

[r e v i s i ó n]

Compuestos bioactivos de los alimentos de origen vegetal y obesidad

S. Muñoz Quezada, C. Gómez Llorente, A. Gil Hernández

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Centro de Investigación Biomédica. Universidad de Granada. Armilla. Granada.

Palabras clave

obesidad, diabetes tipo 2, compuestos bioactivos, tejido adiposo, dieta variada

>> RESUMEN

La obesidad es un factor de riesgo para enfermedades como la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. La reducción del consumo de grasa en la dieta combinado con un aumento del ejercicio físico ha mostrado ser efectivo para prevenir la obesidad; a pesar de ello el uso de medicamentos para controlar o disminuir el peso comienza a ser común en nuestra sociedad.

Los compuestos bioactivos presentes en alimentos de origen natural han mostrado ciertos efectos saludables principalmente sobre enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, procesos inflamatorios y cáncer. El estudio de estos compuestos naturales sobre la obesidad ha dado lugar a efectos importantes en la disminución del aumento del peso corporal y disminución del apetito, principalmente en modelos animales, y directamente sobre el tejido adiposo, como la inducción de apoptosis, disminución en la acumulación de lípidos e inducción de lipólisis. La compleja interacción de las diferentes señales celulares involucradas y los diferentes compuestos bioactivos presentes en los alimentos que se pueden obtener a través de una dieta variada, pueden potenciar los efectos beneficiosos de estos compuestos naturales sobre la obesidad. Esto deja abierta la posibilidad de incorporarlos en los alimentos para desarrollar alimentos funcionales o usarlos como compuestos purificados. Sin embargo, hace falta realizar más estudios, especialmente en humanos: No obstante, en el presente trabajo de nuevo se ofrecen evidencias de que una dieta equilibrada y variada es de vital importancia para mantener el peso corporal.

En este capítulo, se describen algunos de los principales compuestos bioactivo procedentes de las plantas y su relación con la obesidad y las comorbilidades asociadas.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 138-152

Key words

obesity, type 2 diabetes, bioactive compounds, fat tissue, varied diet

>> ABSTRACT

Obesity is a risk factor for diseases such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer. The reduction of fat consumption in the diet together with an increase in the physical activity has shown to be effective in preventing obesity; in spite of that, the use of medications to control or decrease the body weight is becoming something usual in our society.

The bioactive compounds present in natural foods have shown to have some healthy effects, mainly on cardiovascular and neurodegenerative diseases, inflammatory processes, and cancer. The study of these natural compounds on obesity has shown important effects in decreasing the gaining of body weight and the appetite, mainly in animal models, and directly on the fat tissue, such as apoptosis induction, a decrease in the accumulation of lipids, and lipolysis induction. The complex interaction between the different cellular signals implicated and the different bioactive compounds present in

foods that may be obtain with a varied diet may enhance the beneficial effects of these natural compounds on obesity. This leaves the door open to incorporate them in the foods to create functional ones or use them as purified compounds. However, more studies are needed, especially in humans. In this work, evidences are brought about on how a balanced and varied diet is of paramount importance to keep a stable body weight.

Some of the bioactive compounds present in plants and their relationship with obesity and the associated comorbidities are described in this chapter.

Nutr Clin Med 2010; IV (3): 138-152

Correspondencia

A. Gil Hernández. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix". Centro de Investigación Biomédica. Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Avda. Conocimiento, s/n. Armilla. 18100 Granada. E-mail: agil@ugr.es

>>INTRODUCCIÓN

El objetivo fundamental de la dieta es suministrar nutrientes suficientes para cubrir los requerimientos metabólicos de un individuo y proporcionar bienestar. Sin embargo, en la actualidad hay suficiente evidencia científica para sustentar la hipótesis de que la dieta puede tener efectos fisiológicos más allá de los beneficios nutricionales aceptados. De hecho, la dieta no solo puede ayudar a alcanzar una salud óptima, sino que también puede desempeñar una importante función reduciendo el riesgo de enfermedades¹.

Estudios epidemiológicos que muestran efectos beneficiosos sobre la salud, producto del consumo de diferentes tipos de dietas, y el mayor conocimiento sobre la composición de los alimentos, han contribuido a identificar determinados componentes como factores implicados en la prevención de algunas patologías. Estos compuestos considerados bioactivos, se encuentran naturalmente en la dieta y aunque no se les puede considerar esenciales, son de gran importancia para nuestra salud².

Los compuestos bioactivos son aquellos que aportan beneficios para la salud más allá de los considerados como nutrientes básicos y se pueden encontrar en pequeñas cantidades en alimentos, especialmente de origen vegetal, en algunos de origen proteico y en alimentos ricos en lípidos. Para que un componente de la dieta sea considerado como "bioactivo", debe tener un efecto biológico medible a una concentración fisiológica razonable; y ha de tener el potencial, al menos, de afectar la salud de forma beneficiosa³.

Los compuestos bioactivos son derivados de azúcares, lípidos y aminoácidos y muchos de ellos han sido aislados y caracterizados químicamente. Estos compuestos son metabolitos secundarios en el caso de las plantas; sin embargo, se pueden encontrar en alimentos de origen animal, al igual que en bacterias y hongos. Los compuestos bioactivos de las plantas, objeto de estudio de este trabajo, se pueden agrupar en tres grandes familias: compuestos fenólicos (o polifenólicos), terpénicos y azufrados^{4,5}.

Para poder entender los efectos de los compuestos bioactivos, es importante conocer los factores que afectan a su liberación desde las matrices alimentarias que los contienen, en qué extensión son absorbidos y su destino en el organismo, es decir, es importante conocer la biodisponibilidad de los compuestos bioactivos⁵.

En los últimos años las investigaciones han proporcionado un importante conocimiento de los componentes bioactivos de los vegetales y su relación con la obesidad.

La obesidad es actualmente uno de los problemas más graves de salud pública, cuya prevalencia ha ido aumentando en las últimas décadas a nivel mundial. No solo es considerado un problema estético, ya que aumenta el riesgo de desarrollar numerosas enfermedades como: diabetes tipo 2, hipertensión, síndrome metabólico, cardiopatía coronarias, otras enfermedades vasculares y cáncer. La causa de la obesidad es multifactorial, y se origina debido a la interacción de factores genéticos, metabólicos predisponentes y ambientales⁶.

La obesidad se caracteriza por un aumento en el almacenamiento de triglicéridos con la consiguiente hipertrofia del tejido adiposo, lo cual juega un rol crucial en la regulación de la homeostasis lipídica. Los avances producidos en las últimas décadas han facilitado información sobre los procesos metabólicos que controlan la regulación del peso corporal. Se considera que la conservación del peso corporal está gobernada por una combinación de varios mecanismos: las señales involucradas a corto plazo sobre el hambre y la saciedad se originan en el intestino, e incluyen a hormonas intestinales como colecistoquinina (CCK), grelina, péptido análogo al glucagón (GLP-1), péptido insulínico gástrico (GIP), polipéptido pancreático (PP) y péptido YY (PYY), y señales neuronales que responden a macronutrientes, pH, tonicidad y hormonas⁷. También existen señales a largo plazo, que están relacionadas con la masa adiposa y que incluyen retroalimentación al sistema nervioso central (SNC), entre las cuales la más importante es la leptina⁸.

Por otro lado, la obesidad muchas veces está acompañada por hiperglucemia, hipertensión e hiperlipidemia. Estudios recientes han demostrado que la obesidad se caracteriza por presentar un bajo grado de inflamación crónica del tejido adiposo y esta inflamación puede ser uno de los potenciales mecanismos subyacentes de insulino-resistencia^{9,10,11}. Se ha descrito que el

tejido adiposo contiene varios tipos de células diferentes a los adipocitos y que se produce una interacción paracrina entre adipocitos y no adipocitos. Se ha observado, además, que hay infiltración de macrófagos en el tejido adiposo de obesos^{12,13}, lo que sería crucial para inducir inflamación del tejido adiposo.

