

Efecto del consumo de polifenoles sobre biomarcadores de inflamación y endotoxemia en personas con obesidad: una revisión sistemática

Effect of polyphenol consumption on biomarkers of inflammation and endotoxemia in people with obesity: a systematic review

Luz Adriana LÓPEZ GONZÁLEZ¹, Clara Helena GONZÁLEZ CORREA², Elcy Yaned ASTUDILLO MUÑOZ³, Manuel Felipe JARAMILLO LÓPEZ⁴

1 Doctorado en Ciencias Biomédicas, Grupo de Investigación Nutrición, Metabolismo y Seguridad Alimentaria. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Universidad Libre Seccional Pereira, Colombia.

2 Departamento de Ciencias Básicas, Grupo de Investigación Nutrición, Metabolismo y Seguridad Alimentaria. Universidad de Caldas, Colombia.

3 Facultad de Ciencias de la Salud, Exactas y Naturales, Grupo de Investigación Gerencia del Cuidado. Universidad Libre seccional Pereira, Colombia.

4 Médico General. Universidad Nacional de Colombia.

Recibido: 13/octubre/2024. Aceptado: 19/diciembre/2024.

RESUMEN

Introducción: las enfermedades crónicas han aumentado a nivel mundial debido al estilo de vida y otros factores como el tabaquismo, el alcohol, la obesidad, la comida ultraprocesada baja en fibra, carente de frutas y verduras, etc. La evidencia científica respalda el uso de polifenoles dietarios como agentes preventivos y terapéuticos que podrían ayudar con la carga de estas patologías modulando la respuesta inflamatoria y la endotoxemia.

Objetivo: evaluar los efectos del consumo de polifenoles sobre parámetros relacionados con la obesidad, como los biomarcadores inflamatorios y de endotoxemia, los perfiles glucémicos y peso en personas con esta condición.

Metodología: Se realizó búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados en bases de datos PubMed, Science Direct, Ovid y Ebsco. Se accedió a estudios sobre adultos obesos publicados entre enero de 2019 hasta marzo de 2024 que evaluaran el efecto de los polifenoles dietarios en biomarcadores de inflamación (FNT α , PCR hs e IL6) y de endotoxemia (LPS).

Resultados: Se incluyeron 11 estudios con 506 participantes. Se evidenció en el 73% de los estudios que los biomarcadores más sensibles a la disminución con el consumo de polifenoles fueron PCR, IL6 y FNT α . Con relación a la endotoxemia la lipoproteína fijadora de lipopolisacáridos aumentó en 29,7% en el grupo de intervención y los lipopolisacáridos no se afectaron. La glicemia disminuyó en promedio 15% y el peso se mantuvo estable lo que indica que los polifenoles puedan ser, además, coadyuvantes en el manejo del peso.

Discusión: el consumo de polifenoles evidenció tolerancia y modulación de la inflamación y la endotoxemia pero se requieren más estudios.

Conclusión: los fitonutrientes dietarios son sustancias prometedoras en el manejo de la inflamación, la endotoxemia, la glicemia y el peso en pacientes con obesidad.

PALABRAS CLAVE

Polifenoles, mediadores inflamatorios, dieta, obesidad, endotoxemia.

SUMMARY

Introduction: Chronic diseases have increased worldwide due to lifestyle and other factors such as smoking, alcohol, obesity, ultra-processed food low in fiber, lacking in fruits and vegetables, etc. Scientific evidence supports the

Correspondencia:
Luz Adriana López González
luzalopezgon@gmail.com

use of dietary polyphenols as preventive and therapeutic agents that could help with the burden of these pathologies by modulating the inflammatory response and endotoxemia.

Objective: to evaluate the effects of polyphenol consumption on obesity-related parameters, such as inflammatory and endotoxemia biomarkers, glycemic profiles and weight in people with this condition.

Methodology: We searched for randomized clinical trials in PubMed, Science Direct, Ovid and Ebsco databases. We accessed studies on obese adults published between January 2019 and March 2024 that evaluated the effect of dietary polyphenols on biomarkers of inflammation (TNF α , hs-CRP, IL6 and IL10) and endotoxemia (LPS).

Results: Eleven studies with 506 participants were included. It was evidenced in 73% of the studies that the biomarkers most sensitive to decrease with polyphenol consumption were CRP, IL6 and TNF α . In relation to endotoxemia lipopolysaccharide-binding lipoprotein increased by 30% in the intervention group and lipopolysaccharides were not affected. Glycemia decreased an average of 15% and weight remained stable, which indicates that polyphenols can also be an adjuvant in weight management.

Discussion: polyphenol consumption showed tolerance and modulation of inflammation and endotoxemia, but further studies are required.

Conclusion: dietary phytonutrients are promising substances in the management of inflammation, endotoxemia, glycemia and weight in patients with obesity.

KEY WORDS

Polyphenols, inflammatory mediators, diet, obesity, endotoxemia.

INTRODUCCIÓN

La adiposidad abdominal se correlaciona significativamente con niveles elevados de oxidación e inflamación crónica mediada por radicales libres. La inflamación prolongada y el estrés oxidativo¹, junto con un aumento de peso facilitan la patogénesis de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares¹ y neurodegenerativas, enfermedad renal crónica, cáncer, enfermedad hepática no alcohólica y trastornos autoinmunes^{2,3} así como con disfunción endotelial, dislipidemia e hipertensión arterial. Muy a menudo, estas alteraciones empiezan a ser evidentes durante la fase de sobrepeso (Índice de Masa Corporal <30)⁴.

La acumulación excesiva de triglicéridos conduce a la hipertrofia de los adipocitos comprometiendo su disponibilidad de oxígeno y la función celular que los lleva a su muerte. Es entonces cuando se inicia la activación del sistema inmunitario, la producción de citocinas inflamatorias¹⁷ y estrés oxida-

tivo, desencadenantes del desarrollo de inflamación crónica de bajo grado.

El estrés oxidativo está mediado por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), y se asocia a disfunción endotelial así como a daño de lípidos, proteínas y ADN⁵, adicionalmente, induce daño celular y promueve la activación de cascadas de señalización, generando moléculas proinflamatorias implicadas en el desarrollo de complicaciones relacionadas con la obesidad, incluidas las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2)^{6,7}. De otro lado, se considera que el aumento de la fuga de lipopolisacáridos bacterianos (LPS, endotoxina) a la circulación, o endotoxemia, es una posible fuente de la reacción inflamatoria crónica en la DM 2⁸ agravada por el síndrome del intestino permeable, la disbiosis de la microbiota intestinal y la hiperglucemia¹⁰⁻¹⁴.

