



Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

INVESTIGACIÓN – *versión post-print*

Esta es la versión aceptada, revisada por pares. El artículo puede recibir modificaciones de estilo y de formato.

Efectos de la ingesta de naringina en combinación con el ejercicio sobre
respuestas clínicas: una revisión sistemática

Effects of naringin in combination with exercise on clinical outcomes: A
Systematic Review

Abdel Kerim Raffoul Orozco^{a*}, Ana Elisa Ávila González^a, José María Cancela Carral^a.

^a Área de Educación Física e Deportiva, Departamento de Didácticas Especiales, Facultad de Ciencias da Educación e do Deporte, Universidade de Vigo. Vigo, España.

* abdolobo@icloud.com

Recibido: 19/04/2017; Aceptado: 25/01/2018; Publicado: 27/02/2018

CITA: Raffoul Orozco AK, Ávila González AE, Cancela Carral JM. Efectos de la ingesta de naringina en combinación con el ejercicio sobre respuestas clínicas: una revisión sistemática. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2018; 22(1). doi: 10.14306/renhyd.22.1.393 [ahead of print]

La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener a un sistema de publicación continua, de modo que los artículos se publiquen antes de su formato final (antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado y/o publicado). De este modo, intentamos poner los artículos a disposición de los lectores/usuarios lo antes posible.

The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles are published before its final format (before the number to which they belong is closed and/or published). In this way, we try to put the articles available to readers/users as soon as possible.

RESUMEN

Introducción: La naringina es un flavonoide utilizado como suplemento alimenticio, el cual es comercializado en productos para atletas, se promueve como: potenciador de otros suplementos, aumenta la capacidad física y como "quemador de grasa" para la pérdida de peso, entre otros efectos. **Objetivo:** evaluar la evidencia disponible del efecto de la suplementación oral de naringina en combinación con actividad física y/o ejercicio en respuestas clínicas en comparación con solo actividad física y ejercicio. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas. **Fuentes de datos:** Science Direct, MEDLINE, PubMed, Web of Science, Registro Cochrane Central de ensayos controlados, SPORTDiscus. **Selección de estudios:** Publicaciones con el objetivo de estudiar los efectos de la naringina en combinación con ejercicio o actividad física. **Extracción de datos y método de síntesis:** Se realizó análisis por dos revisores, datos extraídos: autores, año de publicación, diseño del estudio, universo de estudio, intervención y resultados relevantes; se cuantificó la calidad con la escala PEDro. La revisión fue realizada siguiendo los lineamientos PRISMA. **Resultados:** Se identificaron 3 ensayos clínicos (escala de PEDro media de 8,3). Naringina mejora el tiempo de actividad física y disminuye el tiempo fatiga, y mejora subjetivamente la condición física pero no resultó estadísticamente mejor al placebo. **Conclusiones:** Los estudios muestran contradicciones sobre los efectos de la combinación sobre la condición física.

Palabras Clave: naringina; Ejercicio; Suplementos Dietéticos; Revisión.

ABSTRACT

Introduction: Naringin is a flavonoid used as a dietary supplement, which is marketed in products for athletes, is promoted as enhancer of other supplements, increases physical capacity and as a "fat burner" for weight loss, among other effects. **Objective:** To evaluate the available evidence of the effect of oral naringin supplementation in combination with physical activity and / or exercise on clinical responses compared with physical activity and exercise alone. **Material and methods:** A systematic search was carried out in electronic databases. Data sources were Science Direct, MEDLINE, PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, SPORTDiscus. Selection of studies was publications aiming to study the effects of naringin in combination with exercise or physical activity. **Data extraction and synthesis method:** Two reviewers analyzed data; **data extracted:** authors, year of publication, study design, universe of study, intervention and relevant results; **quality** was quantified with the PEDro scale. The review was carried out following the PRISMA guidelines. **Results:** Three clinical trials were identified (mean PEDro score of 8.3). Naringin improves physical activity time and decreases fatigue time, and subjectively improves physical condition but was not statistically better than placebo. **Conclusions:** Studies show contradictions about the effects of the combination on physical fitness.

Keywords: naringin; Exercise; Dietary Supplements; Review.

INTRODUCCIÓN

El flavonoide naringina es un compuesto polifenólico de sabor amargo que está presente en múltiples frutas cítricas, pero se encuentra en mayor distribución en el pericarpio de la toronja o pomelo (*Citrus paradisi*). La fórmula química de la naringina es $C_{27}H_{32}O_{14}$ y es un compuesto útil para la industria farmacéutica y alimenticia¹⁻⁴.

El metabolismo aún no se ha elucidado completamente, pero se describe como hidrólisis en la cavidad oral y en el colon mediada por la fermentación bacteriana, dando como resultado la formación de naringenina, el cual es el metabolito activo, esta se absorbe en el colon y se transporta al torrente sanguíneo por el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)^{1,5,6}, este mecanismo puede antagonizar medicamentos que requieren el mismo mediador para la absorción. Otra hipótesis sugiere que la modificación de la naringina a la naringenina ocurre en el hígado, a través de reacciones de biotransformación de fase I, se introduce o exