos límite, el gemelo que recibió la dosis más alta de extracto de oliva (es decir, 1000 mg frente a 500 mg) mostró una disminución significativa en la presión arterial y el colesterol después de 8 semanas. Por último, un estudio, anterior en Francia, encontró que la administración de extracto de oliva a 30 pacientes con hipertensión esencial durante 3 meses resultó en una caída significativa de la presión arterial.

Una serie de estudios también ha proporcionado una buena evidencia de que la suplementación con extracto de oliva puede ayudar a reducir el daño de la piel y el riesgo de melanoma asociado con la exposición a la radiación ultravioleta B. Otros estudios han sugerido que el extracto de oliva tiene propiedades analgésicas y puede ser útil en el tratamiento y/o manejo de afecciones dolorosas. Así mismo, otros estudios han sugerido que el extracto de oliva puede ser efectivo para mejorar la curación de las lesiones cartilaginosas y ralentizar/reducir la patogénesis de las enfermedades degenerativas de las articulaciones en humanos.

3.4 EFECTO ANTIINFLAMATORIO

Las citocinas proinflamatorias, las prostaglandinas y el NO, producido por los macrófagos activados, desempeñan papeles críticos en las enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, la inhibición de las citocinas proinflamatorias o las expresiones iNOS y COX-2 en las células inflamatorias, ofrece una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento de la inflamación.

Efecto de inhibición de hidroxitirosol en COX-2 e iNOS

Se descubrió que el hidroxitirosol inhibe las expresiones COX-2 e iNOS en las células THP-1 y probablemente actúa a nivel transcripcional, como lo demuestran las reducciones dependientes de la dosis en sus niveles de ARNm. La inhibición de las expresiones estimuladas por LPS de estas moléculas en las células THP-1 por hidroxitirosol no se debió a la citotoxicidad de hidroxitirosol, según lo evaluado por el ensayo MTT (datos no mostrados) y la expresión del gen de limpieza, β -actina.

TNF- α es la citocina primaria inducida en las células THP-1 inducidas por LPS y la citocina responsable de la perpetuación de la respuesta inflamatoria en los monocitos. Por lo tanto, los medicamentos que inhiben la producción de TNF- α pueden desempeñar un papel importante en el control de la inflamación. Los estudios han indicado que otras citocinas simples y con inhibición de polifenoles producen TNF- α en células estimuladas con LPS. En este estudio, hidroxitirosol mostró un efecto inhibitorio sobre la expresión de TNF- α en las mismas células inducidas por LPS. Este hallazgo respalda además que la HT posee una potente actividad antiinflamatoria.

En conclusión, HT posee una potente actividad antiinflamatoria ya que impidió la formación de citocinas, la generación de NO y la expresión de iNOS y COX-2 en células THP-1 tratadas con LPS. Visioli et al. demostró que la oleuropeína aumenta la producción de óxido nítrico (NO) en macrófagos desafiados con lipopolisacárido mediante la inducción de la forma inducible de la enzima óxido nítrico sintasa, aumentando así la actividad funcional de estas células inmunocompetentes. Es bien sabido que la oleuropeína provoca efectos antiinflamatorios al inhibir la actividad de la lipoxigenasa y la producción de leucotrieno B4.

Efecto de activación de ácido carnósico y carnosol del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma

El ácido carnósico y el carnosol son diterpenos fenólicos presentes en varias hierbas labiadas como *Rosmarinus officinalis* (Romero). Los extractos de estas plantas también exhiben propiedades antiinflamatorias. Recientemente, los científicos descubrieron que el ácido carnósico y el carnosol activan el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas, lo que implica un potencial antiinflamatorio en el nivel de regulación génica. Además, se encontró que el ácido carnósico y el carnosol inhiben la formación de leucotrienos proinflamatorios en PMNL intacto, así como la 5-lipoxigenasa recombinante purificada. Ambos antagonizan potentemente la movilización intracelular de Ca (2+) inducida por un estímulo quimiotáctico. El ácido carnósico y el carnosol atenúan la formación de especies reactivas de oxígeno y la secreción de elastasa leucocitaria humana.

Juntos, estos hallazgos proporcionan una base farmacológica para las propiedades antiinflamatorias informadas para los extractos que contienen CS y CA: inhibición de la 5-lipoxigenasa humana y supresión de las respuestas proinflamatorias de los leucocitos polimorfonucleares humanos estimulados.

Quimioprevención de antocianinas de enfermedades inflamatorias

Las investigaciones epidemiológicas y los experimentos con animales indican que las antocianinas pueden contribuir a las actividades quimiopreventivas de diversas enfermedades inflamatorias crónicas. Se demostró que los extractos ricos en antocianinas poseen un amplio espectro de propiedades biológicas que incluyen antioxidantes, cardioprotectores, neuroprotectores, antiinflamatorios y anticancerígenos.

En un estudio en animales, se informó que la cianidina reduce los niveles de PGE2 en los tejidos de las patas y los niveles de TNF- α en suero en la artritis inducida por adyuvantes. El daño y la apoptosis de las células endoteliales vasculares se observan con frecuencia en placas ateromatosas y contribuyen a la patología de la aterosclerosis. Se ha demostrado que la cianidina inhibe la apoptosis de las células endoteliales inducidas por TNF- α , la expresión elevada de eNOS y tioredoxina puede mejorar la función de las células endoteliales vasculares y la vasculopatía. VEGF es conocido como un importante factor pro-angiogénico y pro-aterosclerótico.

Tanto la cianidina como la delfinidina, otras antocianinas principales presentes en frutas y verduras pigmentadas, inhiben la expresión de VEGF inducida por PDGF a través de la regulación descendente de las señales de MAPK y JNK en las células del músculo liso vascular. La delfinidina también muestra efectos protectores contra la enfermedad cardiovascular. Se sugiere que la proliferación de células endoteliales vasculares es importante en la patogénesis de la aterosclerosis.

El tratamiento con delfinidina inhibe la proliferación de células endoteliales aórticas bovinas inducidas por VEGF y suero mediante la modulación de ERK, dando como resultado la detención del ciclo celular.

La delfinidina aumenta la expresión de eNOS al mediar la ruta de la MAP quinasa, evitando así la apoptosis de las células endoteliales aórticas bovinas. Además, se descubrió que la delfinidina lucha contra el daño inducido por ox-LDL en HUVEC y regula la expresión de la molécula apoptótica

3.5 EFECTO ANTIOXIDANTE

Oleuropeína e hidroxitrol reducen la oxidación de LDL

Varios compuestos de hojas de olivo, oleuropeína e hidroxitirosol, entre ellos, han demostrado una variedad de actividades biológicas como antioxidante.

Oleuropeína e hidroxitirosol imparte algunos beneficios antioxidantes importantes para el usuario, incluida la reducción de la oxidación de LDL. Los polifenoles inhiben de manera potente y dependiente de la dosis la oxidación inducida por sulfato de cobre de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Según De la Puerta et al., la oleuropeína tiene la capacidad de eliminar el óxido nítrico y causar un aumento en la expresión inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS) en la célula.

Se demostró un efecto eliminador de la oleuropeína con respecto al ácido hipocloroso (HOCl). El HOCl es una sustancia oxidativa producida in vivo por la mieloperoxidasa de neutrófilos en el sitio de inflamación y puede dañar las proteínas, incluidas las enzimas.

Se cree que el hidroxitirosol es uno de los antioxidantes más poderosos. Su capacidad de absorción de radicales de oxígeno es 40,000 $\mu\text{molTE} / \text{g}$, diez veces mayor que el té verde. El polifenol antioxidante es conocido por su actividad en la prevención o reducción de los efectos nocivos de los radicales libres derivados del oxígeno asociados con numerosas enfermedades inflamatorias y relacionadas con el estrés en humanos y animales. También es eficaz para inhibir la oxidación de LDL.

Romero, agente protector contra el daño oxidativo de las proteínas

Una gran cantidad de informes han demostrado que los componentes del romero son un antioxidante eficiente contra la peroxidación lipídica y el daño en el ADN inducido por especies radicales de oxígeno. El ácido rosamarínico demostró su capacidad para proteger tejidos y células contra el estrés oxidativo (Bradley, 2006). Por otro lado, es bien sabido que varios antioxidantes exhibieron un efecto prooxidante que produce daño a las proteínas en ciertas condiciones, como en presencia de metales de transición como Fe y Cu.

La protección de los compuestos de romero contra el daño proteico en comparación con el ascorbato y el ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox), se examinó a través de experimentos de oxidación mediada por radicales hidroxilo, llevados a cabo utilizando un metal catalizado reacción. Los resultados mostraron que el extracto vegetal redujo significativamente el daño proteico en comparación con el ascorbato y el trolox.

Los pigmentos de antocianina de frijoles negros previenen la generación de radicales libres.

Hay varias explicaciones para los mecanismos antioxidantes de los frijoles negros. En primer lugar, la antocianina con estructura central de 2-benzopirano es un tipo de estructura conjugada. El electrón no apareado no está fijado en el átomo de oxígeno, sino que está cerca del anillo de benceno, lo que debilita el enlace de hidrógeno. Por lo tanto, la actividad del átomo de hidrógeno del hidroxilo aumenta y se pierde fácilmente para convertirse en un donante de hidrógeno.

Las antocianinas pueden reducir la permeabilidad capilar y la fragilidad, por lo que podrían ser el componente clave en el vino tinto que protege contra las enfermedades cardiovasculares. El pigmento de antocianina evitó la generación de radicales libres de oxígeno y disminuyó la peroxidación de los lípidos.

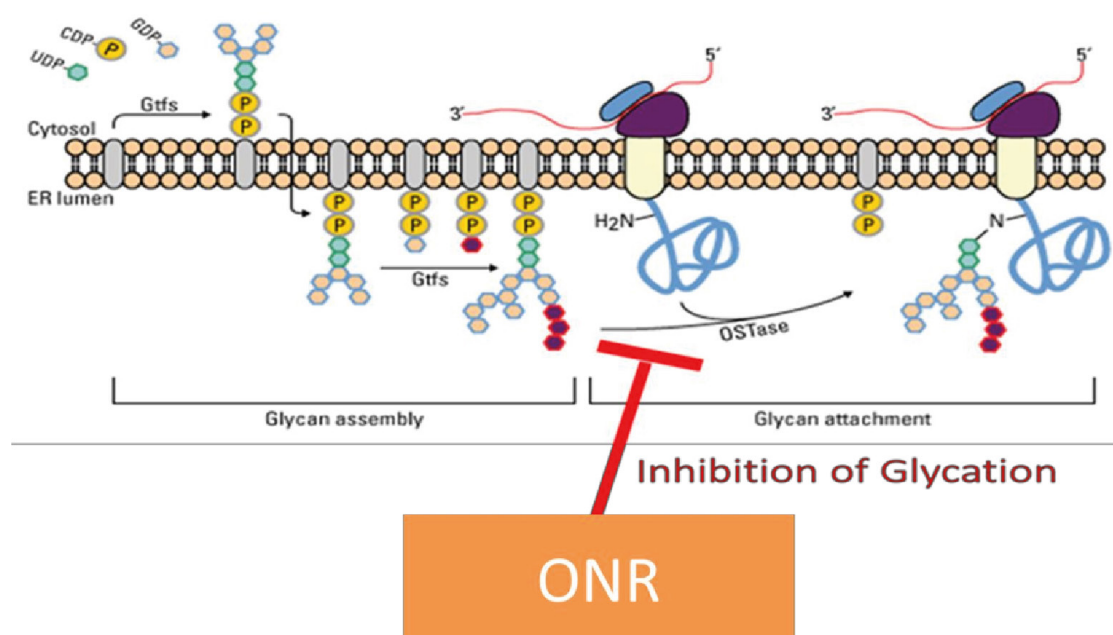
La actividad biológica de los compuestos flavonoides de los frijoles se ha informado tanto in vitro como in vivo. La actividad antioxidante ha sido evaluada usando diferentes métodos y diferentes frijoles comunes. El extracto de cianidina 3-O-PD-glucósido mostró una fuerte actividad antioxidante en el sistema de ácido linoleico en condición neutra (pH 7.01), mientras que la pelargonidina 3-O-PD-glucósido y los extractos de delfinidina 3-O-PD-glucósido no mostraron actividad antioxidante a pH 7.0.

Sin embargo, la pelargonidina y la delfinidina mostraron una fuerte actividad antioxidante en condiciones ácidas (pH 3.0 y 5.0, respectivamente), lo que sugiere que la capacidad antioxidante depende de la estructura química. Utilizando un ensayo de fluorescencia con liposomas y ácido 3- [4- (6-fenil) -1,3,5-hexatrienil] fenilpropiónico, se demostró que los compuestos flavonoides puros como antocianinas, glucósidos de quercetina y protoantocianidinas (taninos condensados), presentes en el extracto de metanol de la capa de semillas y las fracciones de tanino de 10 genotipos coloreados de frijol común *Phaseolus vulgaris*, mostraron actividad antioxidante, mientras que la mayor actividad se obtuvo con extractos ricos en taninos condensados.

3.6 ANTIGLICACIÓN

La glicación, la reacción no enzimática de la reducción de azúcares con proteínas, conduce a una variedad de productos finales de glicación avanzada (AGE) fluorescentes y no fluorescentes que involucran radicales libres e intermedios de carbonilo. La glicación ocurre fisiológicamente en el curso del envejecimiento y en diversos procesos patológicos. La acumulación de AGEs se acelera en la diabetes y se correlaciona con la gravedad de sus complicaciones cardiovasculares, renales, nerviosas y oculares. Además, los AGEs también aumentan y están implicados en la patología de la aterosclerosis, las enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes.

La formación de AGE no solo causa modificación de proteínas y disfunción tisular, sino que también a través de la interacción con receptores específicos desencadena una cascada de eventos celulares subyacentes a inflamación, trombogénesis y otros.



La inhibición de la formación de AGE, mediante el bloqueo de la unión del azúcar a las proteínas, atrapando / eliminando los intermedios reactivos o la descomposición de los enlaces cruzados establecidos por AGE, constituye un objetivo terapéutico / preventivo atractivo. La eficacia del extracto de oliva depende en gran medida de la biodisponibilidad de sus componentes. Se ha demostrado que después de una ingestión aguda de compuestos fenólicos de oliva, se absorben, metabolizan y distribuyen a través del torrente sanguíneo a prácticamente todas las partes del cuerpo, incluso a través de la barrera hematoencefálica. Se determinaron las formas libres de ciertos compuestos fenólicos, en ciertos tejidos, es decir, oleuropeína en plasma y cerebro; luteolina en riñón, testículo, cerebro y corazón; e hidroxitirosol en plasma, riñón y testículo, pero el plasma contenía principalmente los metabolitos.

Los productos finales de glicación avanzada (AGE), que se forman fácilmente y se acumulan con hiperglucemia sostenida, contribuyen al desarrollo de complicaciones diabéticas. Como consecuencia, la inhibición de la formación de AGE constituye un objetivo terapéutico / preventivo atractivo. La extracción etanólica de las hojas de olivo inhibe la formación del producto final de glicación, los principales componentes fenólicos (luteolina, hidroxitirosol, luteolina-4'-O- β -D-glucopiranosido, luteolina-7-O- β -D-glucopiranosido y oleuropeína), luteolina y luteolin-4'-O- β -D-glucopiranosido fueron asignados como potentes inhibidores de la formación de AGE. El procedimiento de extracción afecta en gran medida la composición y, por lo tanto, el potencial antiglicación de las hojas de olivo.

3.7 NEUROPROTECCIÓN

Los extractos de oliva ayudan a proteger el cerebro y el sistema nervioso central de la destrucción provocada por los derrames cerebrales y las condiciones degenerativas relacionadas con la edad, como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, y logran esto al suprimir la inflamación y reducir el daño causado por el estrés oxidativo.

En las lesiones cerebrales agudas, como las causadas por un derrame cerebral o un trauma, procesos dañinos como el estrés oxidativo, ocurren a los pocos minutos del evento original e irónicamente empeoran por el retorno del flujo sanguíneo normal al área.

Los investigadores encontraron una serie de efectos positivos en animales que fueron tratados previamente con extracto de oliva y luego inducidos con un derrame cerebral. En comparación con los animales no tratados, los animales tratados experimentaron una fuerte reducción en los marcadores de oxidación y un aumento en los sistemas antioxidantes celulares normales. El examen microscópico del tejido cerebral reveló una disminución similar en la lesión de las células cerebrales y una disminución de hasta el 55% en el volumen del tejido cerebral moribundo. Se muestran resultados similares en lesiones experimentales de la médula espinal en animales pretratados con oleuropeína.

Los extractos de oliva ofrecen una protección similar para las enfermedades neurodegenerativas. El estrés oxidativo ocurre más gradualmente en este tipo de enfermedades, sin embargo, los efectos se acumulan a lo largo de la vida, produciendo inflamación y otros cambios que resultan en la acumulación de proteínas anormales que interfieren con la función cerebral y matan las neuronas.

Los extractos de oliva ayudan a evitar que estas proteínas anormales se unan en los ovillos neurofibrilares que se ven en el cerebro de personas con Alzheimer y enfermedades similares.

