



Revisión

Eficacia de los hidroxycinamatos y los beta-glucanos como herramientas dietéticas frente a la obesidad y sus disfunciones asociadas y su aplicación como nutraceutico *Effectiveness of hydroxycinnamates and beta-glucans as dietary tools against obesity and its associated dysfunctions, and their application as nutraceuticals*

Joaquín García Cordero, Beatriz Sarria Ruiz, Susana González Rámila, Laura Bravo Clemente y Raquel Mateos Briz

Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición ICTAN. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid

Resumen

Durante los últimos años se ha incrementado la incidencia de casos de sobrepeso/obesidad entre la población, afectando en ciertas partes del mundo a más de la mitad de la población adulta. La obesidad lleva asociada comorbilidades como la diabetes tipo 2, la esteatosis hepática no alcohólica y las enfermedades cardiovasculares entre otras muchas, que la han convertido en la segunda causa de muerte evitable en el mundo, solo por detrás del tabaquismo. Ante esta nueva realidad se hace necesaria la búsqueda de nuevas estrategias para combatir el sobrepeso/obesidad y sus patologías asociadas. Los nutraceuticos o suplementos dietéticos se han convertido en una herramienta dietética de sumo interés gracias a su contenido en compuestos bioactivos beneficiosos para la salud. De entre estos compuestos bioactivos, este estudio abordará en profundidad dos de ellos: una fibra soluble, los β -glucanos procedentes de la avena, y un tipo de compuesto fenólico, los hidroxycinamatos. Ambos tipos de compuestos presentan efectos complejos y multifactoriales al actuar como agentes hipolipemiantes, hipoglucemiantes, antioxidantes, prebióticos o saciantes. Ejercen su efecto modulando diferentes vías metabólicas que afectan tanto a la absorción como al metabolismo de los lípidos y los glúcidos, reduciendo el daño oxidativo, promoviendo la proliferación de especies bacterianas beneficiosas y reduciendo la ingesta dietética. Se puede concluir que tanto los beta-glucanos como los hidroxycinamatos presentan potencial como herramienta nutricional en el manejo de distintas disfunciones metabólicas asociadas a la obesidad.

Palabras clave:

Obesidad.
Compuestos bioactivos.
 β -Glucanos.
Hidroxycinamatos.
Estudios clínicos de intervención en humanos.

Abstract

Over the last few years the prevalence of overweight and obesity has increased, affecting in certain parts of the World to more than half of the adult population. Obesity has been related to disorders such as type-2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, and cardiovascular diseases, among others, which has made obesity the second cause of preventable death, only behind smoking. Bearing this in mind, it is necessary to find new strategies to overcome overweight/obesity and its associated pathologies. In this context, nutraceuticals and dietary supplements have become interesting tools thanks to their composition, rich in bioactive compounds beneficial to health. Among bioactive compounds, this study will focus on β -glucans, a type of soluble dietary fiber, and hydroxycinnamic acids, a group of phenols. Both types of compounds show complex and multifactorial effects, acting as hypolipemic, hypoglycemic, antioxidant, prebiotic and satiating agents. They act by modulating different metabolic pathways, affecting the absorption and metabolism of lipids and carbohydrates, reducing oxidative damage, promoting the proliferation of beneficial bacterial species, and reducing dietary intake. It may be concluded that both beta-glucans and hydroxycinnamates have potential as nutritional tools for the management of obesity and its associated metabolic dysfunctions.

Keywords:

Obesity. Bioactive compounds.
 β -Glucans.
Hydroxycinnamates.
Clinical trials.

Recibido: 14/04/2020 • Aceptado: 24/06/2020

Agradecimientos: JGC agradece la beca predoctoral de la Comunidad de Madrid (PEJD-2018-PRE/SAL-9104). SGR es una estudiante predoctoral financiada por ORIVA (Interprofesional del Aceite de Orujo de Oliva). Se agradece la financiación por la Agencia Estatal de Investigación del proyecto AGL2015-69986-R.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

García Cordero J, Sarria Ruiz B, González Rámila S, Bravo Clemente L, Mateos Briz R. Eficacia de los hidroxycinamatos y los beta-glucanos como herramientas dietéticas frente a la obesidad y sus disfunciones asociadas y su aplicación como nutraceutico. Nutr Hosp 2020;37(5):1061-1071

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03125>

Correspondencia:

Joaquín García Cordero. Departamento de Metabolismo y Nutrición.
Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).
C/ José Antonio Nováis, 10. 28040 Madrid
e-mail: j.garcia@ictan.csic.es

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una de las patologías más extendidas mundialmente, habiendo duplicado su prevalencia en los últimos 30 años con más de 1900 millones de adultos con sobrepeso y 650 millones de obesos en 2016, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). En ese año, un 39 % de la población adulta mundial tenía sobrepeso y el 13 % era obesa (11 % de hombres y 15 % de mujeres) (1). En España, los datos son igual de alarmantes, con más de la mitad de la población adulta española (54,5 %) aquejada de exceso de peso en 2017. Además, un 17,4 % de los adultos había alcanzado el rango de la obesidad. Esto supone un incremento de 2,4 veces con respecto al porcentaje de obesidad de hace 30 años (7,4 % en 1987) (2). Aunque sobrepeso y obesidad se consideran derivados de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, también hay factores genéticos, epigenéticos, medioambientales y socioeconómicos implicados en su etiología, desempeñando un importante papel la microbiota colónica ("endotoxemia metabólica"), el periodo perinatal y las primeras etapas de vida ("programación metabólica") en el desarrollo de la obesidad en el adulto. La obesidad lleva asociadas comorbilidades tales como la enfermedad coronaria, los accidentes cerebrovasculares, la hipertensión, la dislipemia, la resistencia a la insulina, la diabetes *mellitus* tipo 2, la esteatosis hepática no alcohólica, la inflamación y el síndrome metabólico, además de trastornos del aparato locomotor como la osteoartritis y algunos tipos de neoplasias (endometrio, mama, hígado) (3). Ello ha convertido a la obesidad en la segunda causa de mortalidad evitable tras el tabaquismo.

Teniendo en cuenta que es una enfermedad prevenible si se actúa sobre factores del estilo de vida como la alimentación (dieta sana y equilibrada a los requerimientos energéticos y nutricionales) y la actividad física (reduciendo el sedentarismo y aumentando las horas dedicadas al ejercicio físico), incidir sobre estos aspectos debería hacer posible observar un descenso en la prevalencia de la obesidad. Sin embargo, la realidad es que la incidencia continúa aumentando a pesar de las medidas tomadas por los organismos gubernamentales. Claramente, se ha de seguir incidiendo en mensajes a la población que redunden en la necesidad de adoptar patrones de vida y alimentación más saludables. Pero igualmente, han de buscarse soluciones alternativas que ayuden no solo a prevenir, sino también a combatir esta epidemia entre las personas afectadas, a quienes les resulta difícil aplicar, de manera sostenida en el tiempo, dichos cambios en sus hábitos dietéticos y de ejercicio físico.

Es, por tanto, un reto social encontrar soluciones eficaces para mejorar la salud y el bienestar de la población afectada, aplicando estrategias que necesariamente deben contemplar una aproximación práctica y realista que facilite la adopción de dichas medidas durante tiempos prolongados, evitando el riesgo de abandono de las pautas efectivas a corto plazo, como la realización de dietas de adelgazamiento y el aumento del ejercicio físico, que adolecen de una clara falta de adherencia y continuidad a largo plazo.