En los últimos años se han estudiado los efectos beneficiosos de los compuestos bioactivos sobre la obesidad, enfocando principalmente los estudios sobre el peso corporal y alteraciones metabólicas en adipocitos. Los compuestos bioactivos presentan conocidas actividades antioxidantes, anticancerígenas y antiinflamatorias. Del mismo modo, en la obesidad, los adipocitos presentan cambios en sus propiedades, como en número y tamaño, así como en el ciclo de vida, proliferación y apoptosis que pueden ser afectados por algunos compuestos bioactivos.

En este artículo se analizarán algunos de los principales compuestos bioactivos derivados de plantas o fitoquímicos, que han demostrado presentar efectos beneficiosos sobre la obesidad y algunas de sus comorbilidades (fig. 1). Asimismo, se describen los efectos de algunos compuestos bioactivos seleccionados sobre la regulación del ciclo celular del adipocito ya que éste es un proceso crítico en la proliferación del tejido adiposo implicado en el desarrollo de la obesidad.

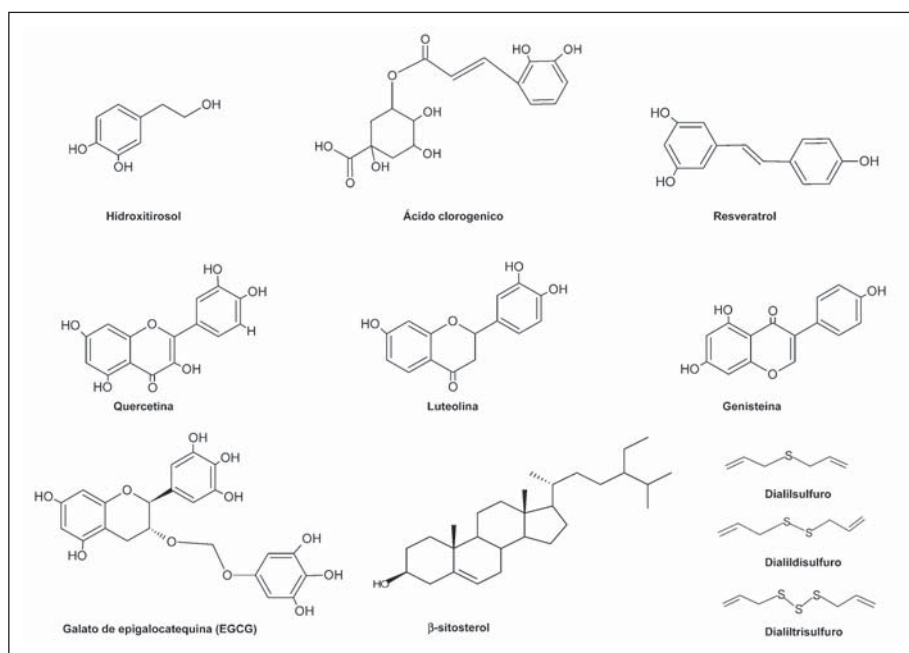


Figura 1. Ejemplo de algunos compuestos bioactivos. Fenólicos simples: Hidroxitirosol, ácido 5-O-cafeil-quinico(ácido clorogénico); Polifenol, tipo estilbeno: Resveratrol; Polifenol, tipo Flavonol: Quercetina; Polifenol, tipo Flavona: Luteolina; Polifenol, tipo isoflavona: Genisteína; Polifenol, tipo flavanoles: Galato de epigallocatequina (EGCG); Fitoesterol: β-sitosterol; Organosulfurados: Dialilsulfuro, dialildisulfuro y dialiltrisulfuro.

TABLA I. CLASES DE COMPUESTOS BIOACTIVOS Y ALIMENTOS EN LOS QUE SE ENCUENTRAN PRESENTES

Clase de compuestos bioactivos	Compuesto bioactivo	Alimentos
Compuestos fenólicos simples	Hidroxitirosol	Aceite de oliva
Ácidos fenólicos	Cafeil-quinico y derivados, ácido galico	Manzanas, té, Café, Uvas, vino
Flavonoles	Quercetina, kamferol	Cebollas, brócoli, manzanas, té
Isoflavonas	Genisteína, daidzeína	Legumbres, soja
Flaván-3-oles	Epigallocatequina, galato	Té, manzanas
Flavonas	Luteolina	Perejil, tomillo, apio
Antocianidinas	Cianidina	Uvas, bayas
Flavanonas	Naringenina	Cítricos
Estilbenos	Resveratrol	Uva, vino tinto
Fitoesteroles/fitoestanoles	β -sitosterol, campesterol, β -sistostanol	Aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de oliva, almendra, avellana, pistacho
Compuestos organosulfurados	Alicina, dialilsulfuro, dialildisulfuro	Ajo, cebolla, cebollino, puerro
Glucosinolatos/isotiocianatos	Glucorafanina/sulforafano, gluconasturtina/feniletisotiocianato	Brócoli, Bruselas, Col, Coliflor, Nabo

>>COMPUESTOS FENÓLICOS Y OBESIDAD

Los compuestos fenólicos, constituyen una de las familias más numerosas y ampliamente distribuidas en el reino vegetal, con más de 8.000 estructuras actualmente conocidas. Estos compuestos forman parte de un conjunto heterogéneo de moléculas que comparten la característica de poseer en su estructura uno o más anillos fenólicos y se encuentran principalmente en forma conjugada con uno o más residuos de azúcar unidos a grupos hidroxilos o unidos directamente a un átomo de carbono aromático.

Dentro de los compuestos fenólicos, se incluyen desde simples moléculas, tales como los ácidos fenólicos, hasta compuestos altamente polimerizados como los taninos. En general, son productos secundarios del metabolismo de las plantas y suelen ser en parte, los responsables del color, aroma y sabor de los alimentos que los contienen⁴.

Estos compuestos pueden dividirse en dos grupos, de acuerdo a su naturaleza química: compuestos fenólicos simples y polifenoles.

Compuestos fenólicos simples

Este grupo está constituido por compuestos con un sólo grupo fenol en su estructura y por compuestos simples con carácter ácido, que son derivados hidroxilados de los ácidos benzoicos y cinámicos, entre los que destacaremos los ácidos clorogénicos.

Hidroxitirosol

Entre los compuestos fenólicos del aceite de oliva, se encuentra el (3,4-dihidroxifenil etanol), más conocido como hidroxitirosol (HT) (fig. 1). Este compuesto procede de la hidrólisis de la oleuropeina, glicósido amargo que puede llegar a constituir más del 14% del peso seco del fruto del olivo. La concentración de HT en el aceite de oliva depende de muchos factores tales como: variedad de aceituna, grado de maduración, proceso de extracción, etc.⁴.

El HT presenta una elevada actividad antioxidante y varios estudios revelan que podría tener efectos beneficiosos sobre el cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas. El consumo frecuente de HT podría tener un efecto protector sobre la oxidación de

las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de esta forma podría prevenir las enfermedades cardiovasculares. Ensayos clínicos han demostrado que el HT disminuye la presencia de partículas LDL oxidadas y aumenta los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁴.

Ácidos clorogénicos

Un grupo importante, dentro de los ácidos fenólicos simples, son los ácidos clorogénicos, que comprenden varios esteres del ácido quínico. El grano verde de café es la principal fuente de estos compuestos, representando entre el 7 y el 10% de su materia seca; sin embargo, durante el tueste ocurren diferentes reacciones químicas, que producen una reducción de estos compuestos bioactivos⁴.

El ácido clorogénico más abundante en el café es el 5-*O*-cafeoilquinico (ácido clorogénico) (fig. 1), un éster del ácido cafeico y del quínico. El ácido cafeico es absorbido rápidamente en el estómago a través de los transportadores monocarboxílicos y en el intestino delgado por difusión paracelular, a excepción de cuando se halla esterificado, que es parcialmente absorbido tanto por el intestino delgado como por el grueso, después de haber sido metabolizado por la microbiota intestinal^{14,15}.