La dieta occidental habitual, rica en grasas saturadas y azúcares simples, está asociada con cambios metabólicos como la disfunción de la vía de la insulina que conduce a hiperinsulinemia que, a su vez, estimula la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en el tejido adiposo, aumentando la lipólisis y al mismo tiempo los ácidos grasos libres (AGL) y el glicerol¹⁴. También se ha demostrado que este tipo de alimentación se asocia con el desarrollo de alteraciones en el estado redox, alteración de la microbiota intestinal y alta respuesta inflamatoria^{15,16}. La dieta baja en fibra se ha relacionado con un desequilibrio en la composición y diversidad de la microbiota intestinal denominada disbiosis^{15,16}. Este proceso afecta la producción de ácidos grasos de cadena corta y la integridad de la mucosa intestinal^{15,16}. La microbiota intestinal también podría influir en el envío de señales endocrinas al hipotálamo (tanto hormonas orexigénicas como anorexigénicas) induciendo a mayor ingesta de alimentos y almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos¹⁷.

Se ha establecido que la microbiota desempeña un papel importante en la aparición de enfermedades metabólicas, en parte debido a la liberación de LPS, que inducen la inflamación crónica de bajo grado¹⁸.

Las modificaciones dietéticas pueden modular positivamente la composición de la microbiota intestinal, lo que lleva a una mejor función de la barrera intestinal y una menor traslocación de endotoxinas del intestino a la circulación²⁰. Dichas modificaciones incluyen la ingestión de la fibra soluble la cual favorece que las endotoxinas se adhieran a ella para ser eliminadas y además facilita la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) reduciendo la permeabilidad intestinal. También se ha demostrado que fitonutrientes como los polifenoles con propiedades antioxidantes desempeñan un papel crucial en el alivio de la inflamación y la reducción del riesgo de mortalidad^{19,22}. Los polifenoles de la dieta tienen efectos inhibidores sobre la activación del factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células

B activadas (NF κ B) en los macrófagos, lo que resulta en una disminución de las citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL6), interleucina 1 beta (IL1 β) y factor de necrosis tumoral (TNF α)²³ a pesar de los beneficios que generan los cambios en el estilo de vida los estudios evidencian escasa adherencia a largo plazo²¹.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado se hace necesaria una evaluación objetiva del efecto de los polifenoles en pacientes con obesidad. Por lo tanto, llevamos a cabo una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (ECA) teniendo como objetivo evaluar los efectos del consumo de polifenoles sobre parámetros relacionados con la obesidad, como los marcadores inflamatorios y de endotoxemia, los perfiles glucémicos y medidas antropométricas (peso) en personas con esta condición.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en cuatro bases de datos: PubMed, Science Direct, Ovid y Ebsco. Se utilizaron términos Mesh, empleando la siguiente ecuación de búsqueda "Polyphenols" AND "Inflammation", "Obesity" AND "Endotoxemia", "Polyphenols" AND "Obesity", "Obesity" AND "Inflammation",

Selección de estudios

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaron los efectos de diferentes matrices alimentarias y sus polifenoles en la modulación de biomarcadores proinflamatorios y de endotoxemia en personas con obesidad. Los artículos de texto completo se obtuvieron cuando los resúmenes eran potencialmente relevantes y se revisaron de forma independiente por dos de los autores. Los puntos de vista conflictivos se resolvieron mediante discusión entre los cuatro investigadores. Los estudios duplicados, revisiones, otros tipos de artículos (cartas, comentarios, editoriales, reportes de casos, estudios de cohortes y estudios transversales) o texto completo inaccesible, se eliminaron.

Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados en personas con obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) mayores de 18 años publicados entre enero de 2019 y marzo de 2024 y debían evaluar el efecto de los polifenoles dietarios en biomarcadores de inflamación (FNT α , PCR hs, IL6 e IL10) y de endotoxemia (LPS).

Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios duplicados o realizados con menores de edad, adolescentes o embarazadas. Los estudios en animales o in vitro también fueron excluidos.

Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación de la calidad de los artículos fue realizada de manera independiente por los cuatro autores, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de los estudios. Para evaluar el sesgo se utilizó el análisis de riesgo habilitado por Cochrane³⁶. Esta herramienta evalúa el riesgo de sesgo en los siguientes dominios: sesgo de selección, sesgo de desempeño, sesgo de detección, sesgo de deserción. Los criterios de riesgo de sesgo se consideraron "riesgo bajo", "riesgo alto" o "riesgo incierto". En general, los estudios evaluados presentan, en su mayoría, un bajo riesgo de sesgo en varias categorías, aunque hay áreas donde el riesgo es incierto, lo que indica que hay aspectos de los estudios donde no se puede asegurar completamente la ausencia de sesgo. Sin embargo, se compararon los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo para cada dominio de cada estudio y los desacuerdos se resolvieron mediante discusión entre los autores. Figura 1 y 2.

Extracción de datos

La extracción de datos fue realizada por dos de los investigadores de este estudio mediante la utilización de un formato en Excel que incluía información general del estudio (autor, año, país, diseño del estudio), características de los participantes (edad, criterios de inclusión/exclusión), detalles de la intervención (tipo de polifenoles, presentación, dosis, y duración). Un tercer investigador participó para resolver diferencias entre los dos primeros.

Se consideraron desenlaces primarios los cambios séricos en los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), interleucina 6 (IL6), proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR hs) y lipopolisacáridos (LPS) y secundarios los niveles séricos de glicemia e insulina y cambios en el peso corporal.

Análisis de datos

Se calcularon y analizaron los cambios porcentuales en los niveles séricos de biomarcadores proinflamatorios (PCR hs, FNT α , IL6) y de endotoxemia (LPS) así como bioquímicos (glicemia e insulina) y antropométricos (peso) en los grupos intervenidos y de control.

RESULTADOS

Búsqueda de la literatura

Se identificaron 194 estudios y se seleccionaron 11 para un total de 506 participantes (Figura 3).

Características y estudios seleccionados

Como se muestra en la Tabla 1 la duración de las intervenciones osciló entre 4 y 24 semanas. El tamaño de la muestra varió entre 25 y 78 sujetos para un total de 506 participantes. Los estudios relacionaban personas con sobrepeso/

	Generación de secuencia aleatoria (Sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (Sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de desempeño)	Cegamiento de la evaluación de los resultados (sesgo de detección)	Resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Resultados incompletos (sesgo de publicación)	Otros sesgos
Boon Chew	+	+	+	+	?	?	?
Daniel Hsia	+	+	+	+	+	+	+
Danyello Liddle	?	+	?	+	?	+	?
Jace Schell	?	?	?	+	+	+	+
Katerina Sarapis	?	?	+	+	?	+	?
Maria Herranz	+	?	?	?	+	+	+
Marlene Vodouhe	+	?	+	+	+	+	?
Pascal Sirvent	+	+	+	+	?	+	+
Rebecca Solch	+	+	+	+	?	+	?
Shirley Arbizu	+	?	+	+	?	+	+
Yeisson Galvis	+	+	+	+	+	+	+

Figura 1. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los autores de la revisión sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido

obesidad y otras patologías asociadas como la resistencia a la insulina, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 y otras enfermedades metabólicas.