3.8 RELAJACIÓN

Se sabe que el romero calma los nervios y relaja los músculos. El romero también aumenta el flujo de sangre al cerebro, lo que nos ayuda a pensar con mayor claridad mientras mejora la memoria. Se ha descubierto que solo oler la hierba reduce los niveles de cortisol, y los altos niveles de cortisol están asociados con el estrés. Específicamente, las elevadas patadas de cortisol en nuestra respuesta de “lucha o huida” y al reducir los niveles de cortisol, podemos pasar al modo de relajación. También se cree que el romero estimula nuestras glándulas suprarrenales para proporcionar energía al tiempo que levanta el ánimo y alivia el estrés. Esta gran hierba pequeña baja los niveles de estrés al tiempo que nos da energía y mantiene la cabeza despejada para abordar lo que sea que nos está estresando.

Se ha encontrado que un compuesto en el romero, el ácido carnósico, simula el crecimiento nervioso, esta proteína es vital para el crecimiento y mantenimiento del tejido nervioso. Esto significa que el romero ayuda a construir y reparar nuestro sistema nervioso para que, en el futuro, podamos manejar mejor las situaciones estresantes. De hecho, este compuesto natural en el romero es tan efectivo que una compañía química ha patentado un derivado del mismo para usarlo en pacientes con Alzheimer. Otra investigación ha encontrado que el ácido carnósico ofrece protección en el cerebro contra los pesticidas agrícolas comunes implicados en la enfermedad de Parkinson. El ácido carnósico y el carnosol mejoraron notablemente la síntesis del factor de crecimiento nervioso (NGF) que atenúa la degeneración de las neuronas y mejora el comportamiento cognitivo.

3.9 RITMO CIRCADIANO

La melatonina es la principal hormona sintetizada y secretada por la glándula pineal. Se produce a partir de una vía que incluye tanto el triptófano como la serotonina. La melatonina muestra una alta solubilidad en lípidos y agua, lo que le permite difundirse fácilmente a través de la mayoría de las membranas celulares, incluida la barrera hematoencefálica. Su vida media es de aproximadamente 30 minutos, y se elimina principalmente a través del hígado y, posteriormente, se excreta en la orina como 6- sulfatoximelatonina urinaria.

La mayoría de los efectos cronobióticos e hipnóticos de la melatonina están mediados por 2 receptores: MT1 y MT2. Ambos subtipos tienen alta densidad en el SCN, pero también se extienden por otros sitios en el cerebro y otros órganos, lo que indica que la melatonina probablemente afecta a otros sistemas biológicos. Dada esta distribución, no es sorprendente que la melatonina parezca tener una serie de efectos sobre la biología humana que no se han aclarado por completo, incluida la regulación del ciclo sueño-vigilia y actuar como agente neurogénico / neuroprotector.

La melatonina es una hormona que se encuentra naturalmente en el cuerpo. y es utilizada como medicamento, generalmente se produce sintéticamente en un laboratorio.

Está más comúnmente disponible en forma de píldora, pero la melatonina también se encuentra en formas que se pueden colocar en la mejilla o debajo de la lengua, permitiendo que ésta se absorba directamente en el cuerpo.

Las personas usan melatonina para ajustar el reloj interno del cuerpo. Se utiliza para el desfase horario, para ajustar los ciclos de sueño-vigilia en personas cuyo horario de trabajo diario cambia (trastorno por turnos de trabajo) y para ayudar a las personas ciegas a establecer un ciclo diurno y nocturno.

4. ADS® (SISTEMA AVANZADO DE ENTREGA)

La biodisponibilidad es un factor muy importante para permitir que los bioactivos crucen las células de doble membrana y actúen a nivel celular. Un portador verde nos permitió crear un complejo con la capacidad de cruzar barreras hidrofílicas e hidrofóbicas.

4.1 ENTREGA CONTROLADA DE COMPUESTOS BIOACTIVOS

Formular un ingrediente activo es importante, pero entregar los activos al objetivo investigado tiene la misma importancia, de lo contrario los ingredientes son inútiles para el cuerpo. La idea principal de la protección es crear un operador para los activos para que no estén en contacto con el entorno externo hasta la fase de lanzamiento. El caparazón actuará como un recipiente y navegará a los lugares investigados en el cuerpo.

Hemos desarrollado y creado ADS® - Sistema avanzado de entrega para un suministro dirigido y controlado de compuestos bioactivos.

Antecedentes

Los ingredientes activos se administran en el cuerpo, atraviesan varias membranas y llegan a los puntos de acción. El movimiento de los ingredientes activos depende de la eficiencia de la cantidad del ingrediente y el tiempo, que es la biodisponibilidad.

Desde 1995, nuestros investigadores comenzaron la investigación en la planta de alholva.

¿Porqué fenogreco?

La investigación principal se centró en la actividad antidiabética de la alholva. Al intentar comprender el mecanismo de acción de esta planta, nuestros investigadores notaron que la alholva tiene la particularidad de presentar un sistema excepcional de entrega de moléculas.

Se han analizado las propiedades de la alholva y nuestro equipo científico descubrió que la planta tiene la capacidad de facilitar y guiar la circulación de activos para actuar en puntos definidos de la piel y las células. Gracias a este descubrimiento, decidimos usar receptores similares de fenogreco para administrar los ingredientes activos y crear una encapsulación de portadores.

Creado por un amino fosfolípido, el portador ADS® permite un suministro controlado e innovador de activos. ADS® protege la actividad de los ingredientes y permite su entrega en zonas nunca alcanzadas con el ingrediente clásico.

Ventajas:

- Efecto rápido y visible del tratamiento (tanto cosméticos como nutracéuticos).
- Poca cantidad de ingrediente es suficiente, ya que no hay desperdicio.
- No es necesario consumir una gran cantidad de activos para sentir los resultados, lo que reduce los efectos secundarios del adelantamiento de activos.
- Reducción del tamaño de los productos finales (cápsulas).
- 100% seguro, sin ingredientes de origen animal, solo de origen vegetal natural.

4.2 LOCALIZACIÓN DE O|N|R® EN EL SISTEMA CELULAR

Localización intracelular de O|N|R® por microscopía de fluorescencia, utilizando sondas lipofílicas en mitocondrias.

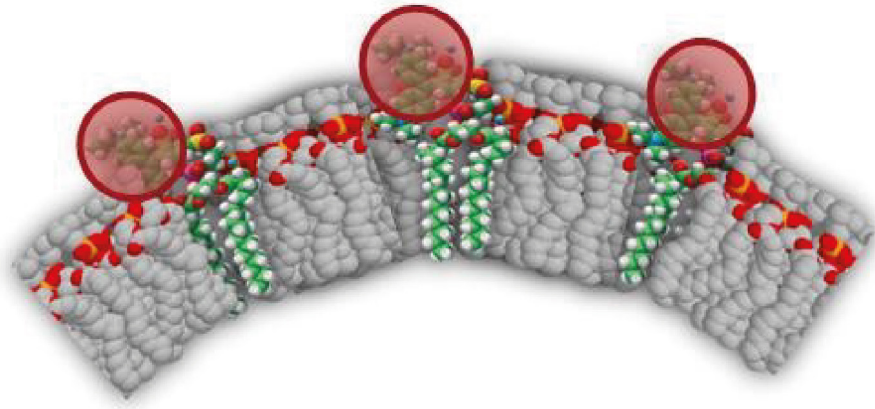
Etiquetado de O|N|R® con una sonda lipofílica fluorescente
Etiquetado del portador O|N|R®



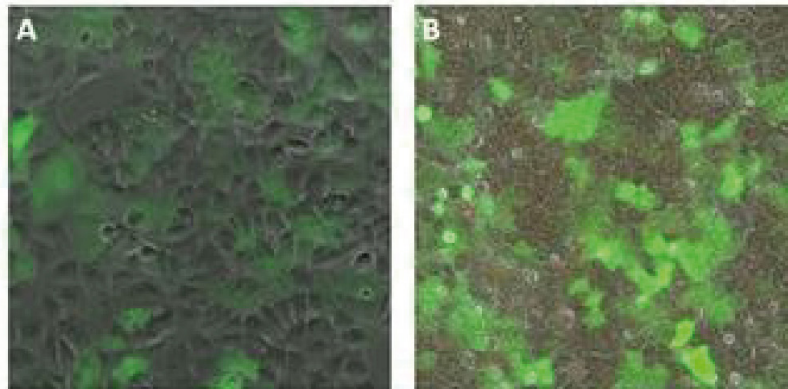
Separación de O|N|R® marcado de la sonda libre



Etiquetado de O|N|R® con una sonda lipofílica fluorescente

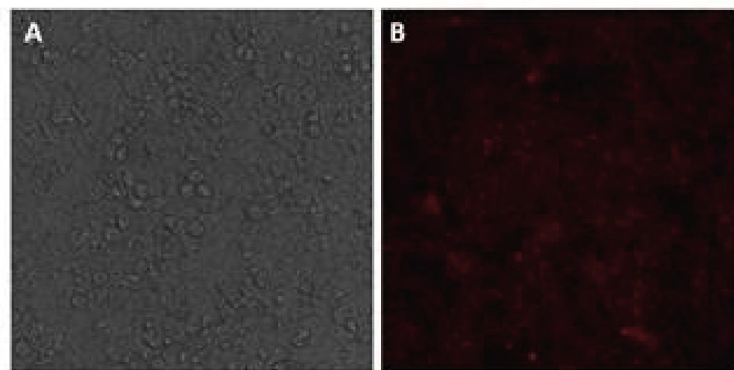


*Incubación de células humanas con O|N|R® marcado
(microscopia de fluorescencia)*



A - Células MCF - 7 no marcadas (las células verdes expresan GFP, proteína fluorescente verde) B - Células MCF - 7 incubadas con O|N|R® marcado (el etiquetado rojo es O|N|R®)

*Incubación de células humanas con O|N|R® marcado
(microscopia de fluorescencia)*

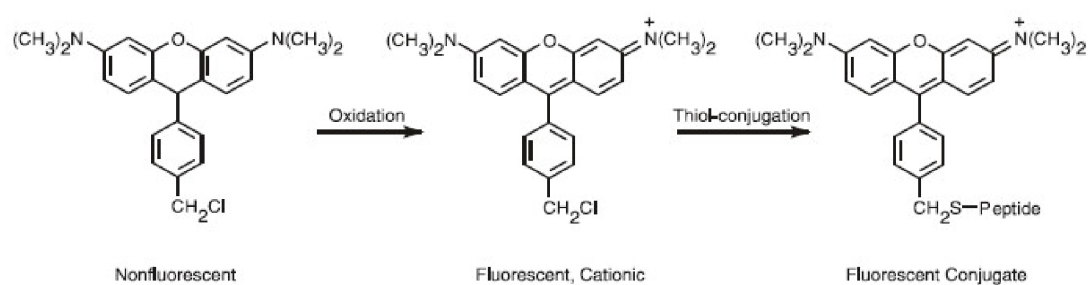


A - Células MCF-7 no marcadas observadas por microscopia de contraste de fase B - Células MCF-7 incubadas con O|N|R® marcado observado por microscopia de fluorescencia (el etiquetado rojo es O|N|R®)

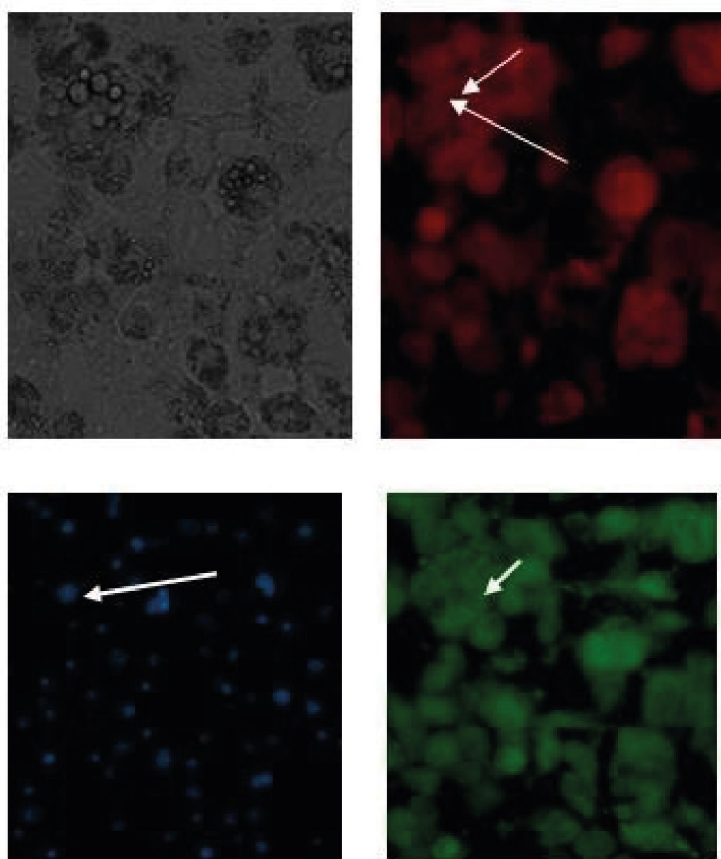
Co-localización de O|N|R® y mitocondrias en adipocitos

La sonda MitoTracker Green FM es esencialmente no fluorescente en soluciones acuosas y solo se vuelve fluorescente una vez que se acumula en el entorno lipídico de las mitocondrias. (InvitroGen).

La sonda MitoTracker Green FM se acumula preferentemente en las mitocondrias.



Co-tinción de fosfolípidos de O|N|R® y mitocondrias de adipocitos



Rojo: Fosfolípido (O|N|R®) / **Verde:** Mitotracker Green / **Blue:** Tinte de Hoesch (núcleos)

5. ENSAYOS CLÍNICOS

5.1 CAPACIDAD ANTIOXIDANTE

CLIENTE

SANKI MAYOR

LABORATORIO

INSTITUTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR

Universidad Miguel Hernández

Avda. del Ferrocarril s/n, E-03202 Elche (Alicante), España.

AUTOR CORRESPONDIENTE

Dr. Vicente Micol

OBJETIVO

Evaluar la actividad antioxidante del suplemento dietético O|N|R® (prueba ORAC).

INTRODUCCIÓN

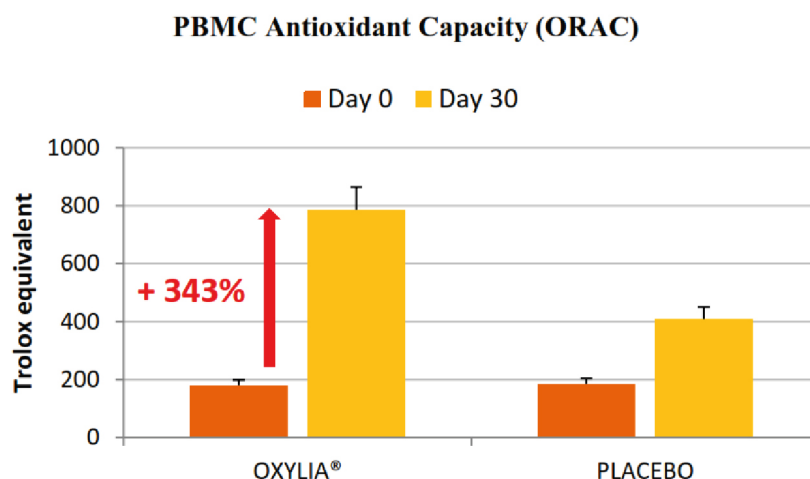
La capacidad antioxidante de O|N|R® se determinó mediante la prueba ORAC (capacidad de absorción de radicales de oxígeno) con medidas tanto del tiempo como del grado de inhibición de radicales libres.

MÉTODO

Evaluación de los efectos de O|N|R® en comparación con el placebo sobre la capacidad antioxidante total (TAC) medida a través del ensayo ORAC (precisión +/- 5%). La capacidad antioxidante se estimó mediante el poder reductor férrico, y se expresó como equivalente de micromoles Trolox (TE) por 100 gramos (μ TE / 100 g).

RESULTADOS

Los resultados se muestran para la capacidad antioxidante de los sujetos antes y después de 30 días de administración de O|N|R® o placebo. Como se puede ver en la Figura 1, en el Día 0, no hay diferencias entre los grupos en la capacidad antioxidante. Después de la ingestión de O|N|R® durante 30 días, hay un cambio incremental en la capacidad antioxidante.



CONCLUSIÓN

Los resultados de esta investigación muestran que O|N|R® mejoró constantemente la capacidad antioxidante de los sujetos después de 30 días (+343%).

5.1.1 EFECTO DE O|N|R® SOBRE LAS ADIPOCINAS, EL HAMBRE Y LA SACIEDAD, EN HOMBRES Y MUJERES CON SOBREPESO

CLIENTE

SANKI MAYOR

LABORATORIO

MEDICA TOKYO Co. LTD - 20-1, 3 Chome Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku Tokyo, JAPAN.

AUTOR CORRESPONDIENTE

Dr. Taro Hirata

TÍTULO

Efecto de O|N|R® sobre las adipocinas, el hambre y la saciedad en hombres y mujeres con sobrepeso.