Los nutracéuticos o suplementos dietéticos, así como los alimentos funcionales, que contienen compuestos bioactivos con efectos beneficiosos para la salud, han cobrado un papel relevante como herramienta coadyuvante frente a diversas patologías, incluidos el sobrepeso y la obesidad. Actualmente existen numerosos nutracéuticos destinados a la pérdida de peso que emplean sustancias naturales o extractos de plantas ricas en polifenoles o metilxantinas, como el té verde o el café verde, la yerba mate y el guaraná, así como fibras dietéticas solubles, como pectinas, quitosano, glucomanano, psyllium, etc. Los mecanismos de acción de los polifenoles (PF) y de la fibra soluble (FS) son distintos; afectan a la absorción y el metabolismo de los nutrientes (grasas y azúcares, fundamentalmente) con efecto termogénico, promoviendo la saciedad, actuando como laxantes, etc., por lo que podrían ejercer acciones complementarias o sinérgicas. Sin embargo, a pesar de que en el mercado existen productos que combinan diversos extractos ricos en PF (p. ej., yerba mate, guaraná y damiana), hasta donde conocemos no existen nutracéuticos que combinen PF y FS. Igualmente, los alimentos funcionales pueden ser una alternativa interesante que permita ofrecer a las personas con sobrepeso/obesidad alimentos atractivos que, además de reducir el aporte calórico de alimentos similares, incluyan compuestos con efecto saciante y que faciliten la pérdida de peso.

Por ello, y a la vista del alto índice de población que presenta obesidad, en el presente trabajo se revisarán las capacidades de la fibra soluble y los PF como herramientas coadyuvantes en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, centrándonos en los beta-glucanos, una fibra soluble presente en la avena, y los hidroxicinamatos, un amplio grupo de sustancias pertenecientes a la familia de los polifenoles.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica, empleando como motores de búsqueda *online* los buscadores científicos Google Academics, Pubmed y Web of Science, e introduciendo como palabras clave en inglés "hidroxicinamatos", "beta-glucanos", "obesidad", "diabetes" y "microbiota". Se estableció como límite de antigüedad el de los artículos publicados en los 10 últimos años, a excepción de los estudios clínicos de suma relevancia. Se revisaron un total de 162 artículos, de los que se seleccionaron 74, tomándose como criterios de inclusión que se tratase de estudios clínicos en seres humanos, con un $n > 15$, centrados en grupos poblacionales mayores de 18 años, sanos o con enfermedad metabólica (obesidad/sobrepeso (índice de masa corporal (IMC) $> 25 \text{ kg/m}^2$), hipercolesterolemia (colesterol total $> 200 \text{ mg/dL}$ y LDL $> 130 \text{ mg/dL}$), prediabetes (glucosa $> 100 \text{ mg/dL}$ y HbA1c $> 5,7 \%$), y de revisiones centradas en estudios clínicos de seres humanos o estudios de modelos animales de obesidad. Tras una segunda revisión se seleccionaron 49 artículos conforme a su impacto a nivel clínico y a si proporcionaban o no alguna explicación del mecanismo biológico subyacente a los efectos beneficiosos de los β -glucanos y los hidroxicinamatos (Fig. 1).

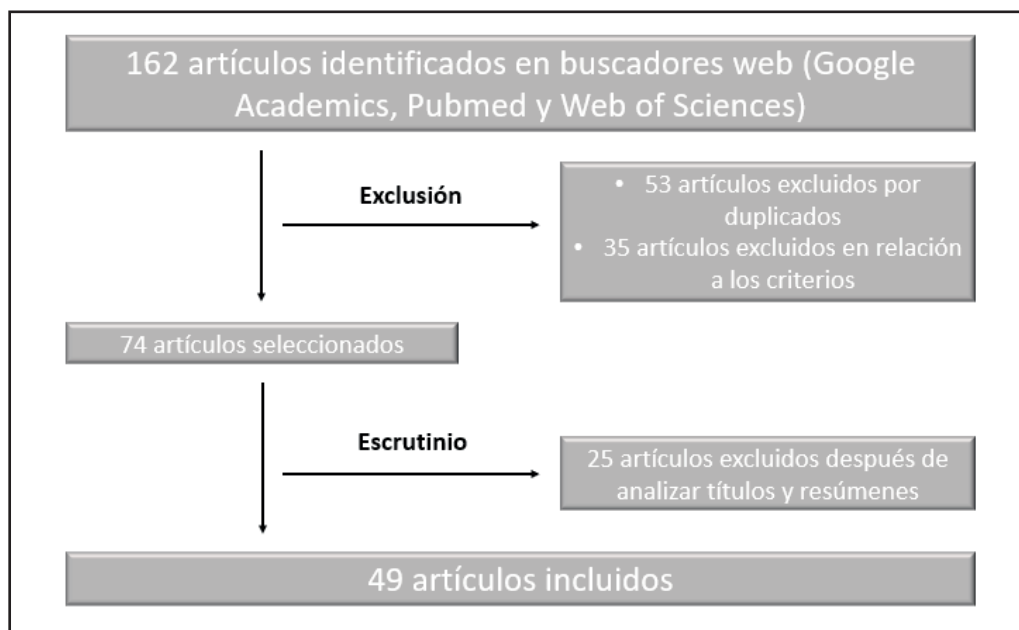


Figura 1.
Diagrama de flujo de la búsqueda de artículos científicos.

EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS β -GLUCANOS

La fibra dietética (FD) es un componente vegetal conformado por polisacáridos y lignina. La fibra soluble (FS), al igual que la fibra insoluble (FI), es resistente a la hidrólisis por las enzimas digestivas humanas, si bien la FS sí puede ser metabolizada por la microbiota intestinal, por lo que se la considera un prebiótico al favorecer el crecimiento de las bacterias lácticas y las bifidobacterias (4,5).

Entre las distintas fuentes y tipos de fibra soluble se encuentran las pectinas, ciertos tipos de hemicelulosas, los glucomananos, los galactomananos, el quitosano, etc., así como los beta-glucanos (BG). Los BG son polímeros de glucosa de alto peso molecular que, en el caso de las levaduras, los hongos, las setas y las algas, consisten en polímeros ramificados de β -(1,3)-glucanos y β -(1,6)-glucanos (Fig. 2) con propiedades inmunomoduladoras. Por su parte, en los cereales, la avena y la cebada principalmente, son mayoritarios los polímeros lineales de glucosa con enlaces β -(1,4) y β -(1,3) (Fig. 2), tratándose de un producto económico que se obtiene fácilmente tras el molido de los granos (6,7). Como otros tipos de FS, los BG forman soluciones viscosas a baja concentración y son altamente fermentables en el intestino grueso (6), siendo estas propiedades las principales responsables de los efectos beneficiosos de los BG. Pero no todas las FS presentan los múltiples efectos beneficiosos de los BG, siendo de especial relevancia sus propiedades hipolipemiantes, hipoglucemiantes, prebióticas y saciantes, tal como se resume en la figura 2. En la tabla I se resumen algunos de los principales estudios clínicos llevados a cabo recientemente con BG.

Numerosos estudios y meta-análisis han mostrado un claro efecto de los BG para disminuir los niveles séricos de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos (TG) (6,8). La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) emitió un dictamen favorable, admitiendo la evidencia de que el consumo regular de al menos 3 g/d de BG contribuye al mantenimiento de concentraciones normales de colesterol (9), así como un efecto específico de los BG de la avena para reducir los niveles de colesterol (10). Este efecto se asocia a su alta viscosidad, que ralentiza el vaciado gástrico y dificulta la acción de las enzimas digestivas y las sales biliares, entorpeciendo en consecuencia la absorción de grasas y ácidos biliares. Además, los BG se fermentan más rápidamente que las otras FS, produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC: ácidos acético, propiónico y butírico, mayoritariamente) en una proporción que favorece una menor síntesis hepática de colesterol, entre otros efectos.