Tipos de polifenoles y matrices

Las matrices más utilizadas fueron extractos encapsulados 27%, extractos en contenidos líquidos 64% y fruta entera 9%.

En cuanto a los polifenoles los más estudiados fueron antocianinas (64%), ácido clorogénico y quercetina (55%), kaempferol (36%), miricetina, ácido cafeico y ácido elágico (18%), proantocianidinas, luteolina, hidroxitirosol y oleuropeina (18%) y ácido hibístico, verbascósido, apigenina, lignanos, rutina, cinarina, tirosol, piperina, resveratrol, oleocantal, ligstroside, ácido ursólico (9%).

RESULTADOS

Entre los resultados principales de los 11 ensayos clínicos aleatorizados analizados, se encontró que el 73% de los biomarcadores como la PCR, la IL6 y el TNFα disminuyeron de manera significativa en 21%, 23% y 4% respectivamente después de la administración de polifenoles.

El 9% de los ensayos que evaluaron la proteína de unión a LPS(LBP) tuvo un aumento significativo del 29,7% en el grupo de intervención. Aunque no hubo significancia estadística, se pudo observar que en el 9% de los estudios evaluados aumentó el 8% los lipopolisacáridos en el grupo control comparado con el de intervención.

En el 36% de los estudios, se encontró que con la suplementación con diferentes polifenoles el peso corporal disminuyó en el grupo intervención y control 2,6% y 2,5% respectivamente del peso basal con significancia estadística.

Otro de los parámetros bioquímicos que se afectó fue la glicemia evidenciado en el 54% de los estudios revisados de los cuales el 18% no tuvo cambios significativos y el 36% presentó una disminución de un promedio de 15% en la concentración comparado con el grupo placebo en el cual aumentó.

Las características de los estudios incluidos y resultados adicionales se observan en la tabla 1.

DISCUSIÓN

En esta revisión el objetivo fue analizar el efecto de polifenoles dietarios en la modulación de diferentes biomarcadores de inflamación (PCR, FNTα e IL6) y endotoxemia (LPS) principalmente, aunque se analizaron otros biomarcadores proin-

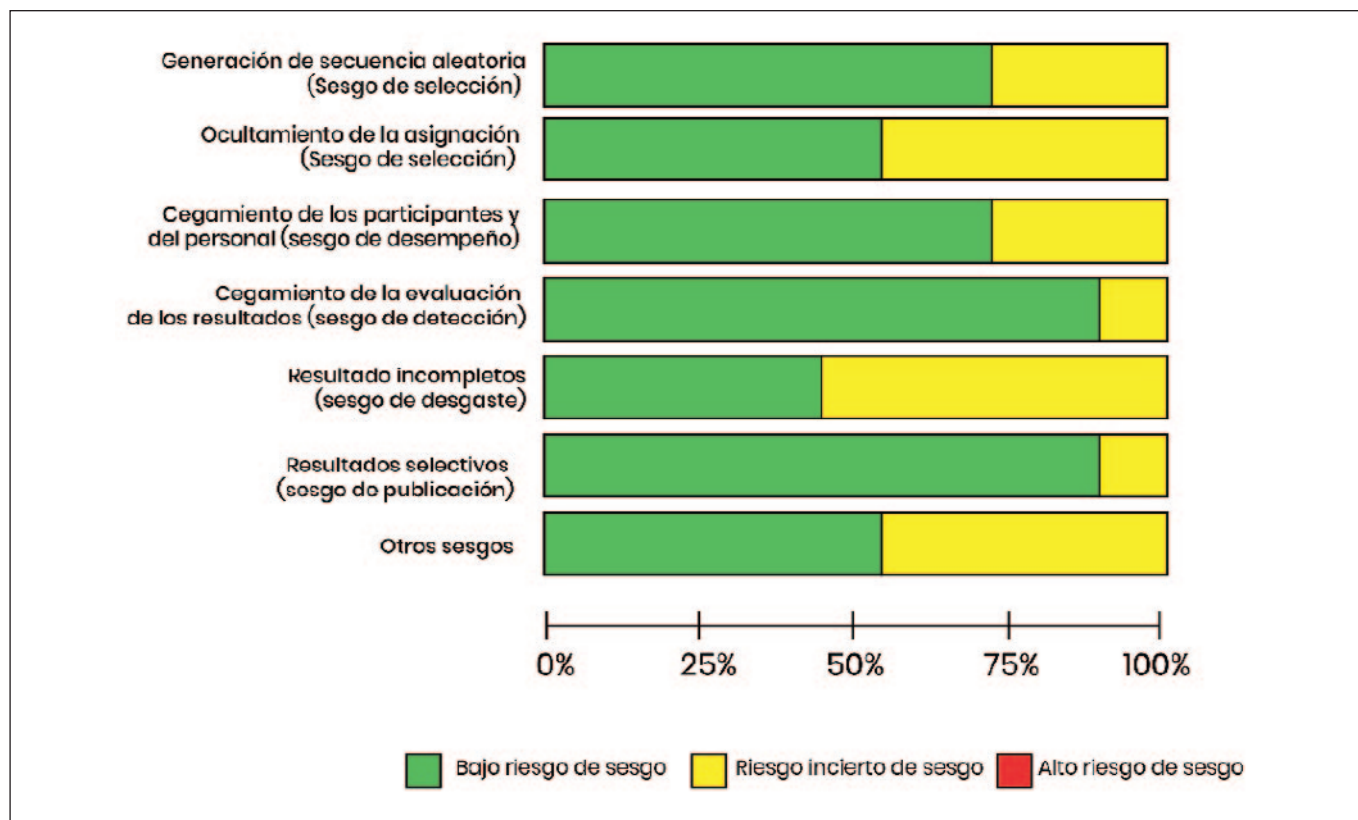


Figura 2. juicios de los autores de la revisión sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes de todos los estudios incluidos

flamatorios (IFN- γ , IL17), antiinflamatorios (IL10), de endotoxemia (LBP), antropométricos (peso) y bioquímicos (glicemia e insulina) en personas con obesidad. Todos los estudios estuvieron enfocados a la administración de matrices alimentarias con contenido de polifenoles en diferentes concentraciones.

Se observó que en el 73% de los estudios los biomarcadores más sensibles a la disminución después de la administración de polifenoles fueron PCR, IL6 y FNT α . Resultados similares se hallaron en el estudio de Astudillo et al. 2019 suministrando una dieta durante 8 semanas con propiedades antiinflamatorias la cual contenía alimentos como fibra, vitaminas, polifenoles y ácidos grasos poliinsaturados, provenientes de frutas, verduras, legumbres, pescado, chocolate amargo, cereales integrales y maní encontrando disminución importante en la PCR e IL6¹⁹. Por el contrario, Vors et al (2018) no encontraron diferencias significativas en la modulación de biomarcadores inflamatorios IL6 y PCR tras la intervención con curcumina y resveratrol²⁴.

Otro estudio estableció que el IFN- γ tuvo una disminución estadísticamente significativa después de la intervención con un extracto de arándano en bebida baja en calorías durante 8 semanas²⁵ Albouchi et al. 2018 obtuvieron resultados simi-

lares con la administración de extracto de hojas de *Melaleuca styphelioides* (árbol del té de hojas espinosas)²⁶.

La administración de cereza dulce oscura durante un mes, evidenció disminución del receptor antagonista de la interleucina 1(IL-1Ra) en el grupo control dado que en el grupo de intervención la disminución no fue estadísticamente significativa⁶. Su disminución implica una menor capacidad para regular la respuesta inflamatoria. Por el contrario, Jung et al. administraron 25 g de soya fermentada resultando en un aumento del 12 % en el receptor agonista de la interleucina-1 (IL-1Ra)²⁷, hubo disminución significativa de la PCR y de la IL-1 β con la administración de la cereza dulce oscura⁶ mientras que Liddle et al. 2021 no obtuvieron resultados similares con la administración de manzana durante 6 semanas¹⁶. Chew et al. 2019 encontraron que la bebida de extracto de arándano disminuyó la IL6²⁵ mientras que en otro estudio Solch et al. 2022 con la administración de la misma matriz sus desenlaces no fueron significativos sobre este biomarcador²⁸.

Es importante resaltar que los polifenoles tienen valores nutricionales y terapéuticos para los seres humanos. Sus grupos funcionales e innumerables subclases les permiten participar en diferentes rutas bioquímicas facilitando actividades biológicas²⁹, pero aún estos beneficios siguen siendo debati-

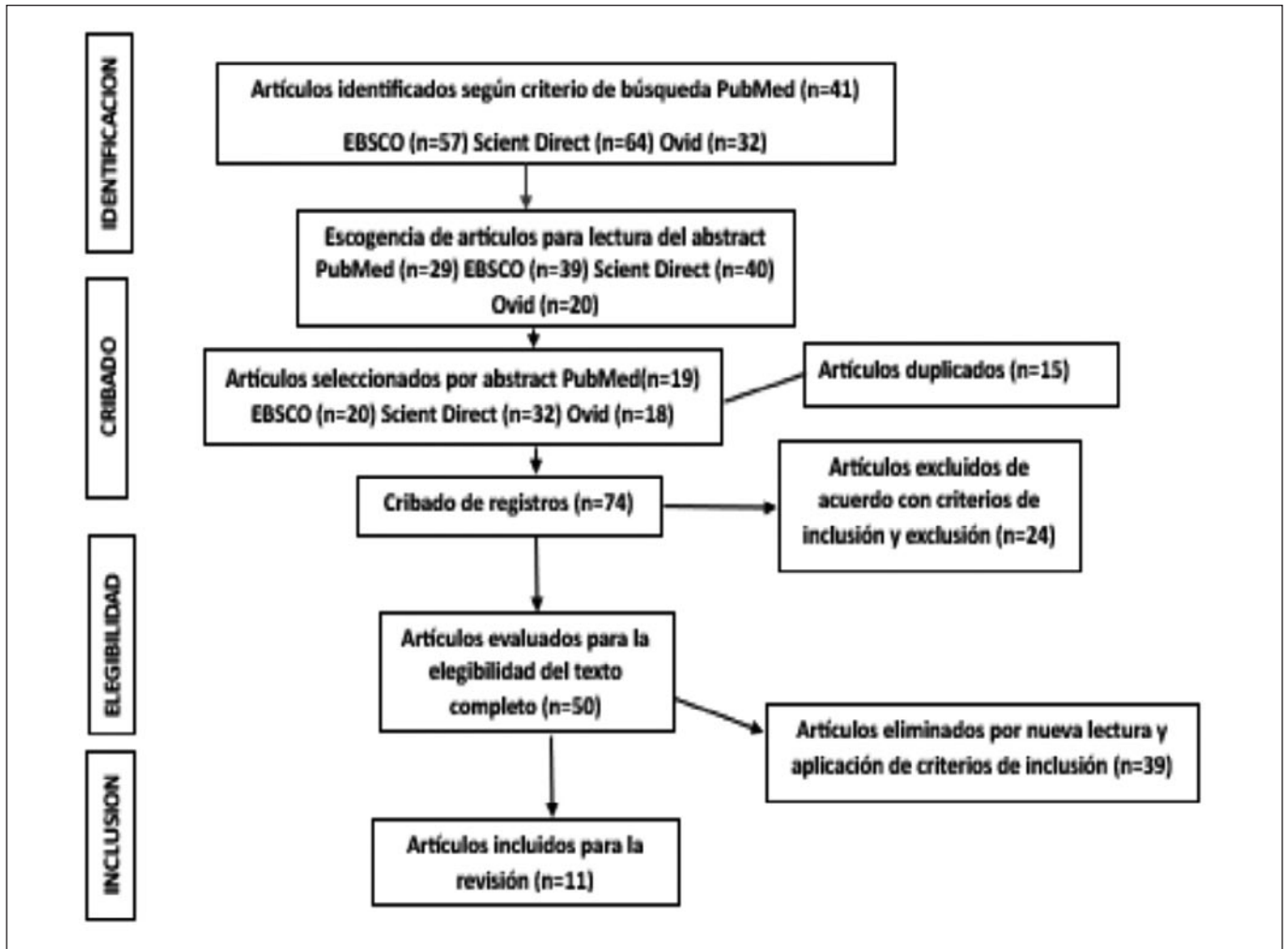


Figura 3. Estrategia de cribado, diagrama de Prisma para identificar estudios que cumplieran criterios de inclusión

dos. Los científicos siguen investigando las ventajas de los polifenoles, en ese sentido Chew et al. 2019 evidenciaron efecto antiinflamatorio con la disminución de la PCR tras la administración de una bebida de arándanos rica en polifenoles después de 8 semanas²⁵.