Número de participantes	40 humanos sanos (20 mujeres, 20 hombres) entre 25-29.9 IMC
Edad de los participantes	Entre 25 y 65 años
Periodo de estudio	8 semanas
Productos probados	O N R® (cápsula de 250 mg) y placebo. Cada cápsula O N R® contiene 100 mg de compuestos bioactivos y 200 mg de excipiente.
Dosis	2 cápsula por día

RESUMEN

O|N|R® es un suplemento nutricional que se ha desarrollado para ayudar a perder peso al reducir la digestión de los carbohidratos de la dieta. Su fórmula combina una mezcla de extractos herbales de plantas mediterráneas comestibles (oliva y romero) y extracto de frijol negro que inhibe la digestión enzimática de los polisacáridos. El presente estudio investigó los efectos de O|N|R® tomado durante 8 semanas sobre adiponectina, leptina y proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) en hombres y mujeres con sobrepeso. Treinta participantes completaron el estudio (PL, n=20; 11 mujeres, 9 hombres; edad, 34 ± 3.5 años; altura, 169.2 ± 3.3 cm; masa corporal, 96.9 ± 6.8 kg; IMC, 28.1 ± 1.8 kg/m²; O|N|R®, n = 20; 13 mujeres, 7 hombres; edad, 36 ± 3.4 años; altura, 173.2 ± 2.9 cm; masa corporal, 91.9 ± 5.6 kg; IMC, 27.0 ± 1.5 kg / m²). Los participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: 1) placebo (PL) u 2) O|N|R®. Cada grupo consumió dos cápsulas con el almuerzo. La ingesta de O|N|R® disminuyó la sensación de hambre versus PL.

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso es un factor de riesgo principal para muchos trastornos graves diferentes, como enfermedades cardíacas, diabetes, varios tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares y derrames cerebrales. Por lo tanto, constantemente se requieren métodos efectivos para la reducción de peso. Aunque actualmente se utilizan muchos métodos diferentes de control de peso y dietas para adelgazar, es muy difícil para la mayoría de las personas mantener una pérdida de peso regular. Muchas investigaciones han demostrado que casi todas las personas recuperan el peso que perdieron después de un tiempo. El mantenimiento a largo plazo es raro, y la pérdida de peso repetida seguida de ciclos de recuperación de peso puede ser poco saludable, ya que se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular.

La restricción calórica es el objetivo principal de la mayoría de los enfoques para adelgazar de reducción de peso. Un principio básico es que, si la ingesta de alimentos es menor que el consumo de energía, se consumirán las calorías almacenadas, principalmente en forma de lípidos. Otros enfoques para adelgazar se basan en el principio de aumentar la tasa metabólica mediante la quema de calorías, lo que conduce a una disminución del peso corporal por calorías. Sin embargo, la mayoría de estos tratamientos a menudo causan efectos secundarios, particularmente aquellos que implican el uso de productos de ventas libres y recetadas. Además, estos tratamientos a menudo resultan en un aumento rápido de peso una vez que finaliza el tratamiento, a menos que se realice una modificación drástica del comportamiento que condujo al aumento de peso.

La suplementación con O|N|R® proporciona beneficios de pérdida de peso. O|N|R® es un suplemento nutricional que se ha desarrollado para ayudar a perder peso al reducir la digestión de los carbohidratos de la dieta. Su fórmula combina una mezcla de extractos de hierbas de plantas mediterráneas comestibles (oliva y romero) y extracto de frijol negro que inhibe la digestión enzimática de los polisacáridos. Si bien la eficacia de estos ingredientes ha sido ampliamente estudiada individualmente, existe una falta de investigación sobre el impacto de combinar estos ingredientes en la saciedad. Además, la combinación de O|N|R® con extractos de té verde aún no se ha estudiado.

Por lo tanto, el propósito del presente estudio fue examinar los efectos de O|N|R® que contiene una mezcla patentada de extractos de té verde sobre adiponectina, leptina y concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) en hombres con sobrepeso y mujeres.

MÉTODOS

Ensayo clínico sobre pérdida de peso

Cuarenta con sobrepeso de 25-29.9 IMC entre 25 y 65 años, sin otra patología (20 mujeres y 20 hombres) participaron en el presente estudio. Los sujetos fueron incluidos en un ensayo aleatorizado controlado con placebo y doble ciego para resaltar la actividad reclamada para el complejo O|N|R®. Los sujetos fueron asignados para recibir una cápsula de 250 mg de O|N|R® o un placebo indistinguible dos veces al día (uno antes del almuerzo y la cena) durante 8 semanas consecutivas. Se pidió a los voluntarios que comieran carbohidratos complejos diarios durante una de las comidas principales, sin alteraciones adicionales en los hábitos diarios (trabajo, deportes, etc.).

Los registros de dieta de dos días se completaron en las semanas 0, 4 y 8 para cuantificar la ingesta de calorías y macronutrientes. Se pidió a los participantes que mantuvieran su ingesta de alimentos durante todo el estudio y que no cambiaran su actividad física durante el período de intervención. El personal de investigación recopiló los registros de actividad física completados por cada participante en las semanas 0, 4 y 8. Los formularios de eventos adversos fueron registrados en las semanas 2, 4, 6 y 8.

El hambre se evaluó en los mismos puntos de tiempo utilizando una escala analógica visual simple (EVA) (1 a 100 mm). Los participantes recibieron instrucciones de colocar una marca en la línea de 100 mm para indicar sus niveles de hambre y saciedad. Una marca en 0 indicaba una falta total hambre, y la saciedad, una marca en 100 indicaban hambre extrema y saciedad para cada EVA, respectivamente. Para cada una de las medidas, el grado en que se sintió cada sensación se cuantificó midiendo qué tan lejos estaba la marca de la marca de 0 mm. Las escalas EVA se completaron al inicio del estudio (semana 0) y después de la intervención (semana 8) en ayunas.

Se obtuvo una muestra de sangre venosa (20 ml) de la vena antecubital al inicio del estudio y después de 8 semanas de suplementación (post). Las muestras se centrifugaron durante 20 minutos a 3500 rpm a 4 °C. Se transfirieron alícuotas de suero de 300 µl a microtubos y se almacenaron a -80 ° C para su posterior análisis de leptina, adiponectina y hs-CRP. Todos los ensayos se realizaron por duplicado en un solo ensayo utilizando kits ELISA disponibles comercialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

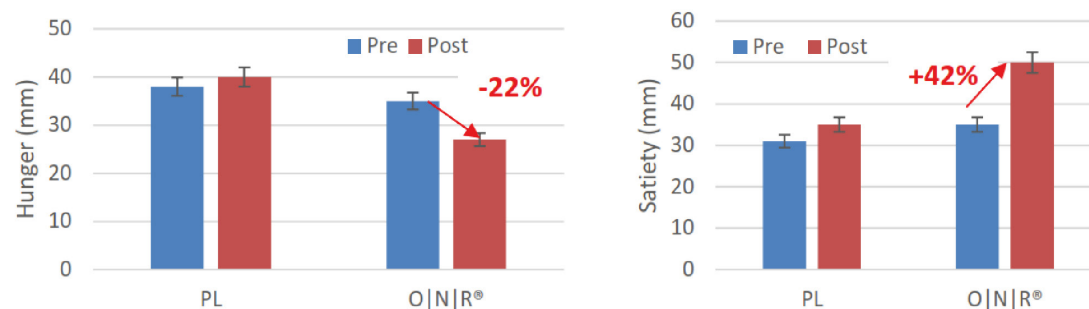
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se desarrolló un innovador complejo derivado del frijol negro llamado O|N|R® y se han evaluado sus propiedades adelgazantes y antioxidantes a lo largo de este estudio. Un total de 40 participantes completaron el estudio. Aparte de la masa grasa ($p < 0.05$), no hubo diferencias estadísticas entre los grupos al inicio del estudio.

Datos demográficos de los participantes en la semana 0 (N=30)

Variables	PL [n=20 (7 mujeres, 8 hombres)]	O N R® [n=20 (9 mujeres, 6 hombres)]	p
Edad (años)	34.8 ± 3.5	36.9 ± 3.4	>0.05
IMC (kg/m ²)	28.1 ± 1.8	27.0 ± 1.5	>0.05

Escala del hambre



Las calificaciones de hambre disminuyeron significativamente (-22%) después de 8 semanas de suplementación con O|N|R® en el grupo O|N|R®. Las calificaciones de hambre son significativamente más bajas en el grupo O|N|R® en comparación con el grupo placebo. Las calificaciones de saciedad aumentaron significativamente (+ 42%) después de 8 semanas de suplementación con O|N|R® en el grupo O|N|R®. Las calificaciones de saciedad son significativamente más bajas en el grupo O|N|R® en comparación con el grupo placebo.

Hormonas

Tabla 2 Cambios endocrinos en la semana 0 y semana 8

Variables	Group	Pre	Post	Δ
Leptina (pg/mL)	PL	51.2 ± 10.4	41.0 ± 8.1	-10.2
	O N R®	30.7 ± 7.6	32.9 ± 7.5	+2.2
Adiponectina (µg/mL)	PL	5.9 ± 0.8	6.5 ± 1.2	+0.6
	O N R®	9.8 ± 1.7	20.9 ± 1.5	+6.1
hs – PCR (mg/L)	PL	4.4 ± 1.1	4.6 ± 1.3	+0.2
	O N R®	2.8 ± 0.9	1.5 ± 0.6	-1.3

Δ Cambios de la semana 0 a la semana 8.

Los niveles de adiponectina aumentaron significativamente (+ 62%), mientras que los niveles de leptina aumentaron ligeramente (+ 7%) 8 semanas después de la suplementación con O|N|R® en comparación con los niveles basales. Los niveles de Hs - CRP disminuyeron (-46%) 8, semanas después de la suplementación con O|N|R® en comparación con los niveles basales. Los valores de cambio endocrino en el grupo O|N|R® son más altos que el grupo PL en todas las variables.

DISCUSIÓN

Los hallazgos principales de este estudio fueron que 8 semanas de suplementación de O|N|R® en hombres y mujeres con sobrepeso hicieron cambios significativos en los marcadores endocrinos (leptina, adiponectina y PCR-hs), y saciedad después de 8 semanas.

Los biomarcadores endocrinos se vieron afectados por la suplementación con O|N|R®. Esto se esperaba ya que los ingredientes en O|N|R® pueden tener efectos opuestos sobre las hormonas medidas. Se sabe que los extractos de frijol negro y de romero reducen la sensibilidad a la insulina. La leptina, una hormona que puede regular la ingesta de energía, y la hs-CRP, una citocina proinflamatoria implicada en la aterogénesis, se modificaron después de la suplementación con O|N|R®.

Los resultados del estudio actual sugieren que el consumo de O|N|R® altera la leptina, la hs-CRP u hormonas relacionadas con la sensibilidad a la insulina y disminuye la resistencia a la leptina. La saciedad también aumentó con la suplementación con O|N|R®. En conclusión, el consumo de O|N|R® durante 8 semanas en hombres y mujeres con sobrepeso produjo cambios significativos en los biomarcadores endocrinos y saciedad.

8 semanas de suplementación con O|N|R®:

- Disminuye el hambre en un 22%
- Aumento de la saciedad en un 42%
- Aumento de los niveles de adiponectina en un 62%
- Aumento de los niveles de leptina en un 7%
- Disminución de los niveles de hs - CRP en un 46%
- Aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye la resistencia a la leptina.

5.2 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

5.2.1 EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA EFICACIA DE O|N|R® EN LA PÉRDIDA DE PESO

CLIENTE

SANKI MAYOR

SUPERVISORES CIENTÍFICOS

Dr. Masato TANAKA – Dr. Hirata KANEMOTO – Dr. Asako FUJIWARA

ESCENARIO

Tokyo Hospital – Nutrition & Health Dept, Tokyo, Japan.

PROTOCOLO DE ESTUDIO NÚMERO

OXT-JP-06/2006

OBJETIVO

Investigar la eficacia de O|N|R® - Complemento alimenticio (derivado de frijoles negros, extractos de oliva y romero) en la pérdida de peso.

DISEÑO

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

SUJETOS

60 sanos, con sobrepeso 25 a 30 de IMC, hombres y mujeres entre 24 y 65 años.

INTERVENCIONES

2 tabletas de 125 mg antes del almuerzo y 2 tabletas de 125 mg antes del cena durante 60 días. Cada tableta contiene 40% (50mg) de bioactivos y 60% (85mg) de excipiente.

MEDIDAS PRINCIPALES

Mediciones de peso corporal e impedancia y circunferencias de cintura, cadera y muslo.

RESULTADOS

60 sujetos completaron el estudio. O|N|R® fue bien tolerado. Al final del estudio, los sujetos que recibieron O|N|R® mostraron una reducción significativa del peso corporal, la masa grasa, el tejido adiposo y las circunferencias de cintura / cadera / muslo

CONCLUSIÓN

Los resultados muestran que O|N|R® produce reducciones importantes en el peso corporal de las personas con sobrepeso y esta reducción es causada por la pérdida de masa grasa en lugar de la masa magra.

Fecha del reporte final: Septiembre de 2006

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso se define como una acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo, que puede afectar la salud humana y provocar enfermedades graves, como diabetes y enfermedades cardiovasculares. El sobrepeso ya se convirtió en un problema global de salud pública, con un rápido aumento global vinculado a los cambios sociales, que afecta indistintamente a cualquier parte del mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de 1.400 millones de adultos tenían sobrepeso (con un IMC ≥ 25) en 2008, lo que representa el 35% de la población mundial.

Las principales causas del sobrepeso incluyen baja actividad física y aumento de la ingesta de alimentos ricos en grasas y calorías. El sobrepeso aumenta el riesgo de enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares, diabetes, trastornos musculoesqueléticos, algunos tipos de cáncer, etc.

Las estrategias destinadas a perder peso y prevenir el sobrepeso no han tenido éxito hasta la fecha. El seguimiento en periodos más largos es raro y solo unas pocas personas logran mantener la pérdida de peso a largo plazo. Además, la pérdida repetida seguida de ciclos de recuperación puede ser poco saludable ya que se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca y pérdida ósea. Sin embargo, existen pruebas sólidas de que incluso una pequeña pérdida (5% del peso corporal) puede disminuir significativamente el riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares.

Se han utilizado varios enfoques y tratamientos para el manejo del sobrepeso. Estos incluyen modificaciones en el estilo de vida y el comportamiento, así como el uso de medicamentos recetados y sin receta. Los enfoques de estilo de vida y dieta incluyen la restricción de la ingesta calórica y una mayor actividad física. Estos regímenes son difíciles de seguir, pueden causar efectos adversos y, a menudo, resultan en la recuperación del peso perdido cuando se suspende la intervención.

Los extractos de alimentos, hierbas y productos botánicos que se han utilizado durante siglos, tienen un potencial para controlar el sobrepeso. Un enfoque para tratarlo es la inhibición de los polisacáridos durante el proceso de digestión a través de inhibidores de amilasa que se pueden encontrar en los frijoles negros. Los inhibidores de la alfa-amilasa se conocen como bloqueadores de almidón y son agentes efectivos para controlar el sobrepeso y las enfermedades asociadas. Los inhibidores de la alfa-amilasa tienen la capacidad de interferir con la descomposición del almidón, lo que prolongará el tiempo de digestión, reducirá la energía derivada de éste y reducirá la absorción de glucosa en el cuerpo.

Los inhibidores de la alfa-amilasa de frijoles negros han demostrado, a través de varios estudios, que reducen significativamente la hiperglucemia postprandial y causan pérdida de peso sin efectos secundarios observables.

En los humanos, el consumo de frijoles negros sin cocinar puede estar asociado con trastornos gastrointestinales, principalmente debido a la sustancia potencialmente tóxica Fitohematoglutininina (PHA) presente en los frijoles crudos. Sin embargo, los niveles de PHA se pueden reducir considerablemente al cocinar, actualmente, se ha demostrado que las preparaciones comerciales son seguras de usar.

Olea europaea (olivo), perteneciente a la familia Oleaceae, es un pequeño árbol de hoja perenne nativo de la región mediterránea. Las preparaciones de aceitunas se han utilizado en la medicina popular en el área del Mediterráneo europeo como diurético, hipotensor, emoliente y para infecciones urinarias y de vejiga durante mucho tiempo. La dieta mediterránea se caracteriza por un alto consumo de aceite de oliva, cuya ingesta está creciendo enormemente en todo el mundo, ya que se ha investigado la influencia en los resultados de salud.

Entre los diferentes componentes, la oleuropeína es el compuesto activo más importante de *Olea europaea*, responsable de la conocida acción antioxidante de los extractos de la planta de olivo. Los experimentos *in vitro* e *in vivo* han demostrado la actividad antioxidante de los extractos de oliva para reducir la producción de radicales libres. Varios estudios también han demostrado actividad hipoglucémica e hipolipidémica de la aceituna. El principal componente activo informado fue la oleuropeína, que participa en la potenciación del proceso de liberación de insulina inducida por glucosa. Otro ingrediente importante es hidroxitirosol que también tiene propiedades antioxidantes.

El romero (*Rosmarinus officinalis* L.) es una planta aromática bien conocida que se ha cultivado y utilizado durante mucho tiempo en la medicina popular y la cocina. Se ha encontrado que las hierbas de romero se usaron como virtudes medicinales, culinarias y cosméticas en el antiguo Egipto, China e India; su amplio uso como hierba culinaria y estudios clínicos han demostrado su seguridad. El romero tiene fuertes propiedades antioxidantes, existen varios informes que identifican que la actividad antioxidante de estos extractos se debe principalmente al contenido de ácido carnósico fenólico y sus productos derivados.

En este artículo, describiremos un estudio clínico sobre O|N|R®, que es un nuevo producto para perder peso derivado de frijoles negros, aceitunas y extractos de romero.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 60 días de duración, de conformidad con la Declaración de Helsinki y otras leyes aplicables relacionadas con la protección de los sujetos del estudio.

Se reclutaron voluntarios de un grupo de individuos que expresaron su disposición a participar en tales evaluaciones. Se seleccionaron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 24 y 65 años, con sobrepeso.