Junto a su marcado efecto hipolipemiante, es también conocido el efecto de los BG para reducir la respuesta glucémica e insulinémica posprandial, y mejorar la sensibilidad a la insulina tanto en los sujetos diabéticos como en los no diabéticos (6), lo que ha propiciado un dictamen favorable de la EFSA, que establece un consumo de 4 g de BG por cada 30 g de carbohidratos digeribles para lograr un descenso en la respuesta glucémica posprandial (11). De nuevo, este efecto se asocia a la alta viscosidad de los BG, que retrasan el vaciado gástrico y la digestión y absorción de nutrientes. También los AGCC producidos tras la fermentación de los BG modulan la expresión del transportador de glucosa GLUT4 en los tejidos periféricos (músculo y tejido adiposo), favoreciendo la captación de glucosa (12).

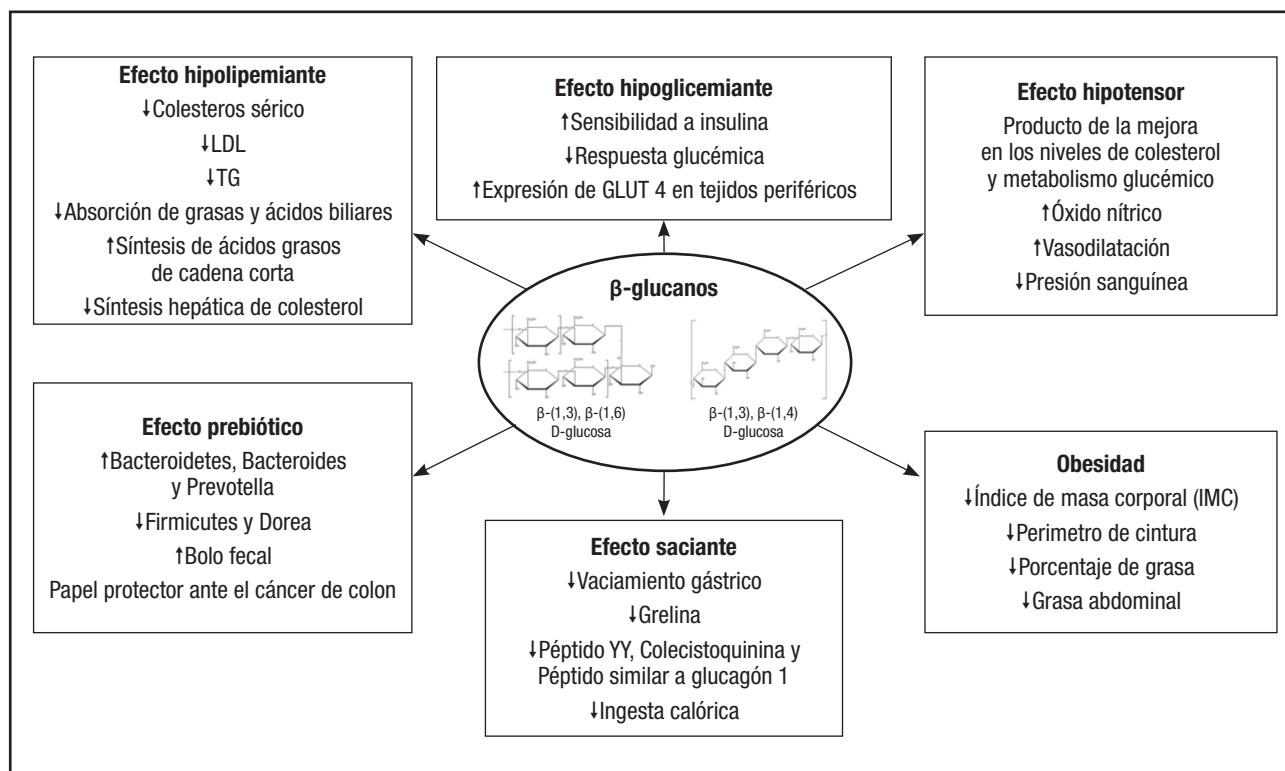


Figura 2.

Efectos fisiológicos de los β -glucanos y su relevancia para la salud.

Este efecto de reducción de los niveles de colesterol sérico y la mejora del metabolismo lipídico pueden explicar el efecto hipotensor que se ha observado en diversos estudios de intervención sobre distintos grupos de población tras el consumo de BG (13,14). No obstante, también se puede atribuir este efecto al aumento de los niveles de óxido nítrico, que tiene propiedades vasodilatadoras, como se ha observado en pacientes con hipercolesterolemia tras el consumo de BG aunque sin efectos sobre la función endotelial determinada por pletismografía (dilatación mediada por flujo o FMD) (15).

Estudios *in vitro* muestran un claro efecto prebiótico de los BG. Aunque no abundan los estudios en seres humanos (Tabla I), un estudio llevado a cabo en voluntarios con normopeso y con sobrepeso reportó un aumento de la proliferación de *Bacteroidetes*, *Bacteroides* y *Prevotella*, y una reducción del recuento de *Firmicutes* y *Dorea* tras el consumo de alimentos ricos en BG, lo que se correlaciona con una disminución de los parámetros de riesgo cardiovascular, incluidos el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura, los niveles sanguíneos de TG, LDL, HDL y glucosa, y la presión sanguínea (16). Incluso se ha observado un papel protector de los BG frente al cáncer de colon (17).

Al igual que otras fibras solubles, los BG de avena y cebada favorecen el aumento del tamaño del bolo fecal, contribuyendo así a la salud intestinal (18). A pesar de ser altamente fermentables,

se ha demostrado una buena tolerancia con consumos diarios de hasta 10 g de BG, sin provocar síntomas gastrointestinales adversos (19).

Asimismo, estudios recientes avalan el efecto de los BG para promover la saciedad y reducir la ingesta energética (20). Tanto la ralentización del vaciado gástrico provocada por los BG, con un aumento directo de la sensación de saciedad, como los AGCC producidos tras la fermentación de los BG modulan la secreción de hormonas gastrointestinales orexigénicas (grelina) y anorexigénicas [péptido tirosina-tirosina (PYY), colecistoquinina (CCK), péptido similar al glucagón 1 (GLP-1 Glucagon Like Peptide 1)], dando lugar a una menor ingesta calórica (14).

Todo ello otorga a los BG un papel relevante como compuestos bioactivos frente a la obesidad. Así lo demuestran numerosos estudios revisados en un meta-análisis recientemente publicado (21), que relacionan la ingesta de productos ricos en BG con una disminución del IMC, la circunferencia de la cintura y la ingesta calórica. Este efecto es especialmente prevalente en los sujetos con sobrepeso/obesidad, en quienes Aoe y cols. (22) observaron una importante mejora de los parámetros antropométricos, como el peso, el IMC, la grasa visceral y la circunferencia de la cintura, tras la ingesta de cebada rica en BG (22).