Los ácidos clorogénicos podrían desempeñar un papel importante tanto en la prevención como en el tratamiento de la obesidad. En adipocitos murinos 3T3-L1 resistentes a insulina y sensibles a insulina, se ha observado que un extracto rico en ácidos clorogénicos es capaz de estimular la absorción de glucosa, sin inducir de forma significativa la adipogénesis¹⁶. Además, en esta misma línea celular los ácidos clorogénicos detienen el ciclo celular en la fase G1¹⁷, lo que sugiere que estos ácidos podrían influir de forma positiva en la obesidad a través de su interacción con diferentes rutas metabólicas.

Se ha investigado la eficacia del ácido clorogénico y cafeico en ratones a los cuales se les indujo obesidad con una dieta rica en grasa. Al suplementar con ácido clorogénico y cafeico se produjo una significativa disminución del peso corporal, de la masa grasa visceral y de los niveles plasmáticos de leptina, insulina, triglicéridos y colesterol total comparado con el control¹⁸.

Estudios realizados en ratas (*fa/fa*) Zucker (modelo animal que desarrolla hiperlipidemia y resisten-

cia insulínica), han demostrado que la administración de ácidos clorogénicos mejora la tolerancia a la glucosa, disminuye los niveles de lípidos plasmáticos y hepáticos y, además, mejora la distribución del *pool* de minerales¹⁹. Igualmente, se ha observado que la ingesta regular de ácido clorogénico disminuye la absorción de glucosa proveniente de la dieta, inhibiendo la glucosa-6-fosfato translocasa 1 y el gradiente de sodio dirigido por el transporte apical de glucosa²⁰.

Estos resultados han sido confirmados en un estudio clínico, llevado a cabo en 12 voluntarios sanos, con diferentes productos de café conteniendo azúcar; se observó que el café instantáneo enriquecido con ácido clorogénico inhibió la absorción de glucosa en comparación con el producto control²¹.

Además, los ácidos clorogénicos son hipotensores, una sola dosis de ácidos clorogénicos (30-60 mg/kg) reduce la presión arterial en ratas con hipertensión espontánea. Igualmente, en un estudio clínico llevado a cabo en pacientes hipertensos a los que se les administró 140 mg/día de ácidos clorogénicos aislados del extracto del grano verde de café, se observó una disminución de la presión sanguínea. Los mecanismos implicados son parcialmente conocidos. Primero, se cree que el radical superóxido está implicado en la hipertensión, porque destruye el óxido nítrico (NO) formando peroxinitrito en las paredes vasculares. Los ácidos clorogénicos aumentan la biodisponibilidad del NO, inhibiendo las enzimas generadoras de especies reactivas de oxígeno, como la xantina oxidasa (fig.2, panel A). Segundo, se piensa que la actividad antihipertensiva inducida por los ácidos clorogénicos, está asociada a su papel protector de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) (fig. 2, panel B)²².

Polifenoles

Dentro de este grupo destacan los flavonoides y estilbenos.

Flavonoides

Los flavonoides pertenecen a un extenso grupo de compuestos polifenólicos que están ampliamente distribuidos en todos los alimentos de origen vegetal. Por lo general se encuentran unidos

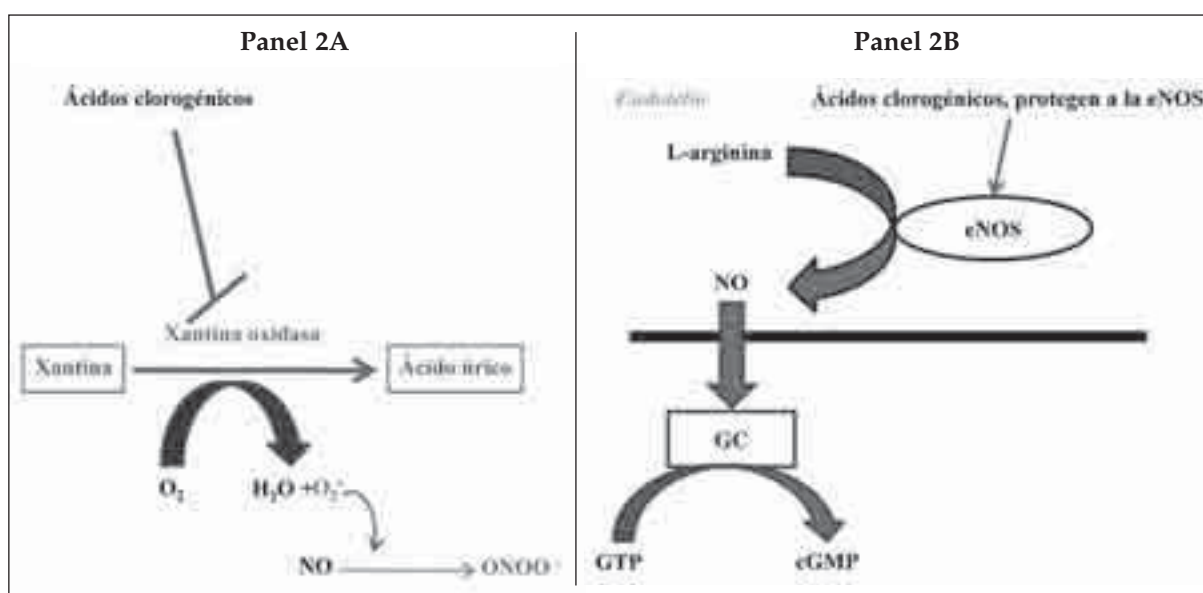


Figura 2. Mecanismos implicados en la actividad hipotensora de los ácidos clorogénicos. Panel 2A: El radical superóxido está implicado en la hipertensión, destruye el óxido nítrico formando peroxinitrito en las paredes vasculares. Los ácidos clorogénicos aumentan la biodisponibilidad del óxido nítrico inhibiendo las enzimas generadas de las especies reactivas de oxígeno (ej. La xantina oxidasa (XO), y en consecuencia reduciendo la formación de peroxinitrito. Panel 2B: En el endotelio se forma NO, a partir de L-arginina y por acción de la eNOS. El NO formado difunde hacia las células del músculo liso vascular, en donde activa a la guanilato ciclasa, enzima que media en la producción intracelular del GMP cíclico. eNOS: Oxido nítrico sintasa endotelial; GC: guanilato ciclasa.

a azúcares (glicósidos), por lo que tienden a ser hidrosolubles, aunque en ocasiones, también se pueden encontrar como agliconas⁴.

Diversos estudios han investigado la biodisponibilidad de los flavonoides y existe suficiente evidencia que indica que estos compuestos son pobremente biodisponibles y sólo se alcanzan bajas concentraciones plasmáticas, después de ingerir grandes cantidades de alimentos ricos en flavonoides. Los flavonoides ejercen diferentes funciones, entre ellas, modulan la actividad enzimática, atrapan radicales libres, inhiben la proliferación celular, y además, poseen una potencial actividad antibiótica, antialérgica, antidiarreica, antiulcerosa y antiinflamatoria⁴.

Estos compuestos pueden ser divididos en seis grupos, tales como: flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanoles, antocianidinas e isoflavonas.

Flavonas

Dentro de este grupo hay que destacar la luteolina (fig. 1), un compuesto que confiere color y olor a las plantas, y que presenta propiedades antioxidantes (activación de enzimas del sistema

de defensa antioxidantes), anti-cancerígenas, (supresión de la ruta de señalización del factor nuclear *kappa* B (NFκB) y anti-inflamatorias (inhibición de moléculas pro-inflamatorias)⁴. Se ha observado que la luteolina suprime la producción de mediadores inflamatorios, producto de la interacción entre adipocitos y macrófagos, inhibiendo la fosforilación de la c-Jun N-terminal quinasa (JNK) y la producción de mediadores inflamatorios en macrófagos activados (fig. 3), lo que sugiere que la luteolina podría ayudar al tratamiento del síndrome metabólico²³.