El sobrepeso se midió con la siguiente fórmula: peso corporal: peso ideal. El cálculo del peso ideal fue $(\text{kg}) = 100 / (100 - \% \text{ de grasa corporal normal}) \times \text{masa magra}$.

Los criterios de inclusión incluyeron edad entre 20 y 65 años, sobrepeso, $25 \leq \text{IMC} \leq 30$, buena salud general, peso estable durante los últimos dos meses, ningún tratamiento farmacológico continuo, compromiso de comer según lo prescrito por un nutricionista, evitar cualquier cambio en el estilo de vida durante el período de prueba y no hacer uso de otros productos para bajar de peso durante el estudio.

Los criterios de exclusión incluyeron mujeres embarazadas o en período de lactancia, tratamientos de reducción de peso antes del estudio, dentro de los 6 meses posteriores al parto, planificación para quedar embarazadas, pacientes con diabetes, enfermedades cardíacas, enfermedades renales, hepáticas o tiroideas, medicamentos concurrentes, pacientes psiquiátricos, aquellos que toman más de tres bebidas alcohólicas por día y cualquier condición contraria a las indicadas en los criterios de inscripción.

Los participantes elegidos informaron al Centro a los 0, 30 días y 60 días para que su peso corporal y otras mediciones fueran verificados y registrados. Los dos grupos tomaron las tabletas asignadas, dos tabletas antes del almuerzo y dos tabletas antes de la cena. Se pidió a los voluntarios que comieran carbohidratos complejos diarios durante una de las comidas principales, sin alteraciones adicionales en los hábitos diarios (trabajo, deportes, etc.).

PRODUCTOS DE PRUEBA

El principio activo a analizar fue una tableta de 2 x 125 mg, dos veces al día, de O|N|R®. Las tabletas activas y placebo se suministraron en botellas de plástico blanco opaco que contenían una cantidad conocida de tabletas. Se indicó a los sujetos que tomaran 2 tabletas antes del almuerzo y 2 tabletas antes de la cena. El placebo era una tableta de apariencia idéntica que contenía ingredientes inertes. La sustancia de control era una tableta idéntica que era visualmente indistinguible aquella que contenía el ingrediente activo. No contenía sustancias farmacológicamente activas.

MEDICIONES

Las medidas de peso corporal y de impedancia, y las pruebas de circunferencia de cintura, cadera y muslo se midieron al principio y en el intermedio (fase de tratamiento de 30 días) y al final de 60 días.

Las medidas se muestran en la tabla 1

Mediciones de referencia	Prueba (N=30)	Placebo (N=30)
Edad	39.2±6.7	40.5±7.2
Género	23F – 7M	25F – 5 M
IMC (kg/m ²)	26.6±1.7	26.2±1.6
Peso (kg)	73.8±5.9	72.9±5.3
Circunferencia de la cintura (cm)	83.8±4.2	84.2±3.9
Circunferencia de la cadera (cm)	106.2±2.3	105.8±1.8
Circunferencia del muslo (cm)	67.6±1.9	67.2±1.6

Tabla 1. Resultados basales al comienzo del ensayo clínico

Peso corporal y composición

Los pesos corporales, realizados en individuos que usaban solo ropa interior, se midieron usando una balanza calibrada al 0.1 kg más cercano. El IMC se calculó como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados.

Circunferencia de cintura, cadera y del muslo

La circunferencia respectiva de la cintura, cadera y muslo derecho se midió usando una cinta métrica flexible no estirable estándar. Se utilizaron tatuajes temporales para identificar el área de referencia de una lectura a la siguiente. La circunferencia de la cintura se midió en el nivel intermedio entre el margen costal más bajo y la cresta ilíaca, y la circunferencia de la cadera, se midió en el nivel más ancho sobre los trocánter mayores. El muslo se midió en la pierna izquierda directamente debajo del pliegue glúteo. El valor medio de dos mediciones se utilizó en los análisis.

Efectos adversos / secundarios

Los sujetos fueron monitoreados a lo largo de la investigación para detectar cualquier efecto adverso o secundario.

Análisis estadístico

Para minimizar las diferencias de valores entre los sujetos, se estratificaron en dos grupos muy similares en tamaño, edad, género y distribución del peso corporal. Al finalizar, los datos de los sujetos que recibieron el suplemento de prueba y los sujetos que recibieron el suplemento de placebo, estuvieron disponibles para el análisis estadístico. Para cada sujeto, se calcularon las diferencias entre los valores previos al tratamiento (basal) y posteriores al tratamiento (30 días y 60 días) para cada parámetro (peso corporal, IMC, etc.). Las diferencias siempre se obtuvieron restando los valores de 30 o 60 días de los valores de referencia. Una diferencia negativa indica una reducción en el parámetro después de 30 y 60 días. Una diferencia positiva indica un aumento en ese parámetro. La diferencia entre los valores iniciales y los valores de 30 y 60 días se analizaron mediante la prueba t de Student.

RESULTADOS

Los grupos test y placebo fueron comparables en edad, sexo, peso, IMC y varias circunferencias corporales. Todos los sujetos completaron el estudio. No se informaron efectos adversos significativos. Los resultados se muestran en las tablas 2 y 3.

A los 30 días	Prueba (N=30)	Prueba (N=30)	Valor P
IMC (kg/m ²)	-0.8±1.4	0.1±0.5	<0.001
Peso (kg)	-3.18±0.7	0.1±0.8	<0.001
Circunferencia de la cintura (cm)	-3.18±0.6	1.3±0.9	<0.001
Circunferencia de la cadera (cm)	-5.02±0.8	1.8±0.8	<0.001
Circunferencia del muslo (cm)	-3.01±0.8	0.8±0.7	<0.001

Tabla 2. Resultados de las medidas del grupo activo y del grupo placebo después de 30 días de tratamiento.

A los 0 días	Prueba (N=30)	Prueba (N=30)	Valor P
IMC (kg/m ²)	-1.1±1.2	0.3±0.9	<0.001
Peso (kg)	-3.56±0.9	0.44±0.8	<0.001
Circunferencia de la cintura (cm)	-6.78±0.8	0.56±0.6	<0.001
Circunferencia de la cadera (cm)	-5.47±0.8	0.72±0.7	<0.001
Circunferencia del muslo (cm)	-3.54±0.7	0.64±0.8	<0.001

Tabla 3. Resultados de las medidas del grupo activo y del grupo placebo despues de 60 días de tratamiento.

Todos los sujetos que recibieron el ingrediente activo experimentaron pérdida de peso. La reducción promedio en el peso corporal en el grupo de prueba fue de 3.56 kg. La reducción promedio en el tamaño de la cintura fue de 6.78 cm y la reducción promedio en la grasa corporal fue de 9.5%. La ganancia promedio en el grupo placebo durante este período fue de 0.44 kg. Los mejores resultados que se lograron fueron 4,62 kg en reducción de peso y 8.45 cm en medida de cintura.

Los resultados del estudio después de 30 días mostraron una reducción en la medición de cintura de 3.18 cm, reducción en la circunferencia del muslo de 3.01 cm y en la circunferencia de la cadera de 5.02 cm. Después de 60 días de tratamiento, los sujetos en el grupo de prueba habían perdido un promedio de 6,78 cm, en la medida de la cintura, y entre 3,54 cm y 5,47 cm, en la circunferencia del muslo y la cadera, respectivamente (ver gráfico 1).

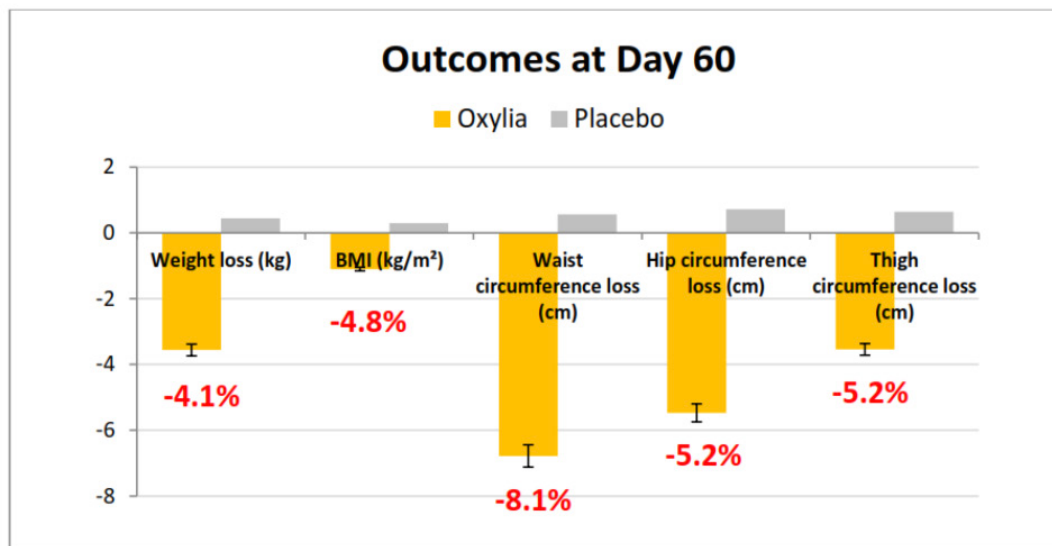


Gráfico 1. Placebo y resultados del grupo de prueba en el día 60 del ensayo.

Los participantes encontraron el cumplimiento fácil. Hubieron hallazgos secundarios de aumento de energía, sensación de bienestar y tonificación del cuerpo que no alcanzaron niveles significativos.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que un suplemento dietético O|N|R® es efectivo para reducir el peso corporal y la masa de grasa corporal cuando los sujetos humanos con sobrepeso lo toman diariamente.

Las indicaciones de las mediciones de estadísticas corporales mostraron que la mayoría de los cambios de peso son inducidos por la pérdida de grasa en lugar de la disminución de la masa corporal magra. Muchos ingredientes dietéticos que tienen como objetivo combatir el sobrepeso, solo proporcionan una pérdida a escala sin lograr bajar la verdadera grasa.

O|N|R® parece influir en la pérdida de peso a través de múltiples mecanismos. El mecanismo principal es la acción inhibitoria del extracto de frijol que se ha demostrado que inhibe la actividad de la α -amilasa e interfiere con la digestión de los carbohidratos. Ésta influye en el sistema de insulina, lo que conduce a una menor acumulación de grasa y promueve la pérdida de peso.

Por otro lado, si consideramos que el sobrepeso se define como un estado de estrés oxidativo crónico, la suplementación con antioxidantes debería ayudar a controlar el sobrepeso. Todos los ingredientes contenidos en O|N|R® tienen una fuerte actividad antioxidante. Por lo tanto, la suplementación con O|N|R® no solo debería conferir todos los demás beneficios conocidos de reducir el estrés oxidativo, sino que también debería aumentar la pérdida de peso inducida por otros ingredientes de O|N|R®.

Todos los ingredientes de O|N|R® son agentes dietéticos comunes y han sido utilizados por los humanos durante siglos. La cantidad contenida en O|N|R® está dentro de límites aceptables.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que O|N|R® produjo disminuciones significativas en la grasa corporal mientras que esencialmente se mantuvo la masa corporal magra cuando los sujetos con sobrepeso la tomaban diariamente durante 60 días. O|N|R® parece ser una ayuda segura y efectiva a considerar en programas de mantenimiento y pérdida de peso.

5.2.2 EVALUAR LA EFICIENCIA DE O | N | R® PARA MEJORAR Y MANTENER LA PÉRDIDA DE PESO EN HUMANOS

CLIENTE

SANKI MAYOR

LABORATORIO

INSTITUTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR Universidad Miguel Hernández.
Avda. del
Ferrocarril s/n, E-03202 Elche (Alicante), España.

AUTOR CORRESPONDIENTE

Dr. Vicente Micol

TÍTULO

Evaluar la eficiencia de O|N|R® para mejorar y mantener la pérdida de peso en humanos.

Número de participantes	30 humanos sanos (15 mujeres, 15 hombres) entre 5 y 25 kg de Sobrepeso
Edad de los participantes	Entre 25 y 65 años
Periodo de estudio	90 días (control cada mes)
Productos probados	O N R® (cápsula de 250 mg) y placebo. Cada cápsula O N R® contiene 100 mg de compuestos bioactivos y 150 mg de excipiente.
Dosis	2 cápsula por día

RESUMEN

O|N|R® es un suplemento nutricional que se ha desarrollado para ayudar a perder peso al reducir la digestión de los carbohidratos de la dieta. Su fórmula combina una mezcla de extractos herbales de plantas mediterráneas comestibles (oliva y romero), conocidos como poderosos antioxidantes, y extracto de frijol negro que inhibe la digestión enzimática de los polisacáridos. Los componentes antioxidantes del complejo proporcionaron una capacidad antioxidante significativa para dar cuenta de la protección del tracto gastrointestinal (GI) contra el estrés oxidativo. Se realizó un estudio doble ciego y controlado con placebo de 90 días con O|N|R®. Para resaltar la actividad reclamada por O|N|R®, 30 voluntarios humanos sanos entre 25 y 65 años (15 mujeres y 15 hombres), con sobrepeso de 5-25 kg, se les pidió que tomaran una cápsula de O|N|R® complejo (250 mg) antes de cada comida (almuerzo y cena). En t0, t30, t60 y al final del estudio t90, se tomó el peso de cada voluntario y se midieron las circunferencias de cintura, caderas y muslos. Los resultados muestran que el grupo O|N|R® mantuvo una pérdida de peso regular de aproximadamente 3.2 kg durante los 90 días del tratamiento. El grupo O|N|R® tampoco demostró aumento de peso excesivo durante los 90 días. Se observó una disminución notable de la circunferencia de la cintura de casi 4% durante todo el tratamiento en el grupo O|N|R®, y también se percibió una disminución menor en las circunferencias de cadera y muslo (aproximadamente 1.5% cada una). Todos estos resultados sugieren que O|N|R® puede tomarse como una terapia segura para el control de la pérdida de peso y para proteger el IG contra el estrés oxidativo inducido por la dieta.

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso es un factor de riesgo principal para muchos trastornos graves diferentes, como enfermedades cardíacas, diabetes, varios tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares y derrames cerebrales. Por lo tanto, constantemente se requieren métodos efectivos para la reducción de peso.

Aunque actualmente se utilizan muchos métodos diferentes de control de peso y dietas para adelgazar, es muy difícil para la mayoría de las personas mantener una pérdida de peso regular. Muchas investigaciones han demostrado que casi todas las personas recuperan el peso que perdieron después de un tiempo. El mantenimiento a largo plazo es raro, y la pérdida de peso repetida seguida de ciclos de recuperación de peso puede ser poco saludable, ya que se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular.

La restricción calórica es el objetivo principal de la mayoría de los enfoques para adelgazar de reducción de peso. Un principio básico es que, si la ingesta de alimentos es menor que el consumo de energía, se consumirán las calorías almacenadas, principalmente en forma de lípidos. Otros enfoques para adelgazar se basan en el principio de aumentar la tasa metabólica mediante la quema de calorías, lo que conduce a una disminución del peso corporal por calorías.

Sin embargo, la mayoría de estos tratamientos a menudo causan efectos secundarios, particularmente aquellos que implican el uso de productos de ventas libres y recetados. Además, estos tratamientos a menudo resultan en un aumento rápido de peso una vez que finaliza el tratamiento, a menos que se realice una modificación drástica del comportamiento que condujo al aumento de peso.

Algunos de los remedios para bajar de peso más utilizados para tratar la obesidad se basan en una disminución de la absorción de nutrientes digestivos por fibra no digerible (quitosano, salvado de trigo, psyllium o pectina). Alternativamente, otro enfoque consiste en deducir la digestión de los polisacáridos a través de la acción de los inhibidores de la alfa-amilasa presentes en los frijoles negros. La capacidad adelgazante reivindicada de estos productos, se basa en su capacidad para reducir la tasa de digestión del almidón en el intestino delgado mediante la inhibición de la alfa-amilasa, una enzima pancreática que hidroliza el almidón. Los inhibidores de la alfa amilasa son inhibidores similares a la lectina que evitan la digestión del almidón y se pueden extraer de varios tipos de plantas, especialmente de la familia de las Leguminaceas.

Los inhibidores de amilasa disponibles actualmente se extraen del frijol negro o del trigo. El frijol común (*Phaseolus vulgaris*) contiene una familia de proteínas de defensa vegetal que incluye fitohematoglutininas (PHA), arcelina e inhibidores de la alfa-amilasa.

Los alimentos y las bebidas ricos en compuestos fenólicos a menudo se han asociado con la disminución del riesgo de desarrollar varias enfermedades. Se supone que los componentes bioactivos de la dieta humana, como los flavonoides, pueden desempeñar un papel vital en la reducción del riesgo de daño oxidativo "relacionado con los radicales". Estos efectos pueden incluir la eliminación de metales, especies reactivas de oxígeno, cloro y nitrógeno y la inhibición de procesos inflamatorios. Sin embargo, muchos flavonoides tienen un pobre efecto antioxidante debido a la baja tasa de absorción en el tracto gastrointestinal.

El olivo (*Olea europaea*) y el romero (*Rosemary officinalis*) son especies vegetales ricas en compuestos fenólicos que tienen una fuerte actividad antioxidante, y han sido parte de la dieta mediterránea durante siglos.