Aunque algunas de estas propiedades de los BG son compartidas por otros tipos de fibra soluble, no todas las fibras combinan los diversos efectos positivos de los BG frente a las disfunciones

Tabla I. Principales estudios clínicos* llevados a cabo sobre los efectos de los β-glucanos (BG) incluidos en esta revisión

Referencia	Tipo de estudio	n	Duración	Criterios	Intervención	Resultados
Mitsou y cols., 2010 (4)	Aleatorizado, doble-ciego, controlado y paralelo.	52	6 semanas	Hombres y mujeres sanos de 39-70 años sin historial médico de patologías digestivas, enfermedades crónicas, episodios epilépticos, desórdenes alimenticios y consumo de antibióticos u otra medicación desde dos meses antes del inicio del estudio.	Dos grupos: control e intervención. Consumo de una porción de pastel diario (grupo de intervención: enriquecido con 0,75 g de BG de cebada).	Tendencia al incremento del recuento de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Bacteroidetes</i> en los sujetos del grupo de intervención mayores de 50 años frente al grupo de control. No se hallaron complicaciones digestivas tras el consumo del producto.
Tabesh y cols., 2014 (15)	Aleatorizado, controlado y paralelo.	60	6 semanas	Hombres y mujeres de 18-65 años, hipercolesterolémicos (colesterol total > 200 mg/dL, LDL > 190 mg/dL y TG < 300 mg/dL) y sin historial médico de enfermedades crónicas.	Dos grupos: control e intervención. Dieta hipocalórica (1500-2000 kcal/d) acompañada de una ingesta diaria de 5 porciones de pan (150 g/d) (grupo de intervención: enriquecido con 6 g por porción de BG de avena).	Las concentraciones de NO en suero se incrementaron significativamente (p = 0,017) en el grupo de intervención, sin cambios en el grupo de control. Función endotelial, determinada como FMD (dilatación mediada por flujo), sin cambios en ambos grupos.
Wang y cols., 2016 (16)	Aleatorizado, controlado y cruzado.	30	32 semanas	Hombres y mujeres de entre 27 y 78 años con IMC de 20-40 kg/m ² , hipercolesterolémicos (CT: 5-8 mmol/L y LDL: 2,7-5 mmol/L) y sin historial médico de consumo de medicamentos hipolipemiantes o suplementos nutricionales.	Cuatro grupos que recibieron durante 5 semanas ya sea un desayuno de tratamiento que contenía 3 g/d de BG de cebada de alto peso molecular (HMW), 3 g/d de bajo peso molecular (LMW) o 5 g/d de LMW, o un desayuno de control a base de trigo y arroz.	Incremento significativo del recuento de <i>Bacteroidetes</i> (p < 0,001) y <i>Bacteroides</i> (p < 0,003) junto a una tendencia al incremento de <i>Prevotella</i> y disminución de <i>Firmicutes</i> (p < 0,001) durante la suplementación con 3 g/d de β-glucano HMW en comparación al grupo de control. Reducción del índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura, niveles de triglicéridos (TG), LDL, HDL y glucosa, y presión sanguínea.
Turunen, 2016 (17)	Aleatorizado, doble ciego, controlado y paralelo.	57	3 meses	Hombres y mujeres menores de 75 años y con historial médico de polipetomía (pólipos neoplásicos (≥ 1cm en tamaño) o pólipos hiperplásicos (≥ 3 en número)).	Dos grupos: control e intervención. Consumo de 125 g/d de pan (grupo de intervención enriquecido con 3 g de BG de cebada por porción).	Incremento significativo del recuento de <i>Bifidobacterium</i> (p = 0,011) y la concentración de ácidos grasos de cadena corta (p = 0,007) tras la intervención. Disminución de los niveles de genotoxicidad en heces (p = 0,001). No se hallaron complicaciones digestivas tras el consumo del producto.
Pentikäinen y cols., 2014 (20)	Dosis-respuesta (posprandial), ciego y paralelo.	30	6 días	Mujeres sanas mayores de 18 años sin historial médico de enfermedades crónicas.	Cuatro grupos que consumieron en días distintos un desayuno a base de zumo (normal o enriquecido con 1 g de BG de avena por 100 g) y galletas (normal o enriquecidas con 5,1 g de BG de avena por 100 g).	Aumento significativo de la saciedad posprandial (p < 0,001) (medida mediante escalas analógicas visuales) en los voluntarios que consumieron el desayuno conformado por galletas y zumo enriquecidos con BG frente al control.
Aoe y cols., 2017 (22)	Aleatorizado, doble ciego, controlado y paralelo.	100	12 semanas	Hombres y mujeres con sobrepeso/obesidad (circunferencia de cintura ≥ 85 cm para los hombres y ≥ 90 cm para las mujeres, IMC ≥ 24 kg/m ²)	Dos grupos: control e intervención. Consumo diario de dos paquetes de comida compuestos a base de arroz y avena (grupo de intervención enriquecido con 2,2 g de BG).	Disminución significativa del IMC, el peso corporal, la circunferencia de la cintura y el área de grasa visceral en ambos grupos (control e intervención).

*No se incluyen meta-análisis ni revisiones.

metabólicas clave en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular o diabetes, lo que evidencia el potencial de los BG frente al sobrepeso, la obesidad y las patologías asociadas.

EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS HIDROXICINAMATOS

Dentro del extenso grupo de sustancias conocidas como PF o compuestos fenólicos, existe un grupo que comprende los ácidos hidroxicinámicos o hidroxicinamatos. En la naturaleza se encuentran principalmente como ácido ferúlico, cafeico, *p*-cumárico y sinápico, conjugados con ácido tartárico o quínico, dando lugar a sustancias como el ácido clorogénico (ácido 5-cafeoil-quínico, 5CQA) (Fig. 3). En los últimos años han cobrado gran interés debido a que son responsables, en parte, de los múltiples efectos beneficiosos sobre la salud que se asocian al consumo de alimentos como el café, el romero o la yerba mate. Al igual que el resto de los PF, los hidroxicinamatos poseen propiedades antioxidantes, protegiendo al ADN y otras macromoléculas, como las lipoproteínas, de la oxidación, favoreciendo la expresión de enzimas antioxidantes e inhibiendo las enzimas prooxidantes (23). Además, se han descrito otras propiedades únicas de los hidroxicinamatos con importante impacto sobre la salud y que brevemente se detallan a continuación y se esquematizan en la figura 3.

Estudios en seres humanos, resumidos en la tabla II, han mostrado un claro efecto hipolipemiante e hipotensor tras el consumo de alimentos ricos en hidroxicinamatos, como el café verde, en voluntarios hipercolesterolémicos (24), y la yerba mate, en voluntarios con alta viscosidad sanguínea (25) y en diabéticos (26). En todos ellos se observó una reducción de los niveles de colesterol total, LDL y TG, así como de la presión arterial, además de un incremento de la capacidad antioxidante en el plasma. Estos efectos beneficiosos son producto de los diferentes mecanismos de acción de los hidroxicinamatos. Así, se ha demostrado que los ácidos clorogénico y ferúlico son capaces de aumentar la biodisponibilidad del óxido nítrico en el endotelio vascular y de atenuar el estrés oxidativo al disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (27). También son capaces de inhibir la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células β activadas (NF- κ B), reduciendo la inflamación. Los ácidos cafeico, clorogénico y ferúlico disminuyen la expresión de los factores de adhesión celular E-selectina, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), reduciendo así la agregación celular y la progresión de la arterioesclerosis (28). Otros mecanismos de acción de los hidroxicinamatos incluyen la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) (26) y la peroxidación lipídica, tanto por el ácido *p*-cumárico, al prevenir la muerte celular en el endotelio vascular (29), como por el ácido clorogénico, que protege la paraoxonasa 1