Flavonoles

La quercetina (fig. 1) es el flavonoide más abundante, y es el que presenta mayor actividad antioxidante. A partir de él se obtienen otros flavonoides como la rutina o la naringenina. Las cebollas rojas, las manzanas, las uvas, el brócoli y el té son alimentos con alto contenido en quercetina.

La quercetina tiene la capacidad de reducir los procesos inflamatorios agudos, crónicos y subclínicos, los dos últimos asociados con la obesidad y la diabetes. En células microgliales y mastocitarias estimuladas por LPS, se ha observado que la querce-

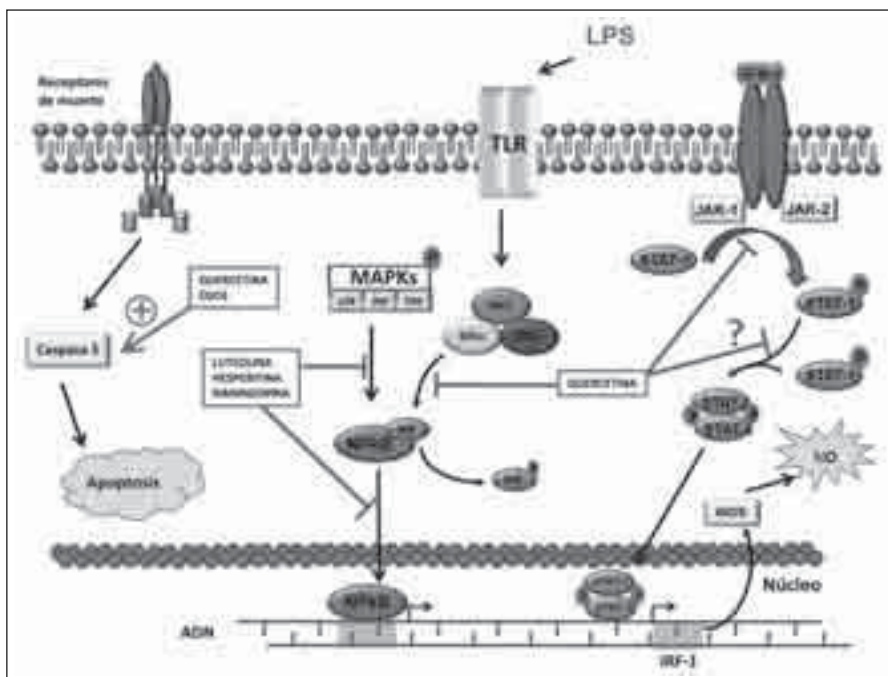


Figura 3. Compuestos bioactivos que afectan la señalización celular.

tina suprime la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el NO (fig. 3); igualmente, en un modelo de ratón con artritis reumatoide inducida por TNF- α , se ha observado una mejoría de los síntomas tras la administración oral de quercetina. La quercetina interacciona con múltiples rutas de señalización, tales como la señal de transducción y activación de la transcripción 1 y la activación del NF κ B, entre otras^{24,25} (fig. 3).

Además, en los pre-adipocitos murinos 3T3-L1, se ha observado que la quercetina atenúa la adipogénesis, disminuyendo la expresión de factores y enzimas relacionados con la adipogénesis (fig. 5). El tratamiento de los adipocitos 3T3-L1 con quercetina induce apoptosis y disminuye concomitantemente la fosforilación de quinasas reguladoras de la señal extracelular ERK y JNK. Estos datos indican que la quercetina ejerce su actividad anti-adipogénica mediante la activación de la ruta de señalización de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en los pre-adipocitos 3T3-L1, mientras que en los adipocitos maduros, la apoptosis es modulada por las rutas de las ERK y JNK²⁶.

Flavanonas

Las flavanonas más representativas e investigadas son los productos aglicados de naringenina y

hesperitina, y sus correspondientes glicósidos naringina y hesperidina, abundantes en pomelos y naranjas, respectivamente. Hay pocos estudios con respecto a la biodisponibilidad de las flavanonas en humanos. En general, la eficiencia de la absorción de las flavanonas es moderada, aunque los valores fluctúan dependiendo de la fuente y de la cantidad⁴.

Numerosos estudios tanto *in vitro* como en animales han descrito un amplio rango de efectos biológicos y farmacológicos de estos compuestos, entre los que se pueden citar, prevención de la pérdida de masa ósea, efectos antioxidantes y anti-tumorales, por lo que son beneficiosos en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, diabetes, osteoporosis o cáncer⁴.

La administración de naringenina, tanto en ratones como en ratas alimentadas con una dieta alta en colesterol, se ha relacionado con una mejora del metabolismo lipídico, ya que disminuye los niveles plasmáticos de triglicéridos y de colesterol, y aumenta los niveles de HDL. Asimismo, tras la administración oral de varias dosis de naringenina durante 56 días, en ratas con infarto de miocardio inducido, se observó una inhibición de la peroxidación lipídica y una mejora del estado antioxidante, al igual que una modulación de varios marcadores cardíacos. A pesar de las evidencias de la actividad hipocolesterolé-

mica de las flavanonas, en animales, en humanos se han realizado pocos estudios²⁷.

Se ha demostrado que la hesperidina y la naringenina inhiben la liberación de ácidos grasos libres de los adipocitos de murinos 3T3-L1 estimulados con TNF- α , inhibiendo las vías de NF B y ERK (fig. 3), disminuyendo la transcripción de la interleuquina (IL)-6 y la de dos genes antilipolíticos, perilipina y fosfodiesterasa-3B (PDE3B)²⁸.

Flavanoles, flavan-3-oles o catequinas

Esta categoría incluye las catequinas y las proantocianidinas que son polímeros formados por unidades de catequinas.

La principal fuente de catequinas es el té verde, en el que se pueden encontrar 8 tipos de catequinas diferentes: catequina, epicatequina, galato de catequina, galato de epicatequina, galocatequina (GC), galato de galocatequina (GCG), epigalocatequina (EGC) y galato de epigalocatequina (EGCG) (fig. 1). Esta última es la más abundante de todas (una taza de té puede contener entre 100-200 mg de EGCG). Las catequinas, y en particular EGCG, no son fácilmente absorbidas, sólo porcentajes muy pequeños de las catequinas ingeridas oralmente se han encontrado en sangre, tanto en ratas como en humanos. Se ha iden-

tificado un receptor de EGCG que se haya extendido en las células con varias isoformas, lo que puede explicar los numerosos efectos biológicos de la EGCG⁴.

Las catequinas disminuyen la presión sanguínea en la mayoría de estudios realizados en animales; sin embargo, los datos que se tienen sobre el efecto de las catequinas en humanos no son consistentes. Los estudios epidemiológicos realizados muestran una correlación inversa entre el consumo de té verde y el riesgo de enfermedad coronaria. Igualmente, los estudios observacionales indican que el consumo habitual del té verde puede proveer un efecto protector de los sistemas cardiovascular, con una reducción significativa de las incidencias de infarto, hipertensión, disminuye el colesterol total y el LDL, y su oxidación⁴. El té verde y las catequinas disminuyen la absorción intestinal de los lípidos, de entre todas las catequinas la EGCG es la que posee el mayor efecto inhibitorio, que parece estar asociado con su capacidad para formar complejos con los lípidos y las enzimas lipolíticas, interfiriendo con el proceso de emulsificación luminal, hidrólisis y solubilización de la micela, lo que consecuentemente repercute en la ingesta de lípidos. La EGCG parece ser más efectiva en la disminución de absorción de lípidos con un fuerte carácter hidrofóbico, como son el colesterol y α -tocoferol, ejerciendo un efecto menor o mode-