El hidroxitirosol y la oleuropeína de las hojas de olivo han demostrado ser potentes captadores de radicales. Además, su presencia en la dieta humana, entre otros factores, se ha relacionado con la prevención de enfermedades de las arterias coronarias y la aterosclerosis. El romero es uno de los extractos de plantas más utilizados y comercializados, con efecto antioxidante, no solo como hierba culinaria para dar sabor, sino también como antioxidante en alimentos procesados y cosméticos. Hay varios informes que identifican los compuestos que son los principales responsables de las propiedades antioxidantes de los extractos de romero tanto en fracciones lipofílicas como hidrofílicas. La actividad antioxidante de estos extractos se debe principalmente al contenido de ácido carnósico fenólico y su derivado carnosol. Además, la aparición de otros compuestos fenólicos como los flavonoides y los ácidos fenólicos, especialmente el rosmarínico, también contribuye a la bioactividad de esta planta aromática.

En el presente artículo describimos un estudio clínico sobre O|N|R®, un nuevo complejo de pérdida de peso derivado del frijol negro que contiene dos extractos antioxidantes poderosos de plantas mediterráneas comestibles (oliva y romero), las cuales proporcionan propiedades adicionales de eliminación de radicales libres para el tracto gastrointestinal. El ensayo clínico demuestra la eficacia de O|N|R® en la pérdida de peso en un estudio clínico de tres meses. Los resultados también muestran que el grupo O|N|R® experimentó pérdidas significativas de circunferencia de cadera (1.5%), muslo (1.6%) y cintura (3.8%) en comparación con el grupo placebo. Además, todos estos criterios se mantuvieron después de tres meses, lo que demuestra la efectividad de O|N|R® para mantener una pérdida de peso constante. O|N|R® fue muy bien tolerado sin evidencia de los efectos secundarios comúnmente experimentados con otros medicamentos para la obesidad existentes.

MÉTODOS

Ensayo clínico sobre pérdida de peso

Treinta voluntarios sanos de 5 a 25 kg con sobrepeso de entre 25 y 65 años (15 mujeres y 15 hombres) participaron en el presente estudio. Los sujetos fueron incluidos en un ensayo aleatorizado controlado con placebo y doble ciego para resaltar la actividad reclamada para el complejo O|N|R®. Treinta días antes de comenzar la prueba, los voluntarios fueron controlados por un nutricionista. El peso de cada voluntario se registró después de 10, 20 y 30 días que comenzó el experimento y solo los voluntarios, cuyos pesos se mantuvieron estables, fueron reclutados para el estudio. También se utilizó un grupo placebo de 30 participantes para el estudio.

Los sujetos fueron asignados a recibir una cápsula de 250 mg de O|N|R® o un placebo indistinguible dos veces al día (una antes del almuerzo y la cena) durante 90 días consecutivos. Se pidió a los voluntarios que comieran carbohidratos complejos diarios durante una de las comidas principales, sin alteraciones adicionales en sus hábitos (trabajo, deportes, etc.). En la fecha de inicio del estudio (t0), se midieron el día 30, (t30), el día 60 (t60) y al final del estudio (t90), el peso y la cintura, las caderas y las circunferencias de los muslos.

Se pidió a los informantes que se quitaran todas las capas externas de ropa, zapatos con tacones, prendas ajustadas destinadas a alterar la forma del cuerpo y cinturones antes de las mediciones. El valor medio de 2 mediciones se utilizó en los análisis. Los voluntarios no informaron ningún efecto secundario durante el estudio. Ninguno de los sujetos estaba tomando ningún medicamento o suplemento dietético al momento del estudio. Todos fueron informados sobre el protocolo y dieron su consentimiento para el juicio. La desviación estándar no fue superior al 1% en ningún caso.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se desarrolló un innovador complejo derivado del frijol negro llamado O|N|R® y se han evaluado sus propiedades adelgazantes y antioxidantes a lo largo de este estudio.

Se estableció un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego para demostrar la eficacia de O|N|R® como complejo adelgazante con treinta voluntarios sanos con sobrepeso de 5-25 kg entre 25 y 65 años. El peso de los voluntarios se midió antes del estudio y a los 30, 60 y 90 días después del comienzo de la prueba. La Figura 2 muestra la evolución de la pérdida de peso promedio para los grupos de participantes, tratados con O|N|R® y el grupo placebo. El grupo placebo no mostró una pérdida de peso significativa durante el tiempo de tratamiento, solo una pérdida de peso promedio de 0.38 kg. En contraste, el grupo O|N|R®, que tenía 250 mg del complejo dos veces al día, mostró una pérdida de peso significativa, aproximadamente 3 kg, después de 30 días de tratamiento. Esta pérdida de peso aumentó ligeramente al día 60 (3,25 kg) y se mantuvo casi invariable hasta el final del tratamiento (90 días). Aunque la pérdida de peso en el grupo tratado con O|N|R® no alcanzó valores superiores a los obtenidos en el día 60, es decir, 3,2 kg, es un hecho notable que la tasa de pérdida de peso se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento. Estos resultados muestran una tendencia alentadora para las expectativas de dosificación a largo plazo del complejo.

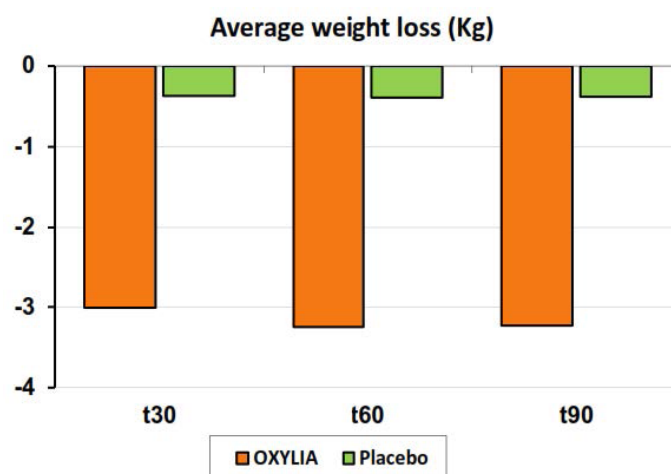
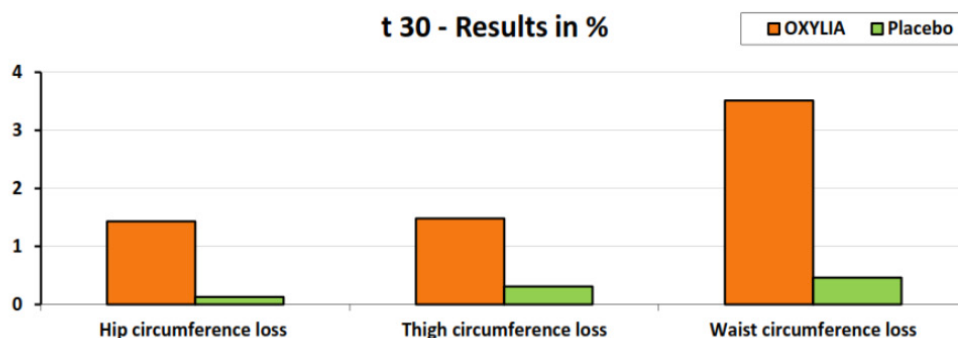


Figura 2. promedio de la perdida de peso de los participantes meidda en los momentos t30, t60 y t90.

Además, se midieron las circunferencias de cadera, muslo y cintura de los voluntarios para obtener la evolución de la distribución de la grasa de los voluntarios durante el tratamiento con O|N|R® o placebo. La Figura 3 muestra que los individuos tratados con O|N|R® presentaron una reducción promedio en el tamaño de sus caderas de 1.43% en t30. Esta reducción se incrementó con el seguimiento del tratamiento, alcanzando valores de 1.54% y 1.55% en t60 y t90 respectivamente. De manera similar, se observó una disminución de la circunferencia del muslo de 1.48% en t30, que aumentó con el tratamiento a 1.53% y 1.57% en t60 y t90. La circunferencia de cintura promedio del grupo O|N|R® exhibió la reducción más significativa en comparación con el placebo. Los participantes de O|N|R® experimentaron una disminución de la circunferencia de la cintura de 3.51% en t30. Además, la disminución de la circunferencia de la cintura mostró valores más altos a lo largo del estudio, 3.78% y 3.82% en t60 y t90 respectivamente, lo que significa una disminución continua de la grasa alrededor de la cintura al final del tratamiento. Además, no se observaron efectos adversos o secundarios en ninguno de los voluntarios durante el estudio.

En resumen, O|N|R® es un complejo adelgazante probado que exhibe una capacidad antioxidante significativa contra la peroxidación lipídica medida por el ensayo TBARS con una potencia más fuerte que el compuesto antioxidante BHT. Esta capacidad antioxidante puede proporcionar importantes propiedades de eliminación de radicales libres para proteger el tracto gastrointestinal contra especies reactivas derivadas de la dieta o la activación de fagocitos en el intestino. Los resultados del estudio clínico muestran que el grupo placebo no demostró ninguna pérdida de peso significativa o pérdida de circunferencia de cadera, muslo y cintura, mientras que el grupo O|N|R® demostró una buena eficacia para todos estos criterios. El estudio también demostró que el grupo O|N|R® mantuvo una pérdida de peso regular de aproximadamente 3.2 kg durante los 90 días del tratamiento. El grupo O|N|R® tampoco mostró un aumento excesivo de peso durante los 90 días. Por lo tanto, las conclusiones de este ensayo de pérdida de peso de 12 semanas se asociaron con una disminución en la distribución de peso y grasa en la cadera, muslo y cintura de los participantes y, en consecuencia, con efectos positivos en las variables de salud. Se observó una disminución notable de la circunferencia de la cintura de casi el 4% durante todo el tratamiento. Todos estos resultados sugieren que O|N|R® puede tomarse como una terapia segura para el control de la pérdida de peso.



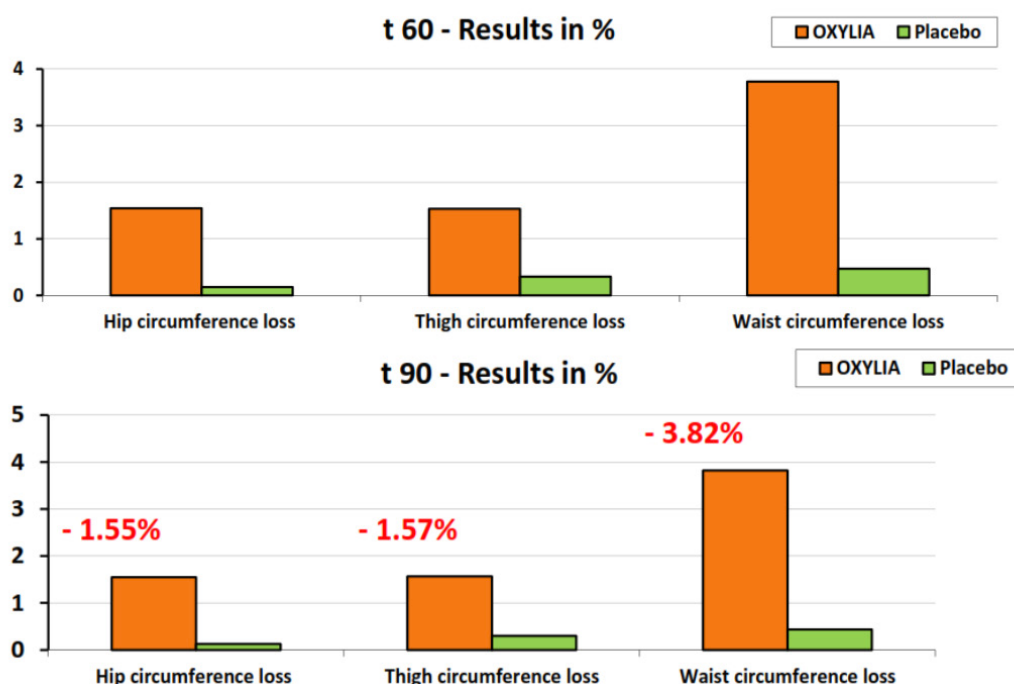


figura 3. promedio de las pérdidas de circunferencia de cadera muslo y cintura de los participantes medidas en los momentos t30, t60, y t90 del estudio

5.3 COLESTEROL Y AZÚCAR EN LA SANGRE

5.3.1 EFICACIA DE OXI-280 EN LOS PARÁMETROS DE LÍPIDOS EN SANGRE

Este estudio fue diseñado para investigar los efectos de OXY-280, un ingrediente de suplemento dietético OXY- 280 en el control de peso de los mexicanos adultos con sobrepeso ($25 < \text{IMC} < 30$), de 25 a 55 años de edad. OXY-280 ha sido desarrollado para ayudar a perder peso al reducir la digestión de los carbohidratos de la dieta. Su fórmula combina una mezcla de extractos de hierbas (oliva y romero), conocidos como potentes antioxidantes y extractos de frijol negro que inhiben la digestión enzimática de los polisacáridos y la papa morada, lo que demuestra la acción inhibidora de la alfa-glucosidasa.

Diseño del estudio

El estudio fue un ensayo prospectivo de 90 días, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de seguridad clínica y eficacia realizado.

La eficacia de OXY-280 se evaluó midiendo los cambios en las mediciones antropométricas corporales (peso, grasa corporal, circunferencias de cintura y cadera). La seguridad se evaluó mediante los síntomas autoinformados y las razones para retirarse del estudio.

La asignación al azar de números iguales de sujetos a grupos de tratamiento o placebo, se logró mediante una tabla de números aleatorios, así mismo, se proporcionaron copias selladas de estos códigos a los investigadores para la identificación de emergencia.

Los análisis estadísticos se diseñaron sobre una base de "intención de tratar" para lograr un poder estadístico de 0.90 y un error tipo I de 0.05 para una prueba de dos lados.

Sujetos

Los sujetos fueron admitidos en el estudio si cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Hombre o mujer, de 25 a 55 años de edad, con buena salud general.
- Índice de masa corporal (IMC) entre ≥ 25 y ≤ 30 kg / m.
- Elevación del colesterol LDL.

Sujetos excluidos:

- Presencia de enfermedades sistémicas, infecciosas o afecciones crónicas, incluidas leucemia y / o cánceres.
- Haber perdido peso recientemente o haber participado en otros estudios de dieta o drogas.
- Actualmente toma medicamentos para infecciones, enfermedades sistémicas o crónicas.
- Cualquier historial o evidencia en el examen, de enfermedad autoinmune, reumatológica, gastrointestinal, renal, hepática, endocrina, respiratoria, cardiovascular, dermatológica o hematológica clínicamente significativa, que, en opinión del investigador, puede afectar la interpretación de los datos de eficacia y seguridad.
- Fumador actual o con antecedentes de tabaquismo durante al menos 6 meses antes de la inscripción en el estudio. Dependencia o abuso activo de alcohol y drogas.

Los sujetos que no cayeron en ninguna de las categorías de exclusión después de estas medidas iniciales, fueron asignados al azar a placebo o la preparación OXY-280.

Retiro anticipado de sujetos

Los pacientes pueden haber sido retirados del estudio (es decir, de cualquier producto o procedimiento de estudio adicional pero no de los análisis) por las siguientes razones:

- A petición propia: si, en opinión del investigador, la continuación del estudio sería perjudicial para el bienestar del paciente.
- Si se pierden durante el seguimiento: en cualquier caso, el motivo y la fecha de retiro se registraron en el formulario de salida y en los registros médicos del paciente, y el representante del patrocinador fue notificado dentro de los 5 días. Los pacientes fueron seguidos para determinar si el motivo fue un evento adverso y, de ser así, esto se informó de acuerdo con los procedimientos detallados en Seguridad y Eventos Adversos.

El investigador hizo todo lo posible para contactar al paciente perdido durante el seguimiento. Los intentos de contactar a dichos pacientes, se documentaron en sus registros tomando en cuenta fechas y horas de intento de contacto telefónico.

Tratamiento

En la aleatorización, se aconsejó a los sujetos que comieran normalmente y mantuvieran sus actividades habituales. Los comprimidos activos y placebo se suministraron en botellas de plástico blanco opaco que contenían un número conocido de comprimidos. Se indicó a los sujetos que tomaran una tableta, antes del almuerzo y la cena (2 tabletas por día) y que devolvieran las tabletas no utilizadas.

La preparación activa fue una mezcla de extractos de plantas que contenían aceitunas, romero y frijoles negros como los únicos ingredientes activos. Se especificó que cada tableta contenía 250 mg de la mezcla de extractos de plantas. Cada tableta se formuló con 100 mg de ingredientes activos y 150 mg de excipiente. El placebo era una tableta de apariencia idéntica que contenía ingredientes inertes.

Los certificados de análisis fueron validados por los investigadores.

Durante los siguientes 90 días, los sujetos tuvieron una visita de control cada mes.

Los siguientes parámetros o variables fueron medidos y analizados:

- Peso corporal (a los 30, 60 y 90 días)
- IMC (a los 30, 60 y 90 días)
- Circunferencia de cintura y caderas (a los 30, 60 y 90 días)
- Grasa corporal (a los 30, 60 y 90 días)
- Sensación mental y física (por cuestionario) (a los 30, 60 y 90 días)
- HDL, LDL y colesterol total en ayunas (a los 90 días)
- Triglicéridos en ayunas (a los 90 días)

Valores normales de laboratorio para parámetros seleccionados.