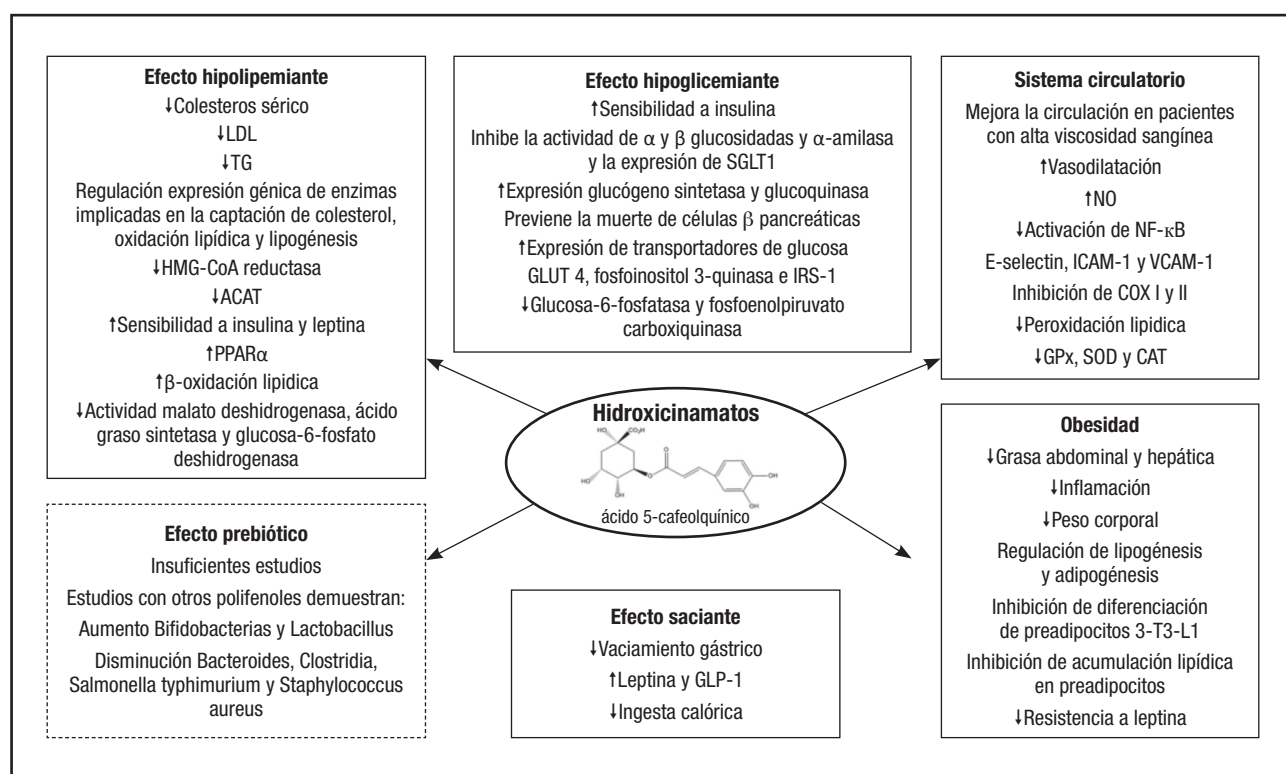


Figura 3.

Efectos fisiológicos de los hidroxicinamatos y su relevancia para la salud.

Tabla II. Principales estudios clínicos* llevados a cabo sobre los efectos de los hidroxicinamatos incluidos en esta revisión

Referencia	Tipo de estudio	n	Duración	Criterios	Intervención	Resultados
Martínez-López y cols., 2018 (24)	Aleatorizado, controlado y cruzado.	52	21 semanas	Hombres y mujeres sanos o hipercolesterolemicos (CT: 200-240 mg/dL), de 18-55 años, con un IMC < 25 kg/m ² , no fumadores, no veganos y sin historial médico de enfermedades crónicas (aparte de hipercolesterolemia), desórdenes alimenticios o consumo de antibióticos o medicamentos hipolipemiantes desde seis meses antes del inicio del estudio.	Dos grupos (sanos o hipercolesterolemicos). Consumo de 6 g/día de café verde soluble/tostado (35.65) (74,2 mg/g de hidroxicinamatos) o una bebida de control (agua o una bebida isotónica) durante 8 semanas.	Reducción significativa en los niveles de CT (p = 0,006), LDL (p = 0,001), VLDL (p = 0,003) y TG (p = 0,017) en sangre en el grupo hipercolesterolemico. Disminución significativa de la presión sistólica (p = 0,001) y diastólica (p < 0,001), el ritmo cardiaco (p = 0,035) y la masa corporal (p < 0,017).
Yu y cols., 2015 (25)	Aleatorizado, doble ciego, controlado y cruzado.	142	12 semanas	Hombres y mujeres de 22-60 años con alta viscosidad sanguínea.	Dos grupos. Consumo de 5 g/d de yerba mate (intervención) o té con un ingrediente principal de trigo frito (5 g) durante 6 semanas.	Reducción significativa de la viscosidad plasmática, la sedimentación eritrocitaria (p = 0,000), el tromboxano TBX ₂ (p = 0,03) y la prostaglandina 6-keto-PGF1α (p = 0,005). Incremento significativo de los niveles de HDL (p < 0,00) y reducción de LDL y TG (p < 0,00) en sangre.
Boaventura y cols., 2013 (26)	Piloto (ciego, controlado y paralelo)	22	2 meses	Hombres y mujeres de 19-60 años con diagnóstico de diabetes tipo 2 o prediabéticos y sin historial médico de otras enfermedades crónicas, embarazo o consumo de suplementos nutricionales.	Consumo diario de un 1 L de yerba mate (consumo de polifenoles: 1,7 g/d).	Incremento significativo del glutatión (GSH) inversamente correlacionado con la disminución de los peróxidos lipídicos (LOOH, p = 0,034) en los voluntarios prediabéticos, y de los productos de la glucosilación avanzada (AGE, p = 0,035) en los voluntarios diabéticos.
Kim y cols., 2015 (31)	Aleatorizado, doble ciego, controlado y paralelo.	30	12 semanas	Hombres y mujeres ≥ 18 años con obesidad (IMC 25-35 kg/m ² y circunferencia de la cintura ≥ 85 cm los hombres y ≥ 90 cm las mujeres), sin historial médico de otras enfermedades crónicas, sin embarazo, y sin haber participado en otro estudio en los últimos tres meses.	Dos grupos: control e intervención. Consumo diario de 3 g/d de yerba mate (35 mg/g de ácido clorogénico) en forma de cápsulas o placebo.	Reducción significativa de la grasa corporal (p = 0,036), el porcentaje de grasa corporal (p = 0,030) y el índice cintura-cadera (p = 0,004) en el grupo de intervención.
Kelin y cols., 2011 (34)	Piloto (ciego, controlado y paralelo)	58	2 meses	Hombres y mujeres ≥ 18 años, prediabéticos (glucosa > 100 mg/dL y HbA1c > 5,7 %) o diabéticos tipo 2 (glucosa > 125 mg/dL y HbA1c > 6,5 %).	29 voluntarios diabéticos tipo 2 y 29 prediabéticos se dividieron en tres grupos: consumo de 330 mL de yerba mate tres veces al día, intervención dietética, dieta + yerba Mate.	Reducción significativa de los niveles de glucosa, HbA1c y LDL (p < 0,05) en los voluntarios diabéticos. Reducción significativa de los niveles de LDL, HDL y TG (p < 0,05) en los voluntarios prediabéticos tras la intervención nutricional.
Blum y cols., 2007 (35)	Piloto (ciego, controlado y paralelo)	15	40 días	Hombres y mujeres de 18-70 años, sanos y sin consumo de medicamentos o suplementos dietéticos.	Consumo de 3 tabletas diarias (200 mg de extracto de café verde por tableta).	Reducción significativa de la glucemia posprandial (p < 0,05).