En el metabolismo de los polifenoles entra en juego el microbioma el cual debe estar en balance para un adecuado funcionamiento transformándolos en metabolitos que tengan una mejor biodisponibilidad y así facilitar las funciones biológicas. Los cambios en la microbiota se han relacionado con la prevalencia de la obesidad.

Se ha demostrado que la microbiota desempeña un papel importante en la aparición de enfermedades metabólicas debido en parte a la liberación de lipopolisacárido (LPS) que produce inflamación crónica de bajo grado. Además la endotoxemia conlleva a la aparición de resistencia a la insulina¹⁴. En este sentido en esta revisión se pudo observar que hubo aumento de la proteína fijadora de lipopolisacáridos (LBP) en el

grupo de intervención debido a la inflamación crónica de los pacientes obesos diabéticos, así mismo Jobe et al. 2022 determinaron que las mujeres delgadas tenían un nivel de LBP más bajo en comparación con las mujeres con obesidad y las mujeres con obesidad-diabetes³⁰.

A pesar de la evidencia, Solch et al. 2022 no encontraron asociación entre el consumo de polifenoles más ácido acetilsalicílico y la disminución de biomarcadores inflamatorios pero impactó de manera positiva la endotoxemia al no hallarse diferencias estadísticamente significativas de LPS en sangre entre los grupos²⁸. Es probable que la administración de polifenoles hubiera tenido un efecto protector de la mucosa intestinal evitando su permeabilidad la cual sería inducida por el ácido acetil salicílico. Se evidenció que la suplementación con diferentes polifenoles mantuvo el peso estable donde tanto en el grupo de intervención como en el grupo control hubo disminución promedio de 2,60% y 2,45% del peso basal probablemente evitando que los sujetos hubieran aumentado de peso, lo que puede indicar que sea un coadyuvante en el manejo de la obe-

Tabla 1. Efectos de los polifenoles sobre diferentes biomarcadores proinflamatorios, endotoxémicos, bioquímicos y antropométricos

Autor	Población	Intervención	Duración	Polifenoles	Marcadores	Basal- post intervención	Efecto neto y Valor p	Conclusión
Herranz et al. 2019 Reino Unido	46 sujetos Media 56 años Obesidad	Lipia citriodora Hibisco sabdariffa Cápsulas de 250 mg dos veces al día	8 semanas	Antocianina Ácido de hibisco Ácido clorogénico Quercetina Luteolina	Peso (Kg)	Sobrepeso Intervención Control Obesidad Intervención Control	↓3,7 Kg (5,4%) (p=0,0001) ↓1,9 Kg (2,8%) (p=0,05) ↓4,6 Kg (5,2%) (p= 0,05) ↓ 2,2 Kg (2,5%) (p= 0,05)	El peso disminuyó en los cuatro grupos, sin embargo, la pérdida de peso en los sujetos intervenidos fue más significativa
Sirvent et al. 2022 Francia	51 sujetos Media 57 años DM-Tipo II Sobrepeso/ obesidad	Cápsulas de 623,85 mg/día 8 cápsulas/día Total=4,99g/día	6 meses	Quercetina Kaempferol Ácido clorogénico Rutina Miricetina Ácido cafeico Proantocianidina Oleuropeína Hidroxitirosol Tirosol Piperina Resveratrol	Peso (Kg) Glucemia en ayunas (mg/dl) Glucemia poscarga (mg/dl)	Intervención Placebo Intervención Placebo Intervención Placebo	↓0,1 kg (0,1 %) (p=0,02) ↑1,9 Kg (1,7%) (p=0,02) ↓4,1 mg/dl (3,3%) (p=0,026) ↑9,1 mg/dl (7,2%) (p=0,026) ↓2,2 mg/dl (1,2%) (p=0,05) ↑31,7 mg/dl (16,3 %) (p=0,05)	La intervención logró disminuir el peso y la glucemia (en ayunas y postcarga)
Chew et al. 2019 EE. UU.	78 sujetos Media 43 años Sobrepeso/ obesidad	Arándano Extracto en bebida 450 ml/día	8 semanas	Quercetina Miricetina Kaempferol Antocianina	IL-6 pg /ml (5h) IFN-γ pg /ml (3h) Glucemia mg/dl	Intervención Placebo	↓1,9(27,1%) (p=0,001) ↓0,3(30%) (p=0,055) ↓20,0(75%) (p=0,05) ↓1,6(23,9%) (p=0,001) ↓0,1(11,1%) (p= 0,055) ↓10,0(16,7%) (p=0,05)	Los biomarcadores de inflamación y la glucemia disminuyeron más en el grupo de intervención que en el grupo placebo, donde también se observó que el IFN-γ disminuyó, pero menos que en el grupo intervenido
Vodouhè et al. 2022 Canadá	56 sujetos Media 53 años Sobrepeso/ obesidad	Ascofilo nudoso Fucus vesiculosus (alga parda) Cápsulas de 500 mg dos veces al día	12 semanas	Florotanino Fucoidan Ácido cafeico Ácido clorogénico	Peso (kg) LBP 10 ³ ng/ml	Intervención Placebo	↓2,0(2,2%) (p=0,001) ↑1,9(29,7%) (p0,002) ↓ 2,0(2,2%) (p=0,03) ↑ 0,9(13,2%) (p=0,17)	El peso disminuyó en ambos grupos y la LBP aumentó en ambos grupos, pero fue más significativa en el grupo intervenido
Arbizu et al. 2023 EE. UU.	40 sujetos ≥ 18 años Obesidad	Cereza oscura dulce Extracto en bebidas, 200 ml dos veces al día TPC 7,64 ± 67 GAE/ml	4 semanas	Antocianina Quercetina Kaempferol Ácido clorogénico Ácido elálgico	Peso (Kg) IL-1RA pg/ml IL-10 pg/ml IFN-γ pg/ml PCR mg/l	Intervención Placebo	↑0,4(0,4%) (p=0,003) ↓1,7(16,7%) (p=0,001) ↓0,8(0,5%) (p=0,0005) ↓0,5(27,8) (p=0,01) ↓0,7(30,4) (p=0,02) ↑0,8(0,8%) (p=0,0002) ↓4,9(41,1%) (p=0,002) ↑6,1(67%) (p=0,0002) ↑1,8(60%) (p=0,001) ↑1,3(86,7%) (p=0,02)	El peso aumentó en ambos grupos, siendo el grupo placebo el que más aumentó. Los biomarcadores de inflamación disminuyeron en el grupo intervenido mientras que en el grupo placebo aumentaron. Paradójicamente, el IL-1RA disminuyó en ambos grupos

IL6: Interleucina 6; IFN-γ: Interferón gamma; LBP: Proteína de unión a lipopolisacárido; IL1RA: Antagonista del receptor de interleucina 1; PCR: Proteína C reactiva; TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa; TAC: Capacidad antioxidante total; LPS: Lipopolisacáridos.