Prueba (variable)	Espécimen	Método	Convencional Rango normal (Unidad de valores)	Internacional Rango normal (Unidad de valores)
Triglicéridos	Suero	Enzimático	<200 mg/dL	<2.26 mmol/L
Colesterol Total	Suero	Enzimático	<200 mg/dL Elevado: >240 mg/dL	< 5.17 mmol/L Elevado:>6.21 mmol/L
Colesterol HDL	Suero	Directo	>35 mg/dL Factor de riesgo "Negativo" > 60 mg/dL	>0.9 mmol/L Factor de riesgo "Negativo">1.55 mmol/L
Colesterol LDL	Suero calculado	Calculado a partir de Total y HDL-	>35 mg/dL Factor de riesgo "Negativo" > 60 mg/dL	>0.9 mmol/L Factor de riesgo "Negativo">1.55 mmol/L
Glucosa	Plasma	Hexoquinasa	<110 mg/dL	<6.1 mmol/L

Perfil de seguridad

En el estudio, el perfil de seguridad del producto se determinó evaluando la incidencia y la gravedad de los eventos adversos que ocurrieron. Los eventos adversos que se monitorearon incluyeron: dolor abdominal, distensión abdominal, sensación distendida / gases, diarrea / estreñimiento, flatulencia, vómitos, regurgitación y acidez estomacal. Los participantes recibieron instrucciones de contactar al coordinador del estudio por teléfono en caso de que el voluntario experimentara cualquiera de los eventos adversos mencionados anteriormente. El coordinador del estudio luego documentó la ocurrencia y gravedad del evento adverso.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivos primarios: Evaluar los efectos de OXY-280, en comparación con placebo, en la pérdida de peso y en la reducción del IMC, cintura y caderas.

Objetivo secundario: evaluar si OXY-280 tiene un efecto positivo en la regulación de los lípidos séricos a través del colesterol en ayunas (HDL, LDL, VLDL) y triglicéridos. Para evaluar el perfil de seguridad de OXY-280.

MEDICIONES

Mediciones antropométricas: Todas las mediciones se tomaron entre las 8:00 y 10:00 a.m. El investigador principal supervisó las mediciones antropométricas. El IMC se calcula como el peso en kilogramos (medido al 0.1 kg más cercano sin abrigos y zapatos), dividido por la altura en metros cuadrados (medido al cm más cercano sin zapatos), kg / m². Las circunferencias de cintura y cadera se midieron en cm, como el valor mínimo entre la cresta ilíaca, el margen costal lateral y el valor máximo sobre las nalgas, respectivamente, con valores tomados dos veces.

Muestras de sangre y análisis bioquímico

Se proporcionó un formulario a las enfermeras para registrar el valor de cada fecha designada. Se extrajeron muestras de sangre los días 0 y 90, entre las 8 y las 10 de la mañana, después de un ayuno nocturno (12-14 horas). Las muestras de sangre (10 ml) se recogieron en tubos y se centrifugaron en 30 minutos a 3000 rpm y 40°C durante 10 minutos, para separar y recoger el plasma y almacenar a -700°C hasta que se realicen los ensayos de laboratorio para los diferentes parámetros bioquímicos.

Los determinantes bioquímicos [TG en ayunas, total, HDL, LDL-) se midieron de acuerdo con los siguientes procedimientos:

El TG en plasma en ayunas, el HDL y el colesterol total se midieron enzimáticamente utilizando un analizador clínico automatizado (Bayer 650).

El colesterol LDL se calculó utilizando la ecuación de Friedewald (Friedewald et al., 1972): [LDL-colesterol = colesterol total –HDL-colesterol-triglicéridos/5)].

Cuestionario de historia médica general

Se completó un cuestionario de historia clínica / general al inicio del estudio. Solo los participantes que no han sido excluidos del estudio completaron el cuestionario. El cuestionario incluía preguntas generales de historial médico relacionadas con el historial de enfermedades, como enfermedades cardíacas, diabetes, cáncer, etc.

Evaluación del estado físico y mental

Los estándares mexicanos se aplicaron para determinar los parámetros emocionales y una serie de preguntas culturalmente apropiadas con respecto al nivel de ánimo y funcionalidad para las rutinas diarias normalmente aplicadas.

Métodos estadísticos

Los valores se presentan en el texto y las tablas como medias $\pm$ desviación estándar (s.d.) y en las figuras como medias $\pm$ errores estándar (s.e.). Las tablas muestran comparaciones estadísticas entre los grupos mediante el método de "última observación llevada adelante" (LOCF) para tratar con datos faltantes. Los valores para los sujetos que abandonaron después de la fase aguda, se llevaron a cada punto de tiempo posterior en el ensayo. Las cifras presentan análisis de solo los datos que estaban realmente disponibles para los sujetos en cada punto de tiempo, sin valores transferidos para los sujetos que abandonaron. Se evaluó el efecto del tratamiento sobre el peso, la grasa corporal, las circunferencias de cintura y caderas, la presión arterial sentada, la frecuencia cardíaca y la química sanguínea mediante el uso de una prueba ANOVA de medidas repetidas para la interacción grupo por tiempo, seguida de pruebas t por pares.

RESULTADOS

Características basales: 130 participantes (OXY-280, n = 65 y grupo placebo, n = 65) comenzaron el estudio. Alrededor del 95% de los participantes (OXY-280, n = 63 y grupo placebo, n = 62) completaron el estudio.

Efectos secundarios y eventos adversos

Durante el curso del estudio, no se informaron eventos adversos tanto en el grupo OXY-280, como en el grupo placebo. Tampoco hubo problemas de intolerancias en el OXY-280 y el grupo placebo, incluidas las quejas gastrointestinales como gases, hinchazón, diarrea u otros síntomas relacionados. No hubo dosis omitidas en ambos grupos durante el curso del estudio.

Características físicas basales de los sujetos

Los sujetos en dos grupos de tratamiento (OXY-280 - Placebo) no diferían ($P > 0.05$) inicialmente en edad (43.0 ± 12.2 (media $\pm$ sd); 41.5 ± 12.4 y), peso corporal ($82.1.1 \pm 11.8$; 81.9 ± 11.1 kg) o IMC (26.9 ± 2.8 ; 27.0 ± 2.2 kg/m²). La distribución de género no es significativamente diferente entre los grupos (OXY-280, 40% mujeres; placebo, 43% mujeres).

Características basales de todos los sujetos asignados al azar:

Características	OXY-280 (n=63)	Placebo (n=62)
Masculino (n (%))	23 (36%)	19 (31%)
Femenino (n (%))	40 (64%)	43 (69%)
Edad (años)	43.0 ± 12.2	41.5 ± 12.4
Peso (kg)	82.1 ± 11.8	81.9 ± 11.1
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26.9 ± 2.8	27.0 ± 2.2

MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS

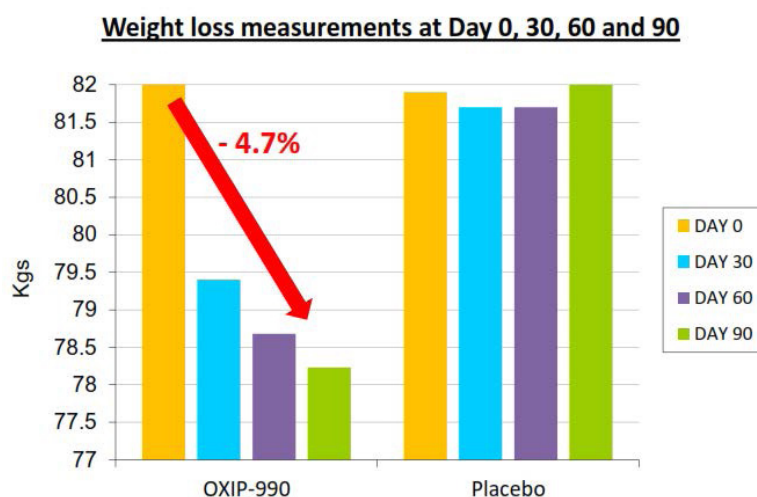
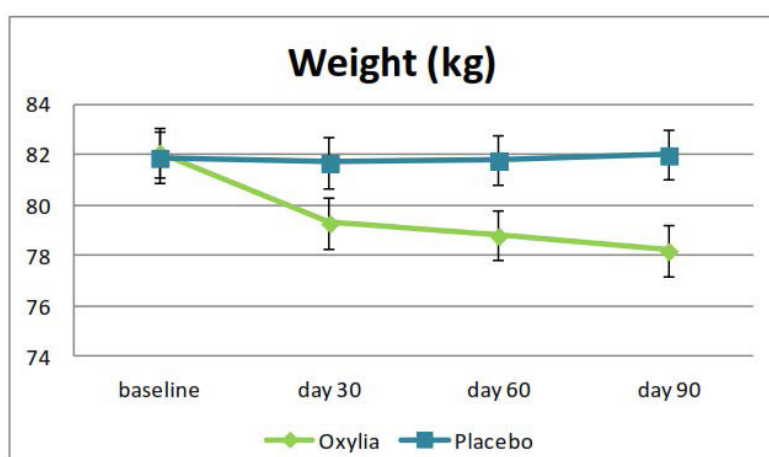
Peso

En general, los participantes en el grupo OXY-280 perdieron más peso que los participantes en el grupo placebo. Se observa una disminución significativa en el peso en cada una de las tres medidas tomadas. El grupo placebo permaneció bastante estable en peso durante el curso de las tres mediciones. La diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa al inicio del estudio, sin embargo, los datos muestran claramente que el grupo OXY-280 mostró la mayor reducción de peso en comparación con el grupo placebo. Esto se mostró con una diferencia de peso significativa entre ambos grupos a partir del día 30 ($p = 0.042$). En el grupo OXY-280, todos los participantes perdieron peso en un rango de 2.6 a 5.3 kg (promedio 3.9 kg) durante los 90 días de prueba, mientras que solo 15 participantes del grupo placebo perdieron peso en un rango de 0.2 a 1.1 kg (promedio 0.3 kg).

Los participantes en el grupo OXY-280, tuvieron una pérdida de peso significativa desde el día 30 en comparación con la medición inicial ($p < 0.001$). En promedio, cada medición de peso posterior también fue significativamente menor que el peso anterior para el grupo OXY-280 ($p < 0.001$) en el transcurso del estudio.

En el grupo OXY-280 (n = 63), los participantes que completaron el estudio perdieron peso en un promedio de 3.9 kg que oscilaron entre 2.6 y 5.8 kg durante el período de prueba de 90 días. El 100% (n = 63) de los participantes en el grupo OXY-280 pudieron bajar de peso al menos 2.6 kg durante los 90 días. Solo el 16% (n = 62) de los participantes en el grupo placebo logró perder peso en un promedio de 0.3 kg. Únicamente hubo una persona en el grupo de placebo que perdió 1,1 kg durante los 90 días de prueba.

Los hombres y las mujeres participantes en el grupo OXY-280 tuvieron una pérdida de peso significativa desde el día 30 en comparación con la medición inicial ($p < 0,001$). No se observó una diferencia de pérdida de peso media significativa entre hombres y mujeres. En el grupo OXY-280, los participantes varones (n = 23) que completaron el estudio, perdieron peso en un promedio de 3,93 kg durante el período de prueba de 90 días. En el grupo OXY-280, las mujeres participantes (n = 40), que completaron el estudio perdieron peso en un promedio de 3.88 kg durante el período de prueba de 90 días.



Circunferencia de la cintura

Hubo una diferencia significativa en las medidas de circunferencia de cintura observadas entre los dos grupos (grupos placebo y OXY-280). El grupo OXY-280 en promedio perdió alrededor de 3.9 cm, con un rango de 3.1 a 5.7 cm en la circunferencia de la cintura desde el inicio hasta los 90 días.

El grupo placebo tiene un nivel relativamente estable de valores de circunferencia de cintura en el transcurso del estudio. Se observó una caída significativa de la circunferencia de la cintura desde el día 30 ($p < 0.05$) en comparación con el valor inicial (semana 0). Por lo tanto, estos datos sugieren que OXY-280 tiene efecto sobre las medidas después de aproximadamente 30 días de suplementación, con un efecto constante en el día 90. Con respecto a la medición individual de la circunferencia de la cintura, todos los participantes en el grupo OXY- 280 perdieron un promedio de 3.9 cm y ninguno perdió en el grupo placebo.

Circunferencia de la cadera

Hubo una diferencia significativa en las medidas de cadera observadas entre placebo y OXY-280. El grupo OXY- 280 en promedio perdió alrededor de 5,6 cm, que oscila entre 4,4 y 7,9 cm en la circunferencia de la cadera desde el inicio hasta los 90 días. El grupo placebo tiene un nivel estable de valores de circunferencia de cadera en el transcurso del estudio. Se observó una caída significativa de la circunferencia de la cadera desde el día 30 ($p < 0.05$) en comparación con el valor inicial (semana 0). Por lo tanto, estos datos sugieren que OXY-280 tiene efecto después de 30 días de suplementación, siendo más constante en el día 90.

Con respecto a la medición individual de la circunferencia de la cadera, todos los participantes en el grupo OXY- 280 perdieron un promedio de 5.6 cm y ninguno perdió en el grupo placebo.

Análisis LOCF de valores físicos.

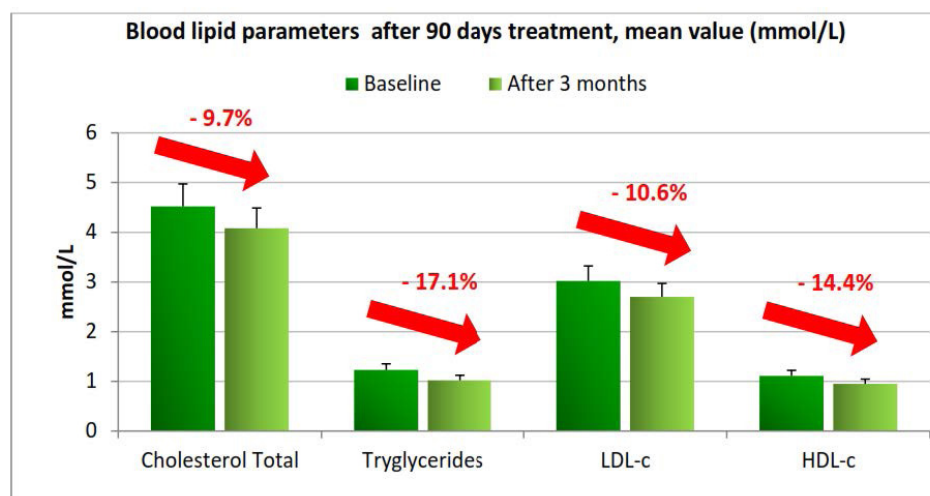
		Females	Males	Total
LDL- cholesterol (mmol/L)	mean	-0.27	-0.10	-0.22
	SD	0.56	0.47	0.54
	Median	-0.30	-0.10	-0.15
	Min	-1.20	-0.90	-1.20
	Max	1.00	0.80	1.00
	p-value ¹	0.011	0.547	0.012
Total cholesterol (mmol/L)	mean	-0.32	-0.17	-0.27
	SD	0.55	0.59	0.56
	Median	-0.30	-0.20	-0.25
	Min	-1.50	-1.10	-1.50
	Max	0.90	1.40	1.40
	p-value ¹	0.002	0.370	0.003
LDL- cholesterol (mmol/L)	mean	-0.08	-0.04	-0.06
	SD	0.21	0.21	0.21
	Median	-0.10	0.00	0.00
	Min	-0.40	-0.50	-0.50
	Max	0.50	0.20	0.50
	p-value ¹	0.085	0.671	0.090
Triglycerides (mmol/L)	mean	-0.16	-0.09	-0.11
	SD	0.39	0.35	0.37
	Median	0.04	0.03	0.04
	Min	-0.79	-0.69	-0.79
	Max	0.83	0.68	0.83
	p-value ¹	0.002	0.250	0.003

Química sanguínea

Parámetros basales de lípidos en sangre por género:

Variable		OXY-280		Placebo	
		Females	Males	Females	Males
LDL- cholesterol (mmol/L)	mean	3.04	2.99	3.06	3.01
	SD	0.64	0.70	0.65	0.72
Total cholesterol (mmol/L)	mean	4.77	4.26	4.81	4.28
	SD	0.70	0.76	0.74	0.80
HDL-cholesterol (mmol/L)	mean	1.07	1.14	1.09	1.12
	SD	0.27	0.28	0.30	0.29
Triglyceride (mmol/L)	mean	1.216	1.261	1.219	1.266
	SD	0.410	0.453	0.418	0.456

Según el análisis LOCF, hubo mejoras estadísticamente significativas de 90 días con el tratamiento con OXY-280 en los niveles séricos de colesterol total (-0.27 ± 0.56 mmol / L, $P = 0.003$); LDL-colesterol (-0.22 ± 0.54 mmol / L, $P = 0.012$); triglicéridos (-0.11 ± 0.37 mmol / L, $P = 0.003$); sin cambios significativos en el colesterol HDL (-0.08 ± 0.21 , $P = 0.090$).



CONCLUSIÓN

En este estudio O|N|R® administrado durante un período de 90 días, mostró reducciones significativas en el peso corporal, la grasa y otras mediciones antropométricas en sujetos con sobrepeso en comparación con los participantes tratados con placebo. Otros efectos beneficiosos que acompañaron a la mayor pérdida de peso del grupo de tratamiento con OXY-280, incluyeron disminución del colesterol LDL en suero, colesterol total y triglicéridos. El número de sujetos retirados del estudio por posibles eventos adversos relacionados con el tratamiento, fue similar en el grupo OXY-280 y el grupo placebo. No se informaron efectos secundarios en ambos grupos.