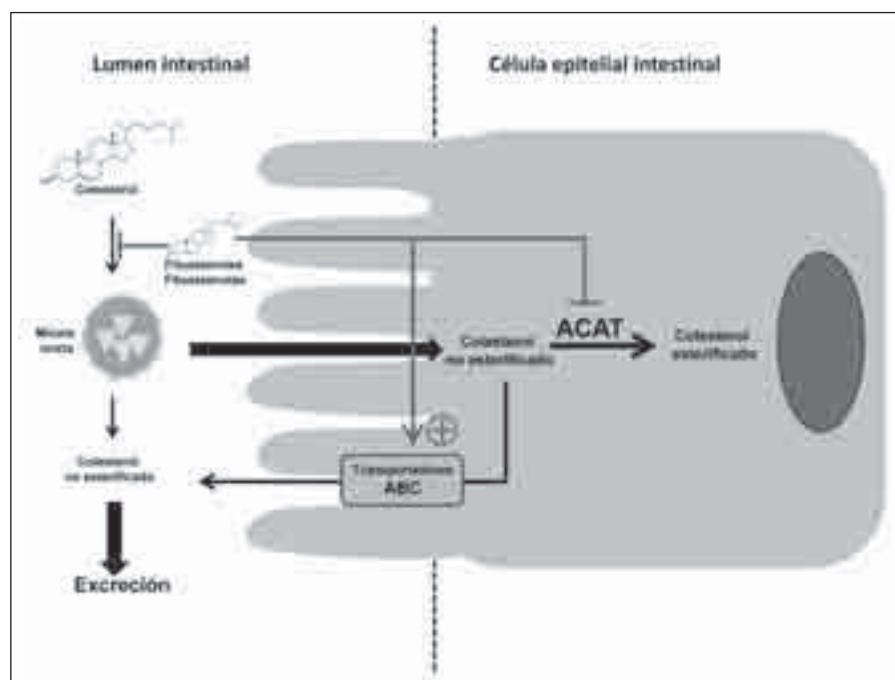


Figura 4. Mecanismos de acción de los fitoesteroles.

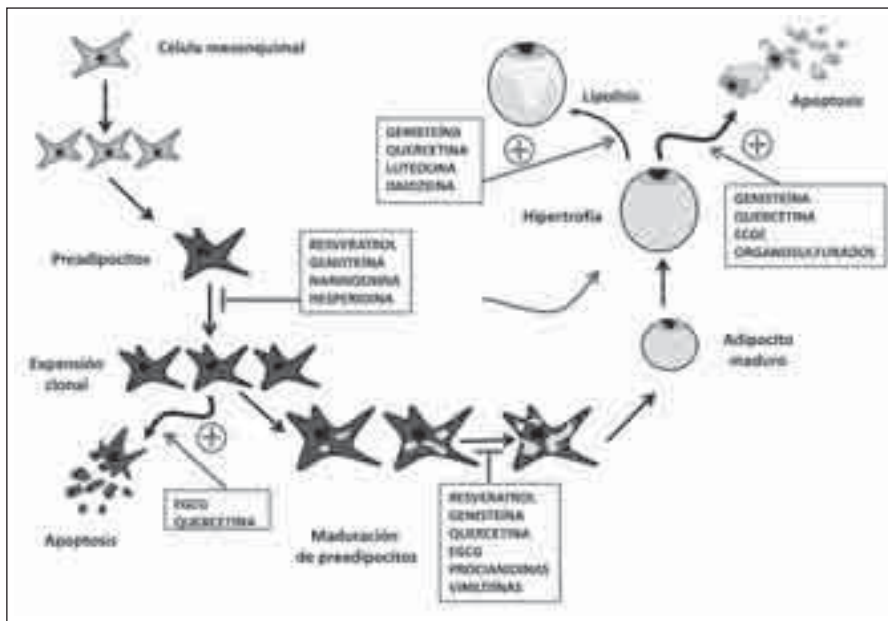


Figura 5. Ejemplos de algunos compuestos bioactivos que afectan el ciclo de vida de los adipocitos.

rado sobre los lípidos menos hidrofóbicos como el retinol y los ácidos grasos²⁹.

Por otra parte, la ingesta durante un largo periodo de tiempo de las catequinas del té reduce la obesidad, inducida por la dieta, tanto en ratones como en humanos. Se sabe que las catequinas activan la AMPK, una quinasa que está implicada en el control del metabolismo energético tanto a nivel celular como del organismo completo. La activación de la AMPK inhibe el proceso de diferenciación de los adipocitos y la expresión de moléculas lipogénicas, como ácido graso sintasa, acetil-CoA carboxiltransferasa y el PPAR γ ³⁰.

La EGCG atenúa el desarrollo de la obesidad, reduciendo el peso y la grasa corporal, posiblemente por la reducción de la absorción de lípidos y de la expresión de la leptina³¹. Sin embargo, no hay información suficiente con respecto a cómo actúa la EGCG sobre la regulación del apetito, tanto en animales como en humanos, y en los posibles efectos sobre las rutas de señalización de la insulina y de la inflamación⁴. Con respecto a la ruta de señalización de la insulina, se ha observado que en células H4IIE, la EGCG disminuye la producción de glucosa. La EGCG actúa como la insulina, disminuye la expresión génica de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y de la glucosa-6-fosfatasa³².

A pesar de los efectos beneficiosos del consumo del té verde, hay que destacar que diversos estudios

han mostrado citotoxicidad para el extracto de EGCG. Los efectos negativos derivados del consumo del té verde en altas cantidades puede ser debido principalmente a tres factores: el contenido de cafeína, la presencia de aluminio y los efectos de los polifenoles en la biodisponibilidad del hierro³³.

Isoflavonas

Las isoflavonas son uno de los principales fitoestrógenos con importancia en la nutrición y que pueden tener relevancia sobre la salud. Tienen una estructura química similar a la del estradiol y pueden comportarse tanto como agonistas o antagonistas de los estrógenos, es decir, actúan como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos⁴.

Las isoflavonas se encuentran principalmente en las legumbres, siendo la soja la que presenta las mayores concentraciones. En los alimentos, las isoflavonas generalmente, se encuentran conjugadas con hidratos de carbono formando glicósidos, los cuales pueden estar esterificados con un grupo acetil o malonil, aunque, también se pueden encontrar libres como agliconas. Las agliconas más conocidas son genisteína (fig. 1) y daidzeína.

Las isoflavonas glicosídicas ingeridas (genisteína, daidzeína y glicitina) no son directamente absorbidas a través del enterocito, necesitan ser hidrolizadas a agliconas por las β -glucosidasas. En el humano, las β -glucosidasas responsables de dicha

hidrólisis están presentes en la mucosa del intestino delgado (lactasa florizina hidrolasa), en el interior de los enterocitos (β -glicosidasas citosólicas) o provienen de algunos miembros de la microbiota intestinal presente esencialmente en el colon⁴.

Es importante destacar también que las isoflavonas modulan diferentes receptores nucleares, razón por la que pueden ejercer diversas funciones fisiológicas. Especialmente, la genisteína, modula la expresión de los receptores nucleares RE (receptor de estrógenos), PR (receptores de progesterona), RA (receptores de andrógenos), RVD (receptor de la vitamina D), RAR (receptor de ácido retinoico) y PPAR (receptores activados por proliferadores de los peroxisomas)⁴.

Se sabe que las isoflavonas de la soja tienen un efecto beneficioso en la obesidad, pero posiblemente influya el hecho de que se consuman en combinación con las proteínas de la soja. Los mecanismos por los que la soja podría contribuir a la reducción del peso corporal no se comprenden totalmente. A pesar de esto, es necesario destacar el posible efecto de la soja sobre el mecanismo regulador del apetito; aparte de aumentar la saciedad, se ha observado que puede tener un efecto termogénico, u otras acciones sobre biomoléculas de interés como la leptina, grelina, péptido análogo al glucagón (GLP-1), insulina y colecistoquinina (CCK). Estudios *in vivo* han concluido que la genisteína disminuye la ingesta de comida, el peso y la grasa corporal e induce la apoptosis en el tejido adiposo, siendo capaz de inhibir la acumulación de lípidos y aumentar la lipólisis. Por otra parte, en adipocitos humanos, se ha observado que es capaz de inhibir la adipogénesis⁴.