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (Cont.). Principales estudios clínicos* llevados a cabo sobre los efectos de los hidroxicinamatos incluidos en esta revisión

Referencia	Tipo de estudio	n	Duración	Criterios	Intervención	Resultados
Sarría y cols., 2016 (36)	Alatorizado, controlado y cruzado.	52	21 semanas	Hombres y mujeres de 18-55 años con IMC de 20-25 kg/m ² , no fumadores, no vegetarianos, sin historial médico de enfermedades crónicas, desórdenes alimenticios o consumo de antibióticos o medicamentos desde seis meses antes del inicio del estudio.	Consumo de 6 g/día de café verde/tostado (35:65) (74,2 mg/g de hidroxicinamatos) o una bebida de control (agua o una bebida isotónica) durante 8 semanas.	Disminución significativa de la glucosa en ayunas ($p = 0,007$) y de la resistencia a la insulina (HOMA-IR; $p = 0,001$), con aumento de la sensibilidad a la insulina (QUICKI, $p = 0,008$) tras el consumo del café.
Jacket y cols., 2009 (42)	Longitudinal (ciego, controlado y paralelo)	16	6 semanas	Hombres y mujeres de 21-57 años, sanos y sin consumo de antibióticos, laxantes u otros medicamentos gastrointestinales desde tres meses antes del inicio del estudio.	Consumo de 3 cápsulas diarias que contienen 3,4 g de polvo de café instantáneo, mezcla de granos de café verde y tostado.	Incremento del recuento de <i>Bifidobacterium</i> ($p=0,02$) y una tendencia al incremento de la actividad metabólica de <i>Bifidobacterium</i> .
Harrold y cols., 2013 (43)	Alatorizado, ciego, controlado y cruzado.	58	10 días	Mujeres de 18-65 años con IMC de 18,5-29,9 kg/m ² , sin historial médico de patologías graves y sin haber seguido una dieta de adelgazamiento desde 12 meses antes del inicio del estudio.	Cuatro grupos que consumieron en días distintos un extracto de yerba mate, guaraná y damiana (YGD), una fibra soluble a base de inulina (SFF), una combinación de estos o placebo.	Reducción significativa en la ingesta calórica ($p < 0,001$), el apetito ($p = 0,027$) y el deseo de comer ($p = 0,038$) tras el consumo de un producto que combina extracto de YGD + SFF.

*No se incluyen meta-análisis ni revisiones.

de las lipoproteínas (30), o el ácido ferúlico, que aumenta la actividad de las enzimas glutatión-peroxidasa (GPx), superóxido-dismutasa (SOD) y catalasa (CAT) (29).

El efecto de los hidroxicinamatos no se limita a mantener la integridad de los vasos sanguíneos sino que también actúan regulando el metabolismo lipídico. Esto se ha observado en diversos estudios en seres humanos (Tabla II), donde el consumo de alimentos ricos en hidroxicinamatos, como la yerba mate (31) o el café verde (24), se relacionaba con una disminución de los niveles de TG, colesterol sérico y LDL. Los mecanismos de acción por los que los hidroxicinamatos ejercerían este efecto implicarían una inhibición de la síntesis de colesterol hepático, mediante la inhibición de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa), enzima clave en la biosíntesis hepática de colesterol, y la acetil-coenzima A-acetiltransferasa (ACAT) hepática, implicada en la síntesis de ésteres de colesterol a partir del colesterol libre, y su capacidad para aumentar la sensibilidad a la leptina y la insulina, reducir la expresión de los genes implicados en la lipogénesis y aumentar la β -oxidación lipídica y la expresión del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR- α) en el hígado (32,33). Al mismo tiempo, se ha observado que el ácido ferúlico reduce la actividad de la malato-deshidrogenasa, la ácido graso-sintetasa y la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, enzimas clave en la síntesis de ácidos grasos (33).

Junto a su función hipolipemiente, los hidroxicinamatos son capaces de mejorar la homeostasis glucídica y la sensibilidad a la insulina. Así lo demuestran los diversos estudios llevados a cabo con alimentos ricos en estas sustancias (Tabla II). Un estudio piloto llevado a cabo en pacientes con prediabetes y diabetes tipo 2 reportó un marcado efecto hipoglucemiante tras el consumo de yerba mate, reduciendo los niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada (34). De la misma manera, otro estudio piloto en voluntarios sanos observó una considerable reducción de la glucemia posprandial tras el consumo de un extracto de café verde (35). El mismo efecto se observó en voluntarios sanos (36) y en sujetos con riesgo de padecer síndrome metabólico (37), con disminución de la glucemia y la insulinemia, dando lugar a una mejora del índice HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance) tras el consumo de una mezcla de café verde y tostado. Los hidroxicinamatos ejercerían este efecto hipoglucemiante actuando a diferentes niveles. Reducen la captación de glucosa en el intestino a través de la inhibición de la expresión de las proteínas de transporte sodio-glucosa (SGLT1) en las células epiteliales intestinales y de las enzimas β -glucosidasas y α -amilasa (38,39); incrementan la expresión de glucógeno-sintetasa en el hígado; previenen la muerte de las células β pancreáticas, manteniendo la secreción de insulina; incrementan la captación de glucosa por los tejidos muscular y adiposo, restaurando la expresión de los receptores de insulina (fosfoinositol 3-quinasa y sustrato receptor de insulina 1 (IRS-1)) y la fosforilación (activación) de la proteína-quinasa activada por AMP (AMPK); e incrementan la expresión del transportador de glucosa GLUT-4, lo que conlleva un incremento del metabolismo glucémico (32,40). Otros mecanismos de acción incluyen la capacidad del ácido ferúlico para reducir la actividad de las enzimas glucosa-6-fosfatasa

y fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa e incrementar la actividad de la glucoquinasa en el hígado (41), o la inhibición de manera competitiva de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa por parte del ácido clorogénico (42).

Con respecto a los efectos de los hidroxicinamatos sobre la microbiota intestinal, se han llevado a cabo diversos estudios con distintos tipos de PF (flavonoides, taninos hidrolizables, estilbenos, etc.), demostrándose un aumento del recuento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y una disminución del de *Bacteroides*, *Clostridia*, *Salmonella typhimurium* y *Staphylococcus aureus* (43). No obstante, el número de estudios llevados a cabo con ácidos hidroxicinámicos es limitado. Cabe destacar un trabajo con café en el que se observó un aumento en la actividad metabólica y el recuento de *Bifidobacterium* spp., compatible con un efecto prebiótico de los hidroxicinamatos (44).

Adicionalmente, los hidroxicinamatos han demostrado su capacidad de influir en el nivel de saciedad al reducir la ingesta de alimentos, efecto observado en la mayoría de los estudios en animales así como en ensayos clínicos con el empleo de yerba mate y café verde, ricos en hidroxicinamatos (45). Este efecto anorexigénico puede explicarse por el aumento de la sensibilidad a la leptina (46) y a la GLP-1 (47). Además, se ha descrito un marcado retraso del vaciado gástrico tras el consumo de mate (48), lo que, junto con un aumento de los niveles de leptina y GLP-1 (46,47), podría explicar la mayor sensación de saciedad y el menor apetito e ingesta calórica que se asocian al consumo de un suplemento que contiene yerba mate (45).

En su conjunto, estos múltiples efectos pueden explicar la capacidad de los hidroxicinamatos para combatir la obesidad. Esto se ha comprobado en estudios con ratones obesos, donde se ha observado un descenso del peso corporal y de la acumulación de grasa visceral y hepática (esteatosis) tras el consumo de alimentos ricos en hidroxicinamatos como el vino, el café verde y la yerba mate, habiéndose descrito también un menor grado de inflamación (29,32,46). Otro mecanismo de acción a tener en cuenta es la capacidad de los ácidos clorogénico, *m*-cumárico y *o*-cumárico de detener el ciclo celular en la fase G1 en los preadipocitos 3T3-L1, inhibiendo así la diferenciación y proliferación de esta línea celular en el tejido adiposo (29).

No obstante, es conveniente señalar el papel de otros compuestos presentes en alimentos como el café o la yerba mate, como son las metilxantinas, específicamente la cafeína, ya que se ha demostrado un efecto sinérgico del ácido clorogénico y la cafeína para suprimir la acumulación de grasa y el aumento del peso corporal, y regular la expresión y los niveles proteicos de enzimas relacionadas con el metabolismo hepático de los lípidos (49).

EFECTOS BENEFICIOSOS DE LA ACCIÓN COMBINADA DE PF Y FD

A día de hoy no existen estudios que evalúen los efectos combinados de los PF y los BG, y el único estudio encontrado se centra en la interacción de una combinación de extractos de hierbas (yerba mate, guaraná y damiana) con la inulina como FS (45).