Tabla 1 continuación. Efectos de los polifenoles sobre diferentes biomarcadores proinflamatorios, endotoxémicos, bioquímicos y antropométricos

Autor	Población	Intervención	Duración	Polifenoles	Marcadores	Basal- post intervención	Efecto neto y Valor p	Conclusión
Hsia et al 2022 EE. UU.	35 sujetos Media 47 años Resistencia a la insulina	Arándano Extracto en bebida 450 ml/día 50 g de arándanos frescos Antocianidina 6,5 mg Proantocianidina 143,6 mg Fenoles totales 458 mg	8 semanas	Antocianidina Proantocianidina Quercetina Miricetina Kaempferol	Peso (kg) Glucemia mg/dl Peso (kg) Glucemia mg/dl	Intervención Placebo	Media 103,8 (p=0,48) Media 97,0 (p=0,63) Media 101,0 Media 99,0 (p=No reporta)	No se observaron variaciones estadísticamente significativas en cuanto al peso y la glucemia en ambos grupos
Sarapis et al. 2022 Alemania	43 sujetos Media 38 años Sobrepeso/obesidad	Aceite de oliva virgen extra rico en polifenoles 20mg/kg Aceite de oliva bajo en polifenoles 86 mg/kg 60 ml	8 semanas	Hidroxitirozol Oleocantal Oleuropeína Ligstroside	Peso (kg) PCR mg/L Peso (kg) PCR mg/L	Aceite de oliva extra virgen Aceite de oliva bajo en polifenoles	No hay informes Media 68,5 Media 2,6 (p=0,05) Media 72,7 (p=0,249) Media 1,9 (p=0,663)	No hubo variaciones en cuanto al peso en ambos grupos. Descenso significativo de PCR en el grupo intervenido con aceite de oliva extravirgen
Schell et al. 2019 Suiza	25 sujetos Media 54±4,2 años Obesidad/DM tipo II	250 g de frambuesas licuadas Fenoles totales 343 mg GAE Antocianina 225 mg Eq Cianuro de 3-glucósido Ácido elálgico 20 mg GAE Elagitanino 115 mg GAE	10 semanas	Antocianina Ácido cafeico Ácido elálgico Quercetina	Glucemia mg/dl IL-6 pg/ml TNF-α pg /ml Glucemia mg/dl IL-6 pg/ml TNF-α pg /ml	Intervención Control	↓17,7% (p=0,05) ↓9,8% (p=0,05) ↓50,3% (p=0,05) ↑30% (p=0,1) ↑99,9% (p=0,1) ↑99,9% (p=0,1)	Los niveles de IL-6, TNF-α y glucemia en suero disminuyeron en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control en el cual aumentaron
Galvis et al. 2020 EE. UU.	52 sujetos Media 54 años Síndrome Metabólico	Agraz Antocianina 200±10mg eq/100g Fenol 609±39mg eq/100g Fruta fresca	12 semanas	Antocianina Cianuración Fenoles Ácido ferúlico Ácido cafeico Catequina	HOMA-IR PCR mg/L Insulina mUI /L	Intervención Placebo Intervención Placebo Intervención Placebo	↓8,7% Mujeres ↓1,5% Hombres (p=no reporta) (p=no reporta) ↓18,4% Mujeres ↓12,1% Hombres (p=0,50) (p=no reporta) ↓11,0% Mujeres ↓8% Hombres (p=0,043) (p=no reporta)	En el grupo intervenido se observó una disminución de la insulina, del índice HOMA-IR y PCR, más notoria en el sexo femenino
Liddle et al. 2021 EE. UU.	44 sujetos Media 48 años Sobrepeso/obesidad	Manzana 200g/día	6 semanas	Flavonoide Ácido ursólico Ácido clorogénico	PCR μg/ml IL6 pg/ml IL17 pg/ml IFN -γ pg/mL LBP μg/ml TAC mml/L PCR μg/ml IL6 pg/ml IL17 pg/ml IFN -γ pg/mL LBP μg/ml TAC mml/L	Intervención Control	↓17,0% (p=0,005) ↓12,4% (p=0,001) ↓11,0% (p=0,001) ↓11,9% (p=0,005) ↓20,7% (p=0,001) ↑18,5% (p=0,001) ↑9,7% (no reporta) ↑16,7% (p=0,001) ↓2,3% (p=0,003) ↑3,8% (p=0,003) ↑7,1% (p=0,001) ↑5,2% (p=0,002)	Los biomarcadores de inflamación disminuyeron en el grupo de intervención y aumentaron en el grupo control excepto IL17 que disminuyó ligeramente. La capacidad antioxidante total aumentó significativamente en el grupo intervenido
Solch et al. 2022 EE. UU.	36 sujetos Media 35,4 años Obesidad	Bebida de arándanos de 480 ml Fenoles totales: 407 mg Antocianina total: 11 mg Proantocianina 535 mg	12 semanas	Antocianina Ácido elálgico Ácido clorogénico	PCR mg/l IL6 pg/ml TNF- α pg/ml LPS ml PCR mg/l IL6 pg/ml TNF-α pg/ml LPS ml	Intervención Control	↓1,4% (p=0,92) ↓5,8% (p=0,76) (p=0,44) (p=0,11) ↑19,7% (p=no reporta) ↓17,8% (p=no reporta) ↓8,3% (p=no reporta) ↑50% (p=no reporta)	Los biomarcadores de inflamación y endotoxemia no se modificaron de forma significativa ni en el grupo intervenido ni en el grupo control

IL6: Interleucina 6; IFN-γ: Interferón gamma; LBP: Proteína de unión a lipopolisacárido; IL1RA: Antagonista del receptor de interleucina 1; PCR: Proteína C reactiva; TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa; TAC: Capacidad antioxidante total; LPS: Lipopolisacáridos.

sidad y sobrepeso. Muñoz et al. 2023 tras la administración de una dieta basada en fruta, aguacate, cereales integrales y trucha durante 8 semanas observaron que el peso disminuyó 1,69% siendo estadísticamente significativo. Con relación a la glicemia se observó una reducción promedio de un 15% con la administración de polifenoles, en ese sentido Chew et al. 2019 halló tras la administración de bebida de extracto de arándanos durante 8 semanas respuestas favorables en cuanto a la glucorregulación con una disminución de glicemia de 20%²⁵, por el contrario Vodouhè et al. 2022 administraron durante 12 semanas 500 mg de extracto de algas pardas ricas en polifenoles sin tener modificaciones en la cifras de glicemia³¹. En cuanto a la insulina se demostró que fue susceptible a la baja con la intervención de polifenoles en promedio de 21% de su concentración, por el contrario Liddle et al. 2021 intervinieron 46 sujetos durante 6 semanas administrando 200 g de manzana al día sin tener cambios estadísticamente significativos en las concentraciones de insulina¹⁶.