Efectos relacionados con la composición corporal

La reducción de grasa corporal, el perímetro de cintura y cadera, así como los cambios favorables en los niveles séricos de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos, son resultados evidentes en los sujetos tratados con OXY-280. Se demostraron efectos beneficiosos significativos sobre el peso y grasa corporal, y los lípidos en la sangre de hombres y mujeres con sobrepeso.

En comparación con el placebo, el producto probado no produjo eventos adversos ni efectos secundarios. Por lo tanto, OXY-280 al ser usado según las indicaciones, logra ser beneficioso para la reducción de peso sin un riesgo significativamente mayor de eventos adversos.

5.4 RESISTENCIA A LA INSULINA Y RESPUESTA GLUCÉMICA

5.4.1 EFECTOS DE O|N|R® SOBRE EL CONTROL DE PESO, LA RESPUESTA GLUCÉMICA Y COLESTEROL LDL/HDL

TÍTULO DEL ENSAYO CLÍNICO

Efectos de O|N|R® sobre el control del peso, la respuesta glucémica y el colesterol LDL / HDL.

TIPO DE ESTUDIO

Un ensayo clínico doble ciego que compara O|N|R® contra placebo.

PATROCINADOR

SANKI MAYOR

LABORATORIO

CERN (Centre d'Enseignement et de Recherche en Nutrition) CHBS – BP223356322 Lorient Cedex France.

DIRIGIDO POR

Dr. Bernard Schmitt

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

Nombre del producto: O|N|R®

Apariencia: Polvo

Color: Cafe

Olor: Característico

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Este ensayo clínico estaba destinado a evaluar la posible eficacia de O|N|R® en varias funciones biológicas y antropométricas: diabetes, disminución del índice glucémico, control de peso, equilibrio de LDL / HDL, presencia de antioxidantes en el suero sanguíneo.

VARIABLES EVALUADAS

Se han monitorizado el perfil antropométrico (peso, IMC, circunferencias de cintura y caderas), el perfil biológico (glucemia, insulina, HOMA) y los parámetros lipídicos (triglicéridos, colesterol, HDL-c, LDL-c). La mitad de los sujetos realizó un cruce para la comida de prueba en conjunto con la prueba de glucemia.

NÚMERO TOTAL DE PACIENTES

30 sujetos (15 hombres y 15 mujeres) harán la prueba de glucemia con la comida de prueba cruzada.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y DOSIFICACIÓN

Ingestión de suplemento O|N|R® y placebo durante 30 días de tratamiento con una dosis de 500 mg/día (cada tableta contiene 200 mg de ingredientes activos y 300 mg de excipiente).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y DOSIFICACIÓN

Ingestión de suplemento O|N|R® y placebo durante 30 días de tratamiento con una dosis de 500 mg/día (cada tableta contiene 200 mg de ingredientes activos y 300 mg de excipiente).

INTRODUCCIÓN

Este ensayo clínico estaba destinado a evaluar la posible eficacia de un producto en varias funciones biológicas y antropométricas:

- Diabetes
- Disminución del índice glicémico
- Control de peso
- Balance de LDL/ HDL

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño del estudio

Comida de prueba

Cruce para la comida de prueba en conjunto con la prueba de glucemia, realizada por 15 personas.



Desayuno con producto 508

Desayuno con producto 509



- Protocolo de un mes

Paralelo para una prueba de un mes con 30 personas.

Grupo A j0 _____ 30

Grupo B _____

Grupo A: Producto 508

Grupo B: Producto 509

Población

30 sujetos para el período de un mes, 15 sujetos en cada grupo.

15 sujetos harán la prueba de glucemia con la comida de prueba cruzada.

Grupo 508: 4 hombres y 11 mujeres

Grupo 509: 5 hombres y 10 mujeres

Tabla 1: Perfil antropométrico de la población de estudio.

		Age	Height (m)	Weight	BMI	WC	HC	WC/HC
Group 508	Mean	55	1,63	81,33	30,40	98,73	109,67	0,90
	Std Error	7,8	0,07	13,02	3,37	10,25	6,49	0,08
Group 509	Mean	55	1,63	82,41	30,82	100,77	109,00	0,93
	Std Error	9,4	0,06	12,37	3,85	8,34	7,76	0,07

BMI: Índice de masa corporal= $\text{peso}/\text{estatura}^2$ **WC:** circunferencia de la cintura **HC:** Circunferencia de las caderas.

La población de este estudio tiene sobrepeso con una circunferencia de cintura alta que es un indicador de riesgo diabético y cardiovascular.

Tabla 2: Perfil biológico de la población de estudio.

		Glycemia (mmol/l)	Insulinemia $\mu\text{mol/L}$	HOMA	Triglycerides mmol/L	Cholesterol mmol/L	HDL-c mmol/L	LDL-c mmol/L
Group 508	Mean	6,05	15,73	4,23	1,42	5,76	1,48	3,64
	Std Error	0,89	9,56	3,10	0,49	0,91	0,24	0,88
Group 509	Mean	5,78	12,86	3,30	1,97	6,03	1,42	3,73
	Std Error	0,53	5,95	1,82	1,39	1,05	0,33	0,79

Como el objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto sobre el metabolismo glucídico del producto, se eligió a la población con una glucemia postprandial alta ($>1,15 \text{ g/l} = 6,325 \text{ mmol/l}$), que es una característica de un comienzo de intolerancia a la glucosa que usualmente conduce a la diabetes tipo 2. La insulinemia en ayunas también muestra un comienzo de resistencia a la insulina con valores superiores al límite ($2,6\text{-}11,1 \text{ mcmol/l}$).

Esta es una población en la que es importante prevenir la aparición de diabetes y enfermedades cardiovasculares con un buen estilo de vida que incluya ejercicio físico y hábitos alimenticios saludables.

Protocolo dietético

Comida de prueba:

80 g de pan blanco
15 g de mantequilla
100 g de "Queso blanco" (queso fresco o yogurt con más proteínas y sin bacterias)
250 ml de café o té

Esta comida de prueba representa 357,1 kcal, con 13,6 g de proteína (15,23%), 12,3 g de lípidos (31%), 48 g de carbohidratos (53,77%). 15 personas tomaron la comida de prueba después de un ayuno nocturno dos veces con un retraso de al menos una semana entre las dos mañanas. Una vez se tomaron dos píldoras del producto 508 y 509 al comienzo de la comida de forma aleatoria.

Esto tuvo lugar antes del comienzo del protocolo de un mes.

Protocolo de un mes:

Las 30 personas recibieron consejos para seguir con su dieta habitual tomaron una pastilla durante el desayuno y otra en la cena.

MEDICIONES

Comida de prueba

- OGTT (medidas de la glucemia con autotest, cada 15 minutos después de una comida de prueba con el producto o el placebo).

Protocolo de un mes

Frecuencia: día 0 y día 30

Mediciones antropométricas:

- Peso
- Índice de Masa Corporal
- Circunferencia de cintura
- Circunferencia de cadera
- Relación cintura cadera

Mediciones biológicas:

- Insulinemia
- Glicemia
- Índice HOMA ($\text{Insulinemia} \times \text{Glucemia} / 22,5 = \text{Índice de resistencia a la insulina}$)
- Colesterol
- Colesterol LDL
- Colesterol HDL
- Triglicéridos

Satisfacción del producto: Uso del producto, satisfacción y efectos secundarios.

Productos

508: placebo

509: O|N|R®

RESULTADOS

Comida de prueba

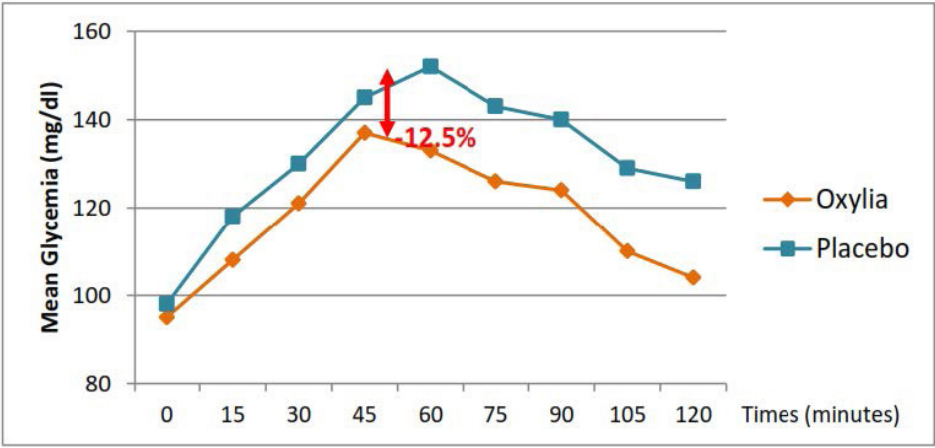
Para evaluar el impacto de O|N|R® en la respuesta glucémica del sujeto, comparamos el valor de la glucemia más alta y la glucemia al final de la prueba.

Un resultado positivo sería un valor menor para la comida de prueba con O|N|R®.

El pico de glucemia es más grande y más temprano con placebo. La disminución de la glucemia también es más rápida con O|N|R® que con el placebo.

Esquema 1: Prueba de glucemia media de comida.

Estos resultados muestran evidencia estadísticamente válida de una eficacia de O|N|R® en la respuesta lucémica a una comida de prueba.



Protocolo de un mes

Mediciones antropométricas

Tabla 4: Peso e Índice de Masa Corporal (IMG).

		Weight 0 (kg)	Weight 30	W30-W0	BMI 0 (kg/m²)	BMI 30	BMI 30-BMI 0
Group 508	Mean	81,33	81,01	-0,31	30,40	30,29	-0,11
	Std Error	13,02	12,45	1,06	3,37	3,16	0,40
Group 509	Mean	82,41	80,15	-2,26	30,82	29,98	-0,84
	Std Error	12,37	11,83	1,57	3,85	3,62	0,58

Los dos grupos perdieron peso durante un mes, pero existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Tabla 5: Circunferencias de cintura y cadera.

		WC 0 (cm)	WC 30	WC 30- WC0	HC 0 (cm)	HC 30	HC 30 - HC 0	WC/ HC 0	WC/HC 30	WC/HC 30- WC/HC0
Group 508	Mean	98,73	99,28	0,55	109,67	110,04	0,37	0,90	0,90	0,00
	Std Error	10,25	9,51	2,07	6,49	5,73	1,71	0,08	0,08	0,02
Group 509	Mean	100,77	99,29	-1,48	109,00	107,21	-1,79	0,93	0,93	0,00
	Std Error	8,34	9,24	2,65	7,76	6,87	2,45	0,07	0,08	0,03

El grupo con el producto 509 disminuyó la circunferencia de cadera y cintura, mientras que el grupo 508 ganó más.

Estos resultados proporcionan una buena evidencia de la eficacia de O|N|R® en el peso y la circunferencia de cintura y cadera, en donde las personas mantuvieron sus hábitos alimenticios.

Análisis biológico

Tabla 6: Metabolismo glucémico.

		Glycemia 0 (mmol/L)	Glycemia 30	GI 30- GI 0	Insulinemia 0 (μmol/L)	Insulinemia 30	I 30-10	HOMA 0	HOMA 30	HOMA 30- HOMA 0
Group 508	Mean	6,055	6,043	-0,012	15,733	13,267	-2,467	4,23	3,56	-0,67
	Std Error	0,892	0,939	0,444	9,560	9,531	9,531	3,10	0,93	2,703
Group 509	Mean	5,78	5,12	-0,66	12,86	9,64	-3,22	3,30	2,19	-1,10
	Std Error	0,53	0,40	0,42	5,95	6,14	3,84	1,82	0,65	1,21

En los dos grupos, la glucemia disminuyó un poco después de un mes. La insulina se redujo más en el grupo 509 que en el grupo 508. Como consecuencia de estos cambios en la glucemia y la insulinemia, el índice HOMA de resistencia a la insulina decreció más en el grupo 509 que en el grupo 508.

Tabla 7: Metabolismo de los lípidos

		TG 0 (mmol /l)	TG 30	TG 30- TG 0	TCh (mmol/l)	TCh 30	TCh30 - Tch0	HDL-c 0 (mmol/L)	HDL -c30	HDL-c 30- HDL-c 0	LDL-c 0 (mmol/l)	LDL-c 30	LDL-c 30- LDL-c 0
Group 508	Mean	1,43	1,352	-0,071	5,757	5,655	-0,101	1,478	1,478	0,000	3,639	3,563	-0,08
	Std Error	0,493	0,481	0,345	0,913	0,976	0,616	0,240	0,244	0,141	0,882	0,905	0,519
Group 509	Mean	1,97	1,76	-0,21	6,03	5,59	-0,44	1,42	1,21	-0,21	3,73	3,35	-0,38
	Std Error	1,39	1,03	0,58	1,05	0,69	0,75	0,33	0,39	0,13	0,79	0,49	0,67

TG: triglicéridos; TCH: colesterol total

Podemos observar una disminución mayor en los parámetros lipídicos en el grupo 509 que en el grupo 508.

Tolerancia e impresión

Una persona de cada grupo se quejó al final de la prueba por los efectos secundarios, pero los eventos no llevaron a dejar de consumir el producto. El producto fue reportado fácil de usar.

GRUPO 509

- 4 personas (n ° 2, 11, 15, 12) sintieron un efecto reductor del producto sobre el apetito
- 4 personas (n ° 2, 11, 15, 9) sintieron un efecto adelgazante
- 2 personas (n ° 11, 16) sintieron un efecto positivo sobre el estrés

GRUPO 508

- 1 persona (n ° 4) sintió un efecto adelgazante
- Hay más impresión de eficiencia en el grupo 509

Discusión

Este ensayo clínico muestra evidencias de una eficacia de O|N|R® en la respuesta glucémica a una comida de prueba con una tendencia a una disminución más rápida después del pico de glucemia. También da evidencias de la eficacia de O|N|R® en la resistencia a la insulina y el control del peso después de un tratamiento de un mes. Seis sujetos del grupo 509 (15 p) encontraron un impacto positivo de su producto (disminución del apetito, efecto adelgazante y antiestrés), solo una persona encontró un efecto adelgazante en el grupo placebo.

5.5 EFECTO ANTIINFLAMATORIO

5.5.1 EFECTOS DEL USO DIARIO DE OXI-288 SOBRE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA

TÍTULO DEL ENSAYO CLÍNICO

Estudio 1: Efecto del uso diario de OXI-288 sobre los niveles de proteína C reactiva.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio doble ciego controlado con placebo que compara OXI-288 contra placebo.

PATROCINADOR

SANKI MAYOR

LABORATORIO

MEDICA TOKYO Co.LTD 20-1, 3 Chome Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku Tokyo JAPAN.

DIRIGIDO POR

Dr. Taro Hirata
clinical@medica-tokyo.jp

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

Nombre del producto: OXI-288

Apariencia: Polvo

Color: Brown

Olor: Característico

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los niveles elevados de proteína C reactiva están asociados con el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes. Examinamos si OXI-288 puede reducir los niveles de proteína C reactiva.

VARIABLES EVALUADAS

Se pidió a los sujetos que administraran dos extracciones de sangre en ayunas para medir los niveles de proteína C reactiva: una antes de comenzar el estudio; y otro al final del estudio (60 días).

NÚMERO TOTAL DE PACIENTES

25 sujetos (hombres y mujeres de 40 a 60 años), 15 sujetos en el grupo OXI-288 y 10 sujetos en el grupo placebo.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y DOSIFICACIÓN

Ingestión de 500 mg / día de suplemento OXI-288 y placebo durante un período de 60 días (cada tableta contiene 200 mg de ingredientes activos y 300 mg de excipiente).

INTRODUCCIÓN

El siguiente estudio investiga el efecto de OXI-288 en el nivel sérico de proteína C reactiva (PCR). Fue un estudio paralelo controlado con placebo de 60 días de duración. La proteína C reactiva (PCR) es una de las proteínas de fase aguda que aumentan durante la inflamación sistémica. Se ha sugerido que evaluar los niveles de PCR en la sangre puede ser una nueva forma de evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Otra investigación sugiere que la inflamación sistémica o silenciosa puede estar implicada en muchas enfermedades que amenazan la vida, como el cáncer, enfermedades cardíacas, derrames cerebrales, diabetes y Alzheimer.

MATERIALES Y MÉTODO

Sujetos

Los voluntarios fueron admitidos en el estudio si calificaron de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: (1) hombres y mujeres de 40 a 60 años mayores, excluyendo mujeres embarazadas y lactantes; (2) ningún diagnóstico de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, diabetes o cáncer; (3) en dosis estables de medicación, si toma alguna; (4) no participar en ningún otro estudio que pueda entrar en conflicto con éste.

25 participantes fueron seleccionados de acuerdo con los criterios anteriores, acordaron participar y completar el estudio (Apéndice 1). El protocolo del estudio fue aprobado por un comité de revisión de investigación independiente, se explicó a cada sujeto y luego se firmó un consentimiento informado.

Todos los sujetos recibieron instrucciones de continuar con sus medicamentos recetados actuales, preparaciones de venta libre y suplementos; no cambiar su dieta o estilo de vida; y notificar a los investigadores sobre cualquier cambio que ellos o sus profesionales de atención médica pudieran hacer en sus medicamentos durante el período de estudio. También recibieron instrucciones de mantener su ingesta habitual de café, té, bebidas alcohólicas y refrescos; su rutina de ejercicios; y no hacer ningún esfuerzo especial para cambiar su peso.