En este trabajo, Harrold y cols. (2013) observaron cómo el consumo de ambos ingredientes reducía significativamente la ingesta calórica, el apetito y el deseo de comer de forma más eficaz que cuando los productos se consumían por separado.

En un estudio clínico llevado a cabo en pacientes hipercolesterolémicos se reportó una disminución de los niveles de colesterol total, LDL y TG tras el consumo de un extracto concentrado de fibra insoluble y PF procedente de la algarroba (50). Otro estudio llevado a cabo en pacientes con sobrepeso/obesidad valoraba el efecto del consumo de un producto elaborado con semillas de trigo integral que, además de FD, aportaba PF (principalmente hidroxicinamatos como el ácido ferúlico) unidos a la pared celular de la cáscara de trigo. En este estudio se observó una disminución de la concentración hemática de TNF- α (factor de necrosis tumoral- α) junto a un incremento de los niveles de interleuquina-10 y de la abundancia de *Bacteroidetes* y *Bifidobacterium* (51). Por último, en un estudio de intervención en sujetos sanos y con riesgo cardiovascular (hipercolesterolémicos), el consumo regular de cacao soluble rico en FD (34 %) y PF (principalmente flavonoides, 13,9 mg/g de cacao) produjo un incremento significativo de los niveles de colesterol-HDL ($p < 0,001$), disminuyendo la glucemia en ayunas ($p = 0,029$) y la concentración de las interleuquinas IL-1 β ($p = 0,001$) e IL-10 ($p = 0,001$) (52). No obstante, el consumo de cacao rico en PF, pero no en FD, tan solo aumentó los niveles de HDL, sin mostrar efectos hipoglucemiantes ni antiinflamatorios (53,54). Estos estudios ponen en evidencia el papel beneficioso de la combinación de FD y PF, apuntando al interés que tiene el consumo conjunto de ambos tipos de compuestos bioactivos para el mantenimiento de la salud cardiometabólica.

CONCLUSIONES

De todo lo anterior se puede concluir que tanto los beta-glucanos como los hidroxicinamatos presentan un complejo y multifactorial efecto con capacidad de mejorar las distintas disfunciones metabólicas asociadas a la obesidad: dislipemia, resistencia a la insulina e inflamación. Por ello, su potencial como herramienta nutricional en el manejo de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2, la obesidad o el síndrome metabólico merece ser estudiado en profundidad.

Dado que la mayor parte de los resultados en la bibliografía proceden de estudios con animales de experimentación, es necesario aportar nuevas evidencias científicas procedentes de estudios en seres humanos, donde los resultados preliminares son ciertamente prometedores. De igual manera, son necesarios estudios que evalúen la acción complementaria o sinérgica de estos compuestos bioactivos, lo que podría potenciar su efectividad y, por tanto, su uso conjunto en alimentos funcionales o en nutraceuticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Obesity and overweight; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Encuesta Nacional de Salud 2017. MSCBS-INE.

3. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017;18:715-23. DOI: 10.1111/obr.12551
4. Mitsou EK, Panopoulou N, Turunen K, Spiliotis V, Kyriacou A. Prebiotic potential of barley derived β -glucan at low intake levels: a double-blinded, placebo controlled clinical study. *Food Res Int* 2010;43:1086-92. DOI: 10.1016/j.foodres.2010.01.020
5. Arena MP, Caggianiello G, Fiocco D, Russo P, Torelli M, Spano G, et al. Barley β -glucans-containing food enhances probiotic performances of beneficial bacteria. *Int J Mol Sci* 2014;15:3025-39. DOI: 10.3390/ijms15023025
6. Wang Q, Ellis PR. Oat β -glucan: physico-chemical characteristics in relation to its blood-glucose and cholesterol-lowering properties. *Brit J Nutr* 2014;112:S4-S13. DOI: 10.1017/S0007114514002256
7. Du B, Meenu M, Liu H, Xu B. A concise review on the molecular structure and function relationship of β -glucan. *Int J Mol Sci* 2019;20:4032-49. DOI: 10.3390/ijms20164032
8. Andrade EF, Vieira Lobato R, Vasques de Araújo T, Zangerônimo MG, de Sousa RV, Pereira LJ. Effect of beta-glucans in the control of blood glucose levels of diabetic patients: a systematic review. *Nutr Hosp* 2015;31:170-7.
9. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to beta-glucans and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 754, 755, 757, 801, 1465, 2934) and maintenance or achievement of a normal body weight (ID 820, 823) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006.
10. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to oat beta glucan and lowering blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
11. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to beta-glucans from oats and barley and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1236, 1299), increase in satiety leading to a reduction in energy intake (ID 851, 852), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 821, 824), and "digestive function" (ID 850) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006.
12. Bozbulut R, Sanlier N. Promising effects of β -glucans on glycaemic control in diabetes. *Trends Food Sci Technol* 2019;83:159-66. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.11.018
13. Aleixandre A, Miguel M. Dietary fiber and blood pressure control. *Food Funct* 2016;7:1864-71. DOI: 10.1039/C5FO00950B
14. El Khoury D, Cuda C, Luhovyy BL, Anderson GH. Beta glucan: health benefits in obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab* 2012;2012:851362. DOI: 10.1155/2012/851362
15. Tabesh F, Sanei H, Jahangiri M, Momenizadeh A, Tabesh E, Pourmohammadi K, et al. The effects of beta-glucan rich oat bread on serum nitric oxide and vascular endothelial function in patients with hypercholesterolemia. *Biomed Res Int* 2014;2014:481904. DOI: 10.1155/2014/481904
16. Wang Y, Ames NP, Tun HM, Tosh SM, Jones PJ, Khafipour E. High molecular weight barley β -glucan alters gut microbiota toward reduced cardiovascular disease risk. *Front Microbiol* 2016;7:129. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00129
17. Turunen KT. Impact of beta-glucan on the intestinal microbiota of a high-risk colon cancer population (polypectomised patients). Doctoral dissertation, Universidad Harokopio; 2016.
18. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to oat and barley grain fibre and increase in faecal bulk (ID 819, 822) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006.
19. Cloetens L, Ulmius M, Johansson-Persson A, Åkesson B, Önning G. Role of dietary beta-glucans in the prevention of the metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2012;70:444-58. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00494.x
20. Pentikäinen S, Karhunen L, Flander L, Katina K, Meynier A, Aymard P, et al. Enrichment of biscuits and juice with oat β -glucan enhances postprandial satiety. *Appetite* 2014;75:150-6. DOI: 10.1016/j.appet.2014.01.002
21. Rahmani J, Miri A, Černevičiūtė R, Thompson J, de Souza NN, Sultana R, et al. Effects of cereal beta-glucan consumption on body weight, body mass index, waist circumference and total energy intake: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2019;43:131-9. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.01.018
22. Aoe S, Ichinose Y, Kohyama N, Komae K, Takahashi A, Abe D, et al. Effects of high β -glucan barley on visceral fat obesity in Japanese individuals: A randomized, double-blind study. *Nutrition* 2017;42:1-6. DOI: 10.1016/j.nut.2017.05.002
23. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998;56:317-33. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01670.x
24. Martínez-López S, Sarriá B, Mateos R, Bravo-Clemente L. Moderate consumption of a soluble green/roasted coffee rich in caffeoylquinic acids reduces cardiovascular risk markers: results from a randomized, cross-over, controlled trial in healthy and hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr* 2018;58:865-78. DOI: 10.1007/s00394-018-1726-x
25. Yu S, Wei Yue S, Liu Z, Zhang T, Xiang N, Fu H. Yerba mate (*Ilex paraguayensis*) improves microcirculation of volunteers with high blood viscosity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Exp Gerontol* 2015;62:14-22. DOI: 10.1016/j.exger.2014.12.016
26. Boaventura BCB, Di Pietro PF, Klein GA, Stefanuto A, de Moraes EC, de Andrade F, et al. Antioxidant potential of mate tea (*Ilex paraguayensis*) in type 2 diabetic mellitus and pre-diabetic individuals. *J Funct Foods* 2013;5:1057-64. DOI: 10.1016/j.jff.2013.03.001
27. Rodrigo R, Laiz JY. Beneficial effects of chlorogenic acids on essential hypertension. *Int J Food Nutr Sci* 2016;3:213-7. DOI: 10.15436/2377-0619.16.893
28. Fuentes E, Palomo I. Mechanisms of endothelial cell protection by hydroxycinnamic acids. *Vasc Pharmacol* 2014;63:155-61. DOI: 10.1016/j.vpl.2014.10.006
29. El-Seedi HR, Taher EA, Sheikh BY, Anjum S, Saeed A, AlAjmi MF, et al. Hydroxycinnamic acids: natural sources, biosynthesis, possible biological activities, and roles in Islamic medicine. *Stud Nat Prod Chem* 2018;55:269-92. DOI: 10.1016/B978-0-444-64068-0.00008-5
30. Fernandes ES, de Oliveira Machado M, Becker AM, de Andrade F, Maraschin M, da Silva EL. Yerba mate (*Ilex paraguayensis*) enhances the gene modulation and activity of paraoxonase-2: In vitro and in vivo studies. *Nutrition* 2012;28:1157-64. DOI: 10.1016/j.nut.2012.04.011
31. Kim SY, Oh MR, Kim MG, Chae HJ, Chae SW. Anti-obesity effects of yerba mate (*Ilex paraguayensis*): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Complement Altern Med* 2015;15:338. DOI: 10.1186/s12906-015-0859-1
32. Alam MA, Subhan N, Hossain H, Hossain M, Reza HM, Rahman MM, et al. Hydroxycinnamic acid derivatives: a potential class of natural compounds for the management of lipid metabolism and obesity. *Nutr Metab* 2016;13:27. DOI: 10.1186/s12986-016-0080-3
33. Cho AS, Jeon SM, Kim MJ, Yeo J, Seo KI, Choi MS, et al. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food Chem Toxicol* 2010;48:937-43. DOI: 10.1016/j.fct.2010.01.003
34. Klein GA, Stefanuto A, Boaventura BC, De Moraes EC, Cavalcante LDS, de Andrade F, et al. Mate tea (*Ilex paraguayensis*) improves glycemic and lipid profiles of type 2 diabetes and pre-diabetes individuals: a pilot study. *J Am Coll Nutr* 2011;30:320-32. DOI: 10.1080/07315724.2011.10719975
35. Blum J, Lemaire B, Lafay S. Effect of a green decaffeinated coffee extract on glycaemia. *Nutr Food Res* 2007;6:13-7.
36. Sarriá B, Martínez-López S, Mateos R, Bravo-Clemente L. Long-term consumption of a green/roasted coffee blend positively affects glucose metabolism and insulin resistance in humans. *Food Res Int* 2016;89:1023-8. DOI: 10.1016/j.foodres.2015.12.032
37. Sarriá B, Martínez-López S, Sierra-Cinos JL, García-Diz L, Mateos R, Bravo-Clemente L. Regularly consuming a green/roasted coffee blend reduces the risk of metabolic syndrome. *Eur J Nutr* 2018;57:269-78. DOI: 10.1007/s00394-016-1316-8
38. Peng BJ, Qi Z, Zhong YL, Xu SH, Zheng W. Chlorogenic acid maintains glucose homeostasis through modulating the expression of SGLT-1, GLUT-2, and PLG in different intestinal segments of Sprague-Dawley rats fed a high-fat diet. *Biomed Environm Sci* 2015;28:894-903.
39. Pei K, Ou J, Huang J, Ou S. p-Coumaric acid and its conjugates: dietary sources, pharmacokinetic properties and biological activities. *J Sci Food Agric* 2016;96:2952-62. DOI: 10.1002/jsfa.7578
40. Santana-Gálvez J, Cisneros-Zevallos L, Jacobo-Velázquez DA. Chlorogenic acid: Recent advances on its dual role as a food additive and a nutraceutical against metabolic syndrome. *Molecules* 2017;22:358. DOI: 10.3390/molecules22030358
41. Son MJ, Rico CW, Nam SH, Kang MY. Effect of oryzanol and ferulic acid on the glucose metabolism of mice fed with a high-fat diet. *J Food Sci* 2011;76:H7-H10. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01907.x
42. Henry-Vitrac C, Ibarra A, Roller M, Méillon JM, Vitrac X. Contribution of chlorogenic acids to the inhibition of human hepatic glucose-6-phosphatase activity in vitro by Svetol, a standardized decaffeinated green coffee extract. *J Agric Food Chem* 2010;58:4141-4. DOI: 10.1021/jf9044827
43. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 2017;15:73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y