Las diferentes matrices ricas en polifenoles aumentaron la capacidad antioxidante total, de igual forma Galvis et al, 2020 con la administración de néctar de agraza a hombres y mujeres durante 12 semanas encontró un aumento importante en la capacidad antioxidante total en el grupo de las mujeres³².

Hubo diversidad de polifenoles, los arándanos tuvieron impacto en la disminución de algunos biomarcadores inflamatorios como IL6 y el IFN- γ ²⁵, la cereza dulce oscura disminuyó la PCR, la IL6 y el receptor antagonista de la interleucina 1(IL-1RA)⁶ mientras que la administración de manzana favoreció la disminución de la PCR, la IL6, IL17 y los lipopolisacáridos(LPS)¹⁶.

El consumo de los polifenoles especialmente en matrices alimentarias genera pocas reacciones adversas³³ y tiene varios beneficios, son agentes antioxidantes esenciales, estos atenúan los efectos de las actividades de los prooxidantes o radicales libres al extinguir su actividad oxidativa³⁵.

Se ha informado ampliamente que este grupo de compuestos posee potencias antialérgicas, antihipertensivas, antiinflamatorias, anticancerígenas, antivirales y antimicrobianas³⁴. Elegir el consumo de polifenoles dietarios como agentes preventivos y terapéuticos en las diferentes enfermedades metabólicas y cardiovasculares conlleva a un mejor estado de salud y adherencia mientras que el manejo farmacológico de la obesidad y el sobrepeso con algunos medicamentos como por ejemplo los agonistas del receptor del péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1) pueden generar algunas reacciones desagradables especialmente gastrointestinales lo que conlleva en muchos casos al abandono de la terapia.

Limitaciones y fortalezas del estudio

Una limitación de nuestro estudio es la heterogeneidad entre los ensayos clínicos analizados. Hubo diversidad entre los

marcadores de disfunción inflamatoria, bioquímicos, antropométricos y de endotoxemia estudiados, la duración de la intervención y la edad de los participantes. Debido a esta heterogeneidad, no fue posible realizar un metaanálisis de los datos proporcionados por estos estudios.

De otro lado, la búsqueda exhaustiva y el rigor de la investigación ofrecen resultados confiables en este estudio.

Conclusiones

La administración de los polifenoles evidenció su efectividad en la mejora de la inflamación y la endotoxemia, incidió además en la modulación de la glicemia e insulina, lo que indica que son prometedores en el manejo de la obesidad.

En el futuro, será necesario realizar más ensayos clínicos aleatorizados en esta área para identificar mejor la efectividad y también revelar el mecanismo subyacente del efecto de la intervención con polifenoles en adultos con esta condición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pacheco ARR, Infantes JKC, Quispe ALM, Carpio EP. Capacidad antioxidante total y fenoles totales en una bebida funcional no láctea a base de cáscara de maracuyá y chía: Antioxidantes y fenoles en bebida de maracuyá y chía. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 2024;44(4). Disponible en: <https://revista.nutricion.org/index.php/ncdh/article/view/741>
2. Callcott ET, Blanchard CL, Snell P, Santhakumar AB. The anti-inflammatory and antioxidant effects of pigmented rice consumption in an obese cohort. *Food Funct*. el 11 de diciembre de 2019; 10(12):8016–25.
3. Han JM, Levings MK. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol*. el 15 de julio de 2013;191(2): 527–32.
4. Liébana-García R, Olivares M, Bullich-Vilarrubias C, López-Almela I, Román-Pérez M, Sanz Y. The gut microbiota as a versatile immunomodulator in obesity and associated metabolic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. mayo de 2021;35(3): 101542.
5. Herranz-López M, Olivares-Vicente M, Boix-Castejón M, Caturla N, Roche E, Micol V. Differential effects of a combination of Hibiscus sabdariffa and Lippia citriodora polyphenols in overweight/obese subjects: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. el 28 de febrero de 2019;9(1):2999.
6. Vetrani C, Di Nisio A, Paschou SA, Barrea L, Muscogiuri G, Graziadio C, et al. From Gut Microbiota through Low-Grade Inflammation to Obesity: Key Players and Potential Targets. *Nutrients*. el 18 de mayo de 2022;14(10):2103.
7. Espinosa-Moncada J, Marín-Echeverri C, Galvis-Pérez Y, Ciro-Gómez G, Aristizábal JC, Blesso CN, et al. Evaluation of Agraz Consumption on Adipocytokines, Inflammation, and Oxidative Stress Markers in Women with Metabolic Syndrome. *Nutrients*. el 2 de noviembre de 2018;10(11):1639.