Es importante hacer referencia al efecto beneficioso que produce la soja sobre la diabetes, se ha demostrado que disminuye la resistencia insulínica en mujeres post-menopáusicas con diabetes tipo 2, además mejora el control glicémico, produce un descenso de la insulina en ayunas y aumenta la sensibilidad a la insulina en pacientes con síndrome metabólico⁴.

Se considera que un aumento del consumo de soja es beneficioso, sin embargo, existe la posibilidad de que se presenten efectos adversos. En el caso de la obesidad, la concentración de isoflavonas que es beneficiosa para ratones, parece no ser tan eficiente en humanos. Para obtener el efecto deseado en humanos, las isoflavonas o los

extractos de soja se deben ingerir a altas concentraciones. En este sentido, concentraciones muy altas de isoflavonas pueden influenciar negativamente en un gran número de parámetros fisiológicos y del desarrollo³⁴.

Estilbenos

Son un grupo de polifenoles, que, al igual que las isoflavonas, presenta actividad estrogénica pudiendo modular la ruta de señalización de los receptores estrogénicos. Entre los estilbenos, el resveratrol (RV) (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) (fig. 1) es el más importante. Este compuesto es producido por las plantas como respuesta a condiciones adversas como puede ser el estrés. La principal fuente de RV es la uva. De los estudios realizados en animales y en humanos, se sabe que una vez absorbido, el RV es metabolizado dando lugar a derivados glucurónidos y sulfatos, principalmente el dihidroresveratrol, que se puede obtener a partir de la metabolización del RV por parte de la microbiota del colon⁴.

Se ha observado que el RV es capaz de inhibir la oxidación de la LDL, a su vez, actúa como supresor de la agregación plaquetaria, de la síntesis de eicosanoides e inhibe la actividad de las ciclooxigenasas. En la línea celular HepG2 expuesta a elevadas concentraciones de glucosa, el RV evita la acumulación de lípidos, y en ratones diabéticos con deficiencia del receptor LDL inhibe la hiperlipidemia y la aterosclerosis⁴.

Los resultados obtenidos en la línea celular SGBS (preadipocitos humanos síndrome Simpson-Golabi-Behmel), que se comportan como adipocitos primarios humanos, sugieren que el RV inhibe la proliferación de los preadipocitos, inhibe la diferenciación adipogénica e inhibe la lipogénesis de novo de una forma dependiente de la sirtuina1, una acetilasa de histonas dependiente de NAD³⁵.

>> COMPUESTOS AZUFRADOS Y OBESIDAD

Los vegetales de la familia *Alliaceae* como el ajo (*Allium sativum*), cebolla (*Allium cepa*), cebollinos (*Allium schoenoprasum*) y puerros (*Allium porrum*), han sido utilizados durante muchos siglos en la medicina tradicional e incluso en la antigüedad se

usaban para el tratamiento y prevención de algunas enfermedades. La fuente más representativa de este grupo es el ajo y el compuesto azufrado u organosulfurado más abundante e importante que se encuentra en forma intacta en los bulbos no procesados, es la aliína S-alil-cisteína sulfóxido la cual, debido al procesamiento de los alimentos (picar, triturar o masticar), puede reaccionar con la aliinasa, formando finalmente la alicina a la cual no se le atribuyen efectos biológicos; sin embargo, es la principal intermediaria de otros compuestos azufrados tanto liposolubles (dialil-sulfuro, DAS; dialil-disulfuro, DADS; dialil-trisulfuro, DATS; vinilditiinas) (fig. 1) como hidrosolubles (S-alil-cisteína, SAC; S-alil-metil-cisteína, SAMC)³⁶.

En los últimos años, estos compuestos han despertado gran interés por su efecto protector ante enfermedades cardiovasculares, ya que disminuyen los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, además, actúan como antiagregantes plaquetarios e hipotensores. Estos efectos han sido atribuidos a los compuestos organosulfurados, específicamente alil derivados o alil sulfuros³⁷.

Los efectos cardiovasculares de los compuestos organosulfurados, específicamente los del ajo, se encuentran muy bien documentados, disminuyen el colesterol total y las LDL de forma dosis-dependiente. Entre los mecanismos de acción propuestos, se incluye la reducción de la biosíntesis de colesterol debido a la inhibición de la actividad de enzimas como la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA). También, se han publicado estudios clínicos que muestran que el ajo tiene un efecto hipotensor moderado y probablemente se deba a su propiedad vasodilatadora. Por otro lado, se le atribuyen propiedades inhibitorias de la agregación plaquetaria, lo cual ha sido comprobado en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*. Algunos investigadores confieren estos efectos a la alicina, mientras que otros se lo atribuyen a los ajoenos³⁷.

>>FITOESTEROLES Y OBESIDAD

En el reino vegetal existen esteroides vegetales o fitoesteroides que son derivados de plantas con estructuras y funciones análogas al colesterol, actúan como componentes estructurales de las membranas vegetales e intermediarios de la biosíntesis de celulosa y alcaloides.

Los fitoesteroides pertenecen a los triterpenos y son estructuralmente similares al colesterol, aunque a diferencia de éste, contienen un grupo metilo o etilo en el carbono 24. Estos se dividen en dos grupos, los esteroides, que tienen el doble enlace en el carbono 5 y los estanoles, que no lo poseen (reducción 5- α). Se han descrito más de 250 tipos diferentes de fitoesteroides, entre ellos los más abundantes son: el β -sitosterol (fig. 1), stigmasterol y campesterol. En la naturaleza se pueden encontrar de forma libre, pero pueden aparecer como compuestos esterificados o glicosilados en el enlace 3 β -OH. Los ésteres de ácidos grasos de fitoesteroides se encuentran en la mayoría de las plantas y pueden constituir alrededor del 50% de los fitoesteroides de algunos alimentos como el aceite de maíz, mientras que los fitoesteroides glicosilados se encuentran en menor proporción³⁸.

Existen suficientes antecedentes experimentales que han mostrado que los fitoesteroides reducen los niveles de LDL y de colesterol total. Numerosos estudios utilizan fitoesteroides purificados, que han sido incorporados a leche, derivados lácteos, jugos, bebidas, margarina, mayonesas y aceites, entre otros. Estos ensayos han confirmado que reducen los niveles plasmáticos de colesterol en personas normales; en pacientes con hipercolesterolemia, la reducción de los niveles de colesterol total y LDL oscila entre 8% y 15% a dosis diarias de 1,5 a 3 g de fitoesteroides, no afectando los niveles de triglicéridos ni de HDL³⁹.

Los mecanismos de acción por los cuales los fitoesteroides disminuyen los niveles de colesterol no han sido completamente esclarecidos, sin embargo, entre los más aceptados está la inhibición de la absorción de colesterol, tanto el procedente de la dieta como el endógeno recirculante procedente de la bilis. Los fitoesteroides se incorporan a las micelas de absorción y desplazan al colesterol posiblemente porque son más hidrofóbicos que este último. En consecuencia, disminuyen su absorción intestinal y así el colesterol en el intestino precipita y es excretado a través de las heces. Además, los fitoesteroides podrían reducir la esterificación del colesterol por la ACAT del enterocito y, por tanto, disminuirían la cantidad de colesterol exportado a la sangre en los quilomicrones. También, se han implicado los transportadores ABC o ATPasas de tráfico, estos conducen el colesterol libre de nuevo, desde el

enterocito hacia el intestino y juegan un papel importante en la eficacia de la absorción neta de colesterol. Por otro lado, se ha observado que la expresión de estos transportadores aumenta con el consumo de fitoesteroles⁴⁰ (fig. 4).