44. Jaquet M, Rochat I, Moulin J, Cavin C, Bibiloni R. Impact of coffee consumption on the gut microbiota: a human volunteer study. *Int J Food Microbiol* 2009;130:117-21. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.01.011
45. Harrold JA, Hughes GM, O'Shiel K, Quinn E, Boyland EJ, Williams NJ, et al. Acute effects of a herb extract formulation and inulin fibre on appetite, energy intake and food choice. *Appetite* 2013;62:84-90. DOI: 10.1016/j.appet.2012.11.018
46. da Silva Lima N, de Oliveira E, da Silva APS, de Albuquerque Maia L, de Moura EG, Lisboa PC. Effects of *Ilex paraguariensis* (yerba mate) treatment on leptin resistance and inflammatory parameters in obese rats primed by early weaning. *Life Sci* 2014;115:29-35. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.09.003
47. Fujii Y, Osaki N, Hase T, Shimotoyodome A. Ingestion of coffee polyphenols increases postprandial release of the active glucagon-like peptide-1 (GLP-1 (7-36)) amide in C57BL/6J mice. *Journal of nutritional science* 4. DOI: 10.1017/jns.2014.71
48. Gambero A, Ribeiro M. The positive effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*) in obesity. *Nutrients* 2015;7:730-50. DOI: 10.3390/nu7020730
49. Zheng G, Qiu Y, Zhang QF, Li D. Chlorogenic acid and caffeine in combination inhibit fat accumulation by regulating hepatic lipid metabolism-related enzymes in mice. *Brit J Nutr* 2014;112:1034-40. DOI: 10.1017/S0007114514001652
50. Ruiz-Roso B, Quintela, JC, de la Fuente E, Haya J, Pérez-Olleros L. Insoluble carob fiber rich in polyphenols lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic subjects. *Plant Foods Hum Nutr* 2010;65(1),50-6. DOI: 10.1007/s11130-009-0153-9
51. Vitaglione P, Mennella I, Ferracane R, Rivellese AA, Giacco R, Ercolini D, et al. Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. *Am J Clin Nutr* 2015;101(2):251-61. DOI: 10.3945/ajcn.114.088120
52. Sarriá B, Martínez-López S, Sierra-Cinos JL, García-Diz L, Mateos R, Bravo L. Regular consumption of a cocoa product improves the cardiometabolic profile in healthy and moderately hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr* 2014;111:122-34. DOI: 10.1017/S000711451300202X
53. Martínez-López S, Sarriá B, Sierra-Cinos JL, Goya L, Mateos R, Bravo L. Realistic intake of a flavanol-rich soluble cocoa product increases HDL-cholesterol without inducing anthropometric changes in healthy and moderately hypercholesterolemic subjects. *Food Funct* 2014;5:364-74. DOI: 10.1039/c3fo60352k
54. Sarriá B, Martínez-López S, Sierra-Cinos JL, García-Diz L, Goya L, Mateos R, et al. Effects of bioactive constituents in functional cocoa products on cardiovascular health in humans. *Food Chem* 2015;174:214-8. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.11.004