8. Arbizu S, Mertens-Talcott SU, Talcott S, Noratto GD. Dark Sweet Cherry (*Prunus avium*) Supplementation Reduced Blood Pressure and Pro-Inflammatory Interferon Gamma (IFN γ) in Obese Adults without Affecting Lipid Profile, Glucose Levels and Liver Enzymes. *Nutrients*. el 29 de enero de 2023;15(3):681.
9. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*. diciembre de 2011;106 Suppl 3:S5-78.
10. Lehto M, Groop PH. The Gut-Kidney Axis: Putative Interconnections Between Gastrointestinal and Renal Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:553.
11. Winther SA, Henriksen P, Vogt JK, Hansen TH, Ahonen L, Suviataival T, et al. Gut microbiota profile and selected plasma metabolites in type 1 diabetes without and with stratification by albuminuria. *Diabetologia*. diciembre de 2020;63(12):2713-24.
12. Lassenius MI, Fogarty CL, Blaut M, Haimila K, Riittinen L, Paju A, et al. Intestinal alkaline phosphatase at the crossroad of intestinal health and disease - a putative role in type 1 diabetes. *J Intern Med*. junio de 2017;281(6):586-600.
13. Winther SA, Mannerla MM, Frimodt-Møller M, Persson F, Hansen TW, Lehto M, et al. Faecal biomarkers in type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy. *Sci Rep*. el 26 de julio de 2021;11(1):15208.
14. Rhee SH. Lipopolysaccharide: basic biochemistry, intracellular signaling, and physiological impacts in the gut. *Intest Res*. abril de 2014;12(2):90-5.
15. Medina-Vera I, Sanchez-Tapia M, Noriega-López L, Granados-Portillo O, Guevara-Cruz M, Flores-López A, et al. A dietary intervention with functional foods reduces metabolic endotoxaemia and attenuates biochemical abnormalities by modifying faecal microbiota in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. abril de 2019;45(2):122-31.
16. Quetglas-Llabrés MM, Monserrat-Mesquida M, Bouzas C, Mateos D, Ugarriza L, Gómez C, et al. Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers Are Related to High Intake of Ultra-Processed Food in Old Adults with Metabolic Syndrome. *Antioxidants (Basel)*. El 31 de julio de 2023;12(8):1532.
17. Liddle DM, Lin X, Cox LC, Ward EM, Ansari R, Wright AJ, et al. Daily apple consumption reduces plasma and peripheral blood mononuclear cell-secreted inflammatory biomarkers in adults with overweight and obesity: a 6-week randomized, controlled, parallel-arm trial. *Am J Clin Nutr*. el 2 de agosto de 2021;114(2):752-63.
18. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. julio de 2007;56(7):1761-72.
19. Ranneh Y, Fadel A, Md Akim A, Idris I, Ilesanmi-Oyelere BL, Ismail LC. Effect of Dietary Fiber Supplementation on Metabolic Endotoxemia: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Methods Protoc*. el 11 de septiembre de 2023;6(5):84.
20. Hoffmann A, Meir AY, Hagemann T, Czechowski P, Müller L, Engemann B, et al. A polyphenol-rich green Mediterranean diet enhances epigenetic regulatory potential: the DIRECT PLUS randomized controlled trial. *Metabolism*. agosto de 2023;145:155594.
21. Hurtado-Barroso S, Martínez-Huélamo M, Rinaldi de Alvarenga JF, Quifer-Rada P, Vallverdú-Queralt A, Pérez-Fernández S, et al. Acute Effect of a Single Dose of Tomato Sofrito on Plasmatic Inflammatory Biomarkers in Healthy Men. *Nutrients*. el 15 de abril de 2019;11(4):851.
22. Sirvent P, Chavanelle V, Otero YF, Bargetto M, Le Joubioux F, Boisseau N, et al. TOTUM-63, a plant-based polyphenol-rich extract, improves glycaemic control in subjects with prediabetes or early stage newly-diagnosed type 2 diabetes in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. diciembre de 2022;24(12):2331-40.
23. Astudillo-Muñoz EY, Gonzalez-Correa CH, Muñoz-Perez DM, Martinez-Lopez E, Aguirre-Acevedo DC, Alvarez-Lopez ME. Diet Based on Food from the Colombian Andean Region Decreases C-reactive Protein, IL6, and Leptin in Women with Obesity. *Journal of Food and Nutrition Research*. 2019;7(10):751-8.
24. Vors C, Couillard C, Paradis ME, Giguere I, Marin J, Vohl MC, et al. Supplementation with Resveratrol and Curcumin Does Not Affect the Inflammatory Response to a High-Fat Meal in Older Adults with Abdominal Obesity: A Randomized, Placebo-Controlled Crossover Trial. *J Nutr*. el 1 de marzo de 2018;148(3):379-88.
25. Chew B, Mathison B, Kimble L, McKay D, Kaspar K, Khoo C, et al. Chronic consumption of a low calorie, high polyphenol cranberry beverage attenuates inflammation and improves glucoregulation and HDL cholesterol in healthy overweight humans: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. el 1 de abril de 2019;58(3):1223-35.
26. Albouchi F, Avola R, Dico GML, Calabrese V, Graziano ACE, Abderrabba M, et al. Melaleuca styphelioides Sm. Polyphenols Modulate Interferon Gamma/Histamine-Induced Inflammation in Human NCTC 2544 Keratinocytes. *Molecules*. octubre de 2018;23(10):2526.
27. Jung SM, Kaur A, Amen RI, Oda K, Rajaram S, Sabatè J, et al. Effect of the Fermented Soy Q-CAN® Product on Biomarkers of Inflammation and Oxidation in Adults with Cardiovascular Risk, and Canonical Correlations between the Inflammation Biomarkers and Blood Lipids. *Nutrients*. el 19 de julio de 2023;15(14):3195.
28. Solch-Ottaiano RJ, Judkins TC, Matott SH, McDermott CE, Nieves C, Wang Y, et al. High polyphenolic cranberry beverage alters specific fecal microbiota but not gut permeability following aspirin challenge in healthy obese adults: A randomized, double-blind, crossover trial. *Journal of Functional Foods*. el 1 de diciembre de 2022;99:105332.
29. Carlos Carmona-Hernandez J, Mariana Ceballos-López L, Helena González-Correa C. Polyphenols and Flavonoids in Colombian Fruit and Vegetables - Applications and Benefits: A Review. *JFNR*. el 10 de marzo de 2018;6(3):176-81.
30. Jobe M, Agbla SC, Todorovic M, Darboe B, Danso E, de Barros JPP, et al. Possible mediators of metabolic endotoxemia in women with obesity and women with obesity-diabetes in The Gambia. *Int J Obes*. octubre de 2022;46(10):1892-900.

31. Vodouhè M, Marois J, Guay V, Leblanc N, Weisnagel SJ, Bilodeau JF, et al. Marginal Impact of Brown Seaweed *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus* Extract on Metabolic and Inflammatory Response in Overweight and Obese Prediabetic Subjects. *Mar Drugs*. el 26 de febrero de 2022;20(3):174.
32. Galvis-Pérez Y, Marín-Echeverri C, Franco Escobar CP, Aristizábal JC, Fernández ML, Barona-Acevedo J. Comparative Evaluation of the Effects of Consumption of Colombian Agraz (*Vaccinium meridionale Swartz*) on Insulin Resistance, Antioxidant Capacity, and Markers of Oxidation and Inflammation, Between Men and Women with Metabolic Syndrome. *Biores Open Access*. 2020; 9(1):247–54.
33. Duda-Chodak A, Tarko T. Possible Side Effects of Polyphenols and Their Interactions with Medicines. *Molecules*. el 10 de marzo de 2023;28(6):2536.
34. Rudrapal M, Rakshit G, Singh RP, Garse S, Khan J, Chakraborty S. Dietary Polyphenols: Review on Chemistry/Sources, Bioavailability/Metabolism, Antioxidant Effects, and Their Role in Disease Management. *Antioxidants*. abril de 2024;13(4):429.
35. Daglia M. Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol*. abril de 2012;23(2):174–81.
36. López González LA. Análisis de riesgo de sesgo [Internet]. *Cochrane*; 2024. Disponible en: <https://revman.cochrane.org/>