>>COMPUESTOS BIOACTIVOS Y REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR DEL ADIPOCITO

Los cambios biológicos que llevan a la obesidad se caracterizan por cambios producidos en las propiedades celulares de los adipocitos, los que incluyen un aumento en el número o tamaño o ambos de la célula adiposa. El ciclo de vida del adipocito incluye cambios en la forma celular, detención del crecimiento, expansión clonal y una compleja secuencia de cambios de expresión génica que conduce al depósito de lípidos y finalmente a la muerte celular⁴¹.

Durante la fase de crecimiento, los pre-adipocitos se asemejan morfológicamente a los fibroblastos. El factor-1 pre-adipocito (Pref-1) se expresa en altos niveles en el pre-adipocito y su expresión disminuye durante la diferenciación. En confluencia, los adipocitos detienen su crecimiento antes de entrar al proceso de diferenciación. Dos factores de transcripción, el C/EBP y el PPAR activan genes específicos que conducen a la interrupción del crecimiento y al inicio de la diferenciación. Después de detener el crecimiento, los pre-adipocitos pueden recibir una combinación apropiada de señales mitogénicas y adipogénicas para continuar con la diferenciación. Durante el proceso de diferenciación, los pre-adipocitos replican su DNA para producir una amplificación clonal⁴². La inducción de la diferenciación también genera un cambio drástico en la forma de la célula, de un fibroblasto a una forma esférica. Durante las fases terminales de la diferenciación, los niveles de RNAm para las enzimas involucradas en el metabolismo de triacilglicerol, como la glicerol 3-fosfato deshidrogenasa, ácido graso sintetasa y gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa aumentan en gran medida, iniciando la síntesis y almacenaje de triglicéridos^{43,44}. En la diferenciación terminal los adipocitos aumentan la lipogénesis *de novo* y adquieren sensibilidad a la insulina, se multiplican de 10-100 veces las enzimas de la lipogénesis y del metabolismo de la glucosa y comienzan a secre-

tar sustancias endocrinas y paracrinas tales como leptina, adiposina, PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno 1), y citoquinas inflamatorias como TNF- α e IL-6⁴⁵.

Los pre-adipocitos pueden proliferar durante toda la vida para aumentar el tejido adiposo. Algunos compuestos bioactivos inhiben la proliferación e inducen la apoptosis. La quercetina induce apoptosis en pre-adipocitos 3T3-L1 (fig. 5), por disminución del potencial de membrana mitocondrial, Bcl-2 y activando la caspasa 3 (fig. 3), Bax y Bak. Muchos otros flavonoides como naringenina, hesperidina, resveratrol y genisteína también disminuyen la proliferación de los pre-adipocitos⁴⁶ (fig. 5). El polifenol EGCG también puede inducir apoptosis en pre-adipocitos. Los ácidos fenólicos como *o*-cumárico, *m*-cumárico y clorogénico producen interrupción del ciclo celular en la fase G1 del pre-adipocito, en tiempo y dosis dependiente⁴⁷.

En etapas tempranas de la diferenciación, ocurren dos eventos cruciales, la expansión clonal y el compromiso irreversible de la diferenciación. La genisteína inhibe la expansión clonal de pre-adipocitos 3T3-L1 post-confluentes, mientras que la naringenina, un flavonoide estructuralmente similar a la genisteína, no los presenta⁴⁶. La EGCG también induce apoptosis en pre-adipocitos post-confluentes durante el tratamiento con insulina (fig. 5), aunque los mecanismos bioquímicos involucrados no son conocidos⁴⁸.

Desde que los pre-adipocitos se someten irreversiblemente a varias replications durante los primeros dos días de diferenciación, la inducción de apoptosis en células post-confluentes disminuye el número de adipocitos, lo que sería un importante blanco de los compuestos bioactivos en la regulación del ciclo de vida de la célula adiposa⁴¹.

A nivel molecular, el proceso de la adipogénesis implica la activación de una cascada altamente coordinada y regulada de factores de transcripción que, en conjunto, conducen a determinar el estado diferenciado. La primera característica es la alteración de la forma del adipocito y el marcado incremento de la lipogénesis *de novo*. Estos eventos promueven la expresión de factores de transcripción adipogénicos, tales como: C/EBP y PPAR, que son centrales en la regulación de la adipogénesis y son requeridos para la síntesis de

muchas proteínas funcionales en el adipocito. Un número importante de estudios han demostrado que compuestos como EGCG, genisteína, resveratrol, procianidinas y viniltiínas inhiben la adipogénesis^{48,49,50,51} (fig. 5). La expresión de las proteínas C/EBP y PPAR disminuye en adipocitos tratados con, genisteína y EGCG^{31,46,48,49}. La AMPK es activada por la genisteína y la EGCG, produciendo una inhibición de la diferenciación del adipocito⁵².

Aparte de inhibir la adipogénesis, muchos compuestos estimulan la lipólisis en adipocitos. Los flavonoides genisteína, daidzeína, estimulan de forma dosis dependiente la lipólisis en adipocitos de rata⁵³; la quercetina y luteolina causan un aumento de la lipólisis de forma dosis y tiempo dependiente en adipocitos de rata que presenta un efecto sinérgico con epinefrina (fig. 5).

Los compuestos que pueden producir apoptosis en adipocitos pueden reducir el contenido de grasa corporal, y el efecto es potencialmente más duradero que la reducción de grasa corporal causado solo por movilización de lípidos. Aunque

diferentes estímulos pueden desencadenar apoptosis, existen dos principales vías de señalización: receptores de muerte y mitocondria. Una serie de pasos en ambas vías, llevan finalmente a la activación de las caspasas dando lugar a la apoptosis⁵⁴.

Muchos compuestos bioactivos inducen la apoptosis principalmente en células cancerígenas, pero existen pocas investigaciones acerca de compuestos bioactivos que induzcan la apoptosis en tejido adiposo. El extracto de té verde⁵⁵, isoflavonas de soja^{51,56} y compuestos derivados del ajo⁵⁷ (fig. 5) han demostrado reducir la grasa corporal en animales experimentales, pero el mecanismo de acción de la inducción de la apoptosis en adipocitos ha sido investigado solo recientemente. La EGCG induce la apoptosis por medio de un aumento de la actividad de la caspasa 3⁵⁸ (fig. 3). La genisteína y la EGCG estimulan la liberación intracelular de especies reactivas de oxígeno (ERO), activando a la AMPK y produciendo rápidamente apoptosis⁵², el ajo también induce apoptosis en adipocitos mediada por ERO⁵⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO; 2003. WHO Technical Report Series: 916.
2. Jew S, Abu Mweis SS, Jones PJ Evolution of the human diet: linking our ancestral diet to modern functional foods as a means of chronic disease prevention. *J Med Food* 2009; 12: 925-934.
3. Schrezenmeir J, Korhonen H, Williams C, Gill H, Shah N. Foreword. *Br J Nutr* 2000; 84: S1.
4. Gil A. Tratado de nutrición. 2ª Ed. Madrid: Editorial medica panamericana, 2010 ISBN 978-84-9835-239-9. Pp. 397-427.
5. Espín JC, Tomás-Barberá. Constituyentes bioactivos no nutricionales de origen vegetal. Alimentos Funcionales. Ed. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT). ISBN: 84-689-4204-9.
6. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43.
7. Korner J, Aronne LJ. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest* 2003; 299: 846-849.
8. Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat-how the gut talks to the brain. *N Eng J Med* 2003; 349: 926-928.
9. Fernández-Rea JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278-301.
10. Lyon, CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195-2200.
11. Dandona P, Aljada A and Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trend Immunol* 2004; 25: 4-7.
12. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
13. Xu, H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-1830.