Tratamiento

Los voluntarios en el grupo de tratamiento consumieron 500 mg de OXI-288 por día, 250 mg con el desayuno y 250 mg con la cena, durante un período de 60 días. Los sujetos en el grupo de placebo consumieron 500 mg de éste por día, 250 mg con cada comida durante un período de 60 días.

DISEÑO DEL ESTUDIO

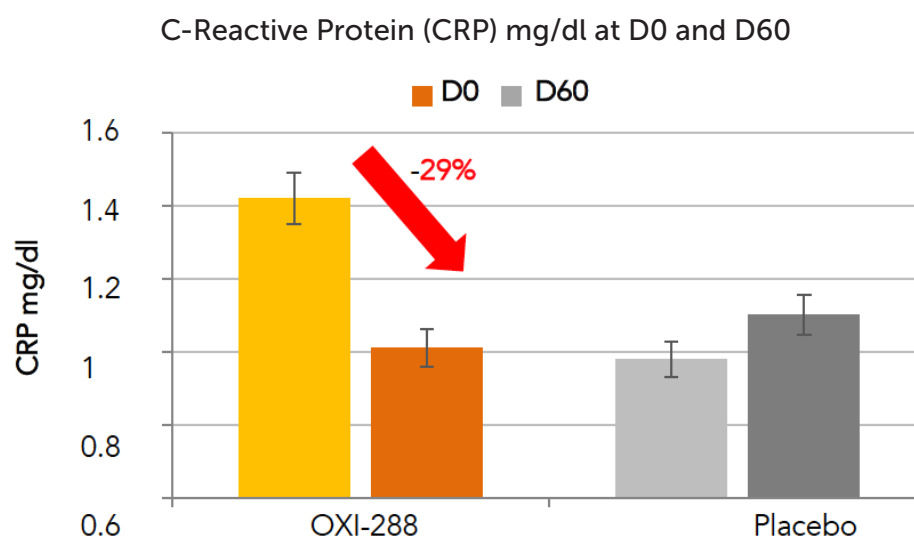
Este estudio doble ciego controlado con placebo se realizó durante 60 días. Veinticinco sujeto completaron todos los aspectos del estudio (15 en el grupo de tratamiento, 10 en el grupo de placebo). Se pidió a los pacientes que hicieran dos extracciones de sangre en ayunas, uno antes de comenzar el estudio y otro al final del estudio (60 días).

RESULTADOS

La Tabla 1 presenta datos de química sanguínea para PCR para 25 personas, 15 en el grupo de tratamiento y 10 en el grupo de placebo. Los datos para cada materia se presentan en el Apéndice 1.

Tabla 1. Mediciones de proteína C.

	C-Reactive Protein (CRP) mg/dl	
Group		
OXI-288	1.42 ±1.62	1.01 ±1.35
Placebo	0.98 ±0.84	1.10 ±0.48



DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio mostraron una disminución significativa en los niveles promedio de PCR de los sujetos que estaban en el grupo de tratamiento. La media de las puntuaciones de PCR previas al tratamiento en el grupo de tratamiento fue de 1,42, y la media de las puntuaciones posteriores al tratamiento fue de 1,01. Estos sujetos, en promedio, mostraron una disminución del 29% en sus puntajes de PCR después de tomar el OXI-288 durante 60 días. No hubo tal reducción en los puntajes de PCR en el grupo de placebo, y de hecho, los puntajes mostraron un aumento promedio. El puntaje inicial fue de 0.98 y el final fue de 1.10. El grupo de placebo incrementó un 12%.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el estudio encontró que los sujetos que tomaron OXI-288 durante 60 días mostraron una disminución en sus niveles de PCR medidos de más del 29%. Los pacientes que tomaron un placebo, no mostraron disminución. El análisis de los datos arrojó una diferencia estadísticamente significativa entre las dos condiciones de tratamiento, lo que sugiere que OXI-288 puede reducir los niveles de PCR. Este hallazgo se basó en tamaños de muestra pequeños y debería replicarse en un estudio más amplio. Sin embargo, teniendo en cuenta la literatura reciente sobre la importancia de la PCR como un indicador de la salud cardíaca y otros problemas que amenazan la vida, el hallazgo de una reducción promedio de la PCR, después de un régimen de OXI-288, es un resultado prometedor que merece mayor atención.

5.6 PRESIÓN ARTERIAL

5.6.1 EFECTO DEL USO DIARIO DE OXI-280 SOBRE LOS NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL

TÍTULO DEL ESTUDIO CLÍNICO

Estudio: Efecto del uso diario de OXI-288 sobre los niveles de presión arterial.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo que compara OXI-288 contra placebo.

PATROCINADOR

SANKI MAYOR

LABORATORIO

MEDICA TOKYO Co.LTD 20-1, 3 Chome Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku Tokyo. JAPAN.

DIRIGIDO POR

Dr. Taro Hirata

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

Nombre del producto: OXI-288

Apariencia: Polvo

Color: Cafe

Olor: Característico

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio fue evaluar la acción de OXI-288 para la reducción de la presión arterial en humanos.

VARIABLE EVALUADA

En los días 0, 15 y 30 del estudio, se midió la presión arterial del sujeto en su mano derecha en posición sentada.

NÚMERO TOTAL DE PACIENTES

25 sujetos (hombres y mujeres de 18 a 60 años), con una presión arterial promedio entre 120-160 / 80-100.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y DOSIFICACIÓN

Ingestión de 500 mg / día de suplemento OXI-288 y placebo durante un período de 30 días (cada tableta contiene 200 mg de ingredientes activos y 300 mg de excipiente).

RESUMEN

OXI-288 es un suplemento nutricional formulado a partir de extractos de plantas mediterráneas comestibles (oliva y romero) y frijoles. OXI-288 no tiene toxicidad conocida asociada con su uso.

Los polifenoles de oliva y romero se han asociado con varios beneficios para la salud cardiovascular. Este estudio tiene como objetivo examinar la influencia de OXI-288 en la presión arterial (presión sanguínea en humanos sanos con presión arterial alta normal o hipertensión esencial en etapa 1). Se realizó un ensayo clínico controlado en 25 sujetos adultos sanos para evaluar la eficacia de OXI-288 para la reducción de la presión arterial en humanos.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (PA) frecuentemente coexiste con diabetes y se presenta con el doble de frecuencia en personas diabéticas que en personas no diabéticas. Representa hasta el 75% del riesgo adicional de enfermedad cardiovascular en personas con diabetes, lo que contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad general en esta población de alto riesgo. Es uno de los factores de riesgo tratables más importantes para las enfermedades cardiovasculares debido a su alta prevalencia y resultados letales.

Diferentes estudios han informado que la prevalencia global de hipertensión en adultos es de 3.4 a 72.5%. Se estima que en 2025 habrá 333 millones de pacientes en países desarrollados y 639 millones de pacientes en países en desarrollo que sufrirán de hipertensión. Aunque ha sido más dominante en los países industrializados en las últimas décadas, ahora es un tema desafiante y su prevalencia está aumentando rápidamente en muchos países en desarrollo.

Blood Pressure Category	Systolic mm Hg (upper #)		Diastolic mm Hg (lower #)
Normal	less than 120	and	less than 80
Prehypertension	120 – 139	or	80 – 89
High Blood Pressure (Hypertension) Stage 1	140 – 159	or	90 – 99
High Blood Pressure (Hypertension) Stage 2	160 or higher	or	100 or higher
Hypertensive Crisis (Emergency care needed)	Higher than 180	or	Higher than 110

MATERIALES Y MÉTODO

Este ensayo clínico controlado aleatorio secuencial se realizó en 25 sujetos con una presión arterial entre 120- 160 / 80-100 mmHg. Después de obtener el consentimiento informado de todos, fueron asignados aleatoriamente a uno de estos dos grupos: grupo OXI-288 o grupo placebo. La asignación a los dos grupos se realizó mediante una lista secuencial preparada sobre la base de una tabla de números aleatorios. Los sujetos en el OXI-288 recibieron píldoras OXI-288 y aquellos en el grupo placebo recibieron píldoras que eran similares en forma y peso. Los sujetos recibieron instrucciones de tomar 250 mg en el desayuno y 250 mg en la noche durante 30 días.

MEDICIONES

En los días 0, 15 y 30 del estudio, se midió la presión arterial del paciente en su mano derecha en posición sentada. La presión arterial se midió dos veces a intervalos de 5 a 10 minutos y se registró el promedio. La presión de pulso (PP) se calculó como la diferencia entre SBP y DBP.

Los pacientes con diabetes mellitus, nefropatía, enfermedad arterial periférica, retinopatía, antecedentes de accidente cerebrovascular o enfermedad cardíaca (incluida la hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio previo, angina de pecho, un procedimiento de revascularización previa o insuficiencia cardíaca) fueron excluidos del estudio.

El ensayo incluyó a 25 voluntarios sanos, hombres y mujeres, de edades entre 18 y 60 años, con un índice de masa corporal (IMC) ≤ 35 y una presión arterial promedio entre 120-160 / 80-100.

También se excluyeron los sujetos que usaban medicamentos que podían producir pérdida de peso, o que estaban en dosis inestables (dosis estable = la misma dosis durante los tres meses anteriores) de medicamentos que influyen en la presión arterial. Los sujetos debían abstenerse de fumar y consumir cafeína durante cuatro horas antes de las mediciones de presión arterial. Los sujetos no cambiaron su dieta basal o actividad física durante el estudio.

También se excluyeron los sujetos que usaban medicamentos que podían producir pérdida de peso, o que estaban en dosis inestables (dosis estable = la misma dosis durante los tres meses anteriores) de medicamentos que influyen en la presión arterial. Los sujetos debían abstenerse de fumar y consumir cafeína durante cuatro horas antes de las mediciones de presión arterial. Los sujetos no cambiaron su dieta basal o actividad física durante el estudio.

Al finalizar el estudio, se instruyó a los sujetos sobre las recomendaciones dietéticas y de estilo de vida apropiadas para la hipertensión, y se les aconsejó que hicieran un seguimiento con sus médicos tratantes. La variable de resultado fue la diferencia en la presión arterial entre los grupos OXI-288 y placebo desde el inicio hasta los 30 días.

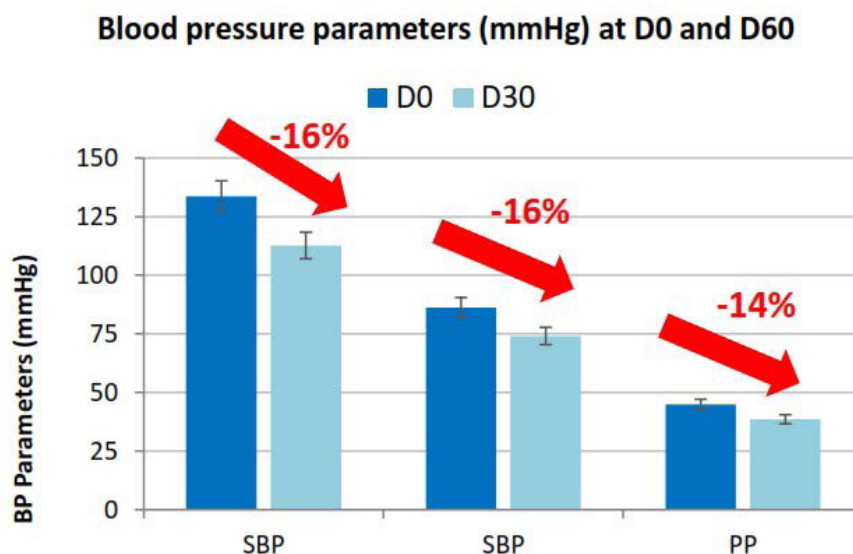
RESULTADOS

Veinticinco sujetos completaron el estudio. Dos sujetos, uno en el grupo OXI-288 y otro en el grupo placebo, informaron dolor de cabeza moderado, que se resolvieron en el momento.

Tabla 1: Medios de SBP, DBP y PP en diferentes etapas del estudio.

Variable	Group	Day 0	Day 15	Day 30
Systolic blood pressure (mm Hg)	Placebo	134.4	132.8	134.3
	OXI-288	133.6	120.7	112.7
Pulse Pressure (mm Hg)	Placebo	86.2	87.3	85.5
	OXI-288	88.7	79.9	74.1
Pulse Pressure (mm Hg)	Placebo	48.2	45.5	48.8
	OXI-288	44.9	40.8	38.6

Las comparaciones entre las medias de las variables cuantitativas al comienzo del estudio se muestran en la Tabla 1. Las medias de DBP, SBP y PP fueron significativamente diferentes para el grupo OXI-288.



En el grupo OXI-288, las medias de PAS y PP mostraron diferencias estadísticamente significativas a lo largo del estudio (en la línea de base, en los días 15 y 30 de la intervención), ya que la PAS disminuyó de 133.6 mmHg al comienzo (día 0) a 112,7 mmHg (día 30) al final del estudio. En el mismo período de tiempo, la media de DPB disminuyó de 88.7 mmHg (día 0) a 74.1 mmHg (día 30).

El grupo OXI-288 tiene una frecuencia de pulso más baja al final del estudio: la media de PP disminuyó de 44,9 mmHg (día 0) a 38,6 mmHg (día 30).

En el grupo placebo, la media de DPB, SBP y PP no mostró ninguna diferencia estadística durante la intervención. Al final del estudio, las medias de SBP y PP en el grupo placebo fueron significativamente más altas que las del grupo OXI-288.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Al comienzo del estudio, en ambos grupos, la distribución de los participantes según el sexo, el método de tratamiento, la clasificación DBP y SBP, no fue significativamente diferente.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar los efectos terapéuticos a corto plazo de OXI-280 en la presión arterial de los sujetos.

Nuestros hallazgos mostraron que la media de PAS en el grupo OXI-288 disminuyó de 133.6 mmHg al comienzo (día 0) a 112.7 mmHg (día 30), lo cual es estadísticamente significativo.

La PAS se redujo de 88.7 mmHg a 74.1 mmHg y la media de PP disminuyó de 44.9 mmHg a 38.6 mmHg. En este estudio, la efectividad terapéutica positiva se definió como una disminución de 20 mmHg o más en DBP y 10 mmHg o más en SBP.

Por lo tanto, OXI-288 podría emplearse como una "medida dietética" para mantener una presión arterial saludable en personas con prehipertensión o en un rango levemente hipertensivo.

6. CONCLUSIÓN

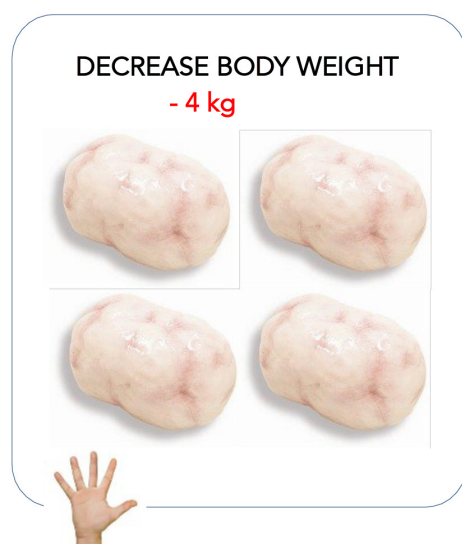
O|N|R® es un complejo de compuestos activos que funcionan sinérgicamente para mantener un equilibrio saludable del metabolismo del azúcar en el cuerpo humano. Este complejo único ha sido formulado con bioactivos emitidos a partir de ingredientes mediterráneos (oliva, romero y frijoles negros), conocidos por reducir los riesgos relacionados con el síndrome metabólico (enfermedades cardiovasculares, diabetes, derrames cerebrales, etc.).

La disciplina metabólica es esencial para el control exitoso del peso, pero también impacta directamente las células y la salud general del cuerpo. Al apoyar el metabolismo del azúcar, O|N|R® ayuda a aumentar la absorción de insulina de las células, promueve la producción de energía y reduce la inflamación.

O|N|R® apunta a tres zonas de impacto en el cuerpo humano:

- El primer mecanismo nos lleva al nivel del estómago y el intestino para reducir la oxidación y la absorción de azúcar en la zona gastrointestinal y equilibrar los alimentos con IG alto.
- La siguiente etapa es la circulación sanguínea, un nivel importante donde al reducir la glicación y mejorar la microcirculación sanguínea, podemos mejorar el metabolismo del azúcar.
- Nuestra investigación se centra en el nivel celular, al mejorar la función mitocondrial, reducir la inflamación, podemos reducir la acumulación de grasa en las células adipocíticas y reducir la resistencia a la insulina.

Los resultados de los ensayos clínicos de O|N|R® mostraron la consecuente mejora de la salud de la población con respecto a:



Reference size

Se le puede enviar a usted para demostración como modelo de silicio de 1 kg de grasa, tamaño y peso reales.

- Incremento en la capacidad antioxidante después de 30 días (prueba ORAC + 300%).
- Reducción de peso (-4.6%), circunferencia de cintura (- 4.6%) y circunferencia de cadera (-5.2%) después de 3 meses.
- Reducción de los riesgos cardiovasculares después de 3 meses: TCh (-9.7%), LDL-c (-10.6%), HDL-c (-14.4%) y Tg (-17.1%).
- Pico de glucemia más bajo durante la comida de prueba (-12.5%).
- Reducción de los niveles de presión arterial después de 1 mes de DBP (-16%), SBP (-16%) y PP (-14%).
- Reducción del factor inflamatorio TNF-a después de 1 mes (-29%).

Al equilibrar el metabolismo del azúcar, O|N|R® mejora la salud general de las personas, beneficios que se pueden sentir en su vida diaria.