14. Lafay S, Gil-Izquierdo A. Bioavailability of phenolic acids. *Phytochem Rev* 2008; 7: 301-11.
15. Olthof MR, Hollman PC, Buijsman MN, van Amelsvoort JM, Katan MB. Chlorogenic acid, quercetin-3-rutinoside and black tea phenols are extensively metabolized in humans. *J Nutr* 2003; 133: 1806-14.
16. Alonso-Castro AJ, Mirand-Torres AC, González-Chavez MM, Salazar-Olivo LA. Cecropia obtusifolia Bertol and its active compound, chlorogenic acid, stimulate 2-NBDglucose uptake in both insulin-sensitive and insulin-resistant 3T3 adipocytes. *J Ethnopharmacol* 2008; 120: 458-64.
17. Hsu CL, Yen GC. Review: Phenolic compounds: Evidence for inhibitory effects against obesity and their underlying molecular signaling mechanisms. *Nutr Food Res* 2008, 52: 53-61.
18. Cho AE, Jeon SM, Kim MJ et al. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food Chem Toxicol* 2010; 3: 937-943.
19. Rodríguez de Sotillo DV, Hadley M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 717-26.
20. McCarty MF. A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk. *Med Hypotheses* 2005; 64: 848-53.
21. Thom E. The effect of chlorogenic acid enriched coffee on glucose absorption in healthy volunteers and its effect on body mass when used long-term in overweight and obese people. *J Int Med Res* 2007; 35: 900-8.
22. Chen ZY, Peng C, Jiao R, Wong YM, Yang N, Huang Y. Anti-hypertensive nutraceuticals and functional foods. *J Agric Food Chem* 2009, 57: 4485-4499.
23. Ando C, Takahashi N, Hirai S et al. Luteolin, a food-derived flavonoid, suppresses adipocyte-dependent activation of macrophages by inhibiting JNK activation. *FEBS Lett* 2009; 22: 3649-3654.
24. Bischoff SC. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 11: 733-740.
25. Hämäläinen M, Nieminen R, Vuorela P et al. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-kappaB activations, whereas flavones, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kappaB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm* 2007; 45673.
26. Ahn J, Hyunjung Lee, Suna Kim, Jaeho Park, Taeyouk Ha. The anti-obesity effect of quercetin is mediated by the AMPK and MAPK signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373: 545-49.
27. Espín JC, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA. Review: Nutraceuticals: Facts and fiction. *Phytochemistry* 2007; 68: 2986-3008.
28. Yoshida H, Takamura N, Shuto T et al. The citrus flavonoids hesperetin and naringenin block the lipolytic actions of TNF- α in mouse adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 3: 728-732.
29. Koo SI and Noh SK. Green tea as inhibitor of the intestinal absorption of lipids: potential mechanism for its lipid-lowering effect. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 179-183.
30. Murase T, Misawa K, Haramizu S, Hase T. Catechin-induced activation of the LKB1/AMP-activated protein kinase pathway. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 78-84.
31. Moon HS, Lee HG, Choi YJ et al. Proposed mechanisms of (-)-epigallocatechin-3-gallate for anti-obesity. *Chem Biol Interact* 2007.
32. Waltner-Law ME, Wang XL, Law BK, Hall RK, Nawano M and Granner DK. Epigallocatechin Gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *JBC* 2002; 227: 34933-34940.
33. Chacko SM, Thambi PY, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chin Med* 2010; 5: 13.
34. Ørgaard A, Jensen J. The effects of soy isoflavones on obesity. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 1066-80.
35. Fisher-Posovszky P, Kululus V, Tews D, Unterkircher T, Debatin KM, Fulda S and Wanitsch M. Resveratrol regulate human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 5-15.
36. Iciek M, Kwicien I, Wlodek L. Biological properties of garlic and garlic-derived organosulfur compounds. *Environ Mol Mutagen* 2009; 50: 247-65.
37. Gorinstein S, Jastrzebski Z, Namiesnik J, Leontowicz H, Leontowicz M, Trakhtenberg S. 2007. The atherosclerotic heart disease and protecting properties of garlic: Contemporary data. *Mol Nutr Food Res* 51: 1365-1381.
38. Kochhar SP. Influence of progressing on sterols of edible vegetable oils. *Prog Lipid Res* 1983; 22: 161-188.
39. Jones P, AbuMweis S. Phytosterols as functional food ingredients: linkage to cardiovascular disease and cancer. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2009; 12: 147-151.

40. Valenzuela A, Ronco AM. Fitoesteroles y fitoestanoles: aliados naturales para la proteccion de la salud cardiovascular. *Rev Chil Nutr* 2004; 21: 161-169.
41. Rayalam S, Della-Fera MA, Baile C. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 717-726.
42. Pairault J, Green H. A study of the adipose conversion of suspended 3T3 cells by using glycerophosphate dehydrogenase as differentiation marker. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 5138-5142.
43. Paulauskis JD, Sul HS. Cloning and expression of mouse fatty acid synthase and other specific mRNAs. Developmental and hormonal regulation in 3T3-L1 cells. *J Biol Chem* 1988; 263: 7049-7054.
44. Spiegelman BM, Frank M, Green H. Molecular cloning of mRNA from 3T3 adipocytes. Regulation of mRNA content for glycerophosphate dehydrogenase and other differentiation-dependent proteins during adipocyte development. *J Biol Chem* 1983; 258: 10083-10089.
45. Gregoire F, Smas C, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 1998; 78: 783-809.
46. Harmor A, Harp J. Differential effect of flavonoids on 3T3-L1 adipogenesis and lipolysis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C807-C813.
47. Hsu CL, Huang SL, Yen GC. Inhibitory effect of phenolic acids on the proliferation of 3T3-L1 preadipocytes in relation to their antioxidant activity. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 4191-4197.
48. Lin J, Della-Fera MA, Baile CA. Green tea polyphenol epigallocatechin gallate inhibits adipogenesis and induce apoptosis in 3T3-L1 adipocytes. *Obes Res* 2005; 13: 982-990.
49. Pinent M, Blade MC, Salvado MJ et al. Grape-seed derived procyanidins interfere with adipogenesis of 3T3-L1 cells at the onset of differentiation. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 934-41.
50. Keophiphath M, Priem F, Jacquemond-Collet I et al. 1,2-Vinyldithiin from garlic inhibits differentiation and inflammation of human preadipocytes. *J Nutr* 2009; 139: 2055-2060.
51. Kim HK, Nelson-Dooley C, Della-Fera MA et al. Genistein decreases food intake, body weight and fat pad weight and causes adipose tissue apoptosis in ovariectomized female mice. *J Nutr* 2006; 136: 409-414.
52. Hwang JT, Park IJ, Shin JI et al. Genistein, EGCG, and capsaicin inhibit adipocyte differentiation process via activating AMP-activated protein kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 694-699.
53. Kandulska K, Nogowski L, szudelski T. Effect of some phytoestrogens on metabolism of rat adipocytes. *Reprod Nutr Dev* 1999; 39: 497-501.
54. Gupta S. Molecular steps of death receptor and mitochondrial pathways of apoptosis. *Life Sci* 2001; 69: 2957-64.
55. Hasegawa N, Yamada N, Mori M. Powdered green tea has antilipogenic effect on Zucker rats fed a high-fat diet. *Phytother Res* 2003; 17: 477-480.
56. Naaz A, Yellayi S, Zakroczymski MA et al. The soy isoflavone genistein decreases adipose deposition in mice. *Endocrinology* 2003; 144: 3315-3320.
57. Elkayam A, Mirelman D, Peleg E et al. The effects of allicin on weight in fructose-induced hyperinsulinemic, hyperlipidemic, hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2003; 16: 1053-1056.
58. Hsu S, Lewis J, Singh B et al. Green tea polyphenol targets the mitochondria in tumor cells inducing caspase 3-dependent apoptosis. *Anticancer Res* 2003; 23: 1533-1539.
59. Yang JY, Della-Fera MA, Nelson-Dooley C, Baile CA. Molecular mechanisms of apoptosis induced by ajoene in 3T3-L1 adipocytes. *Obes Res* 2006; 14: 388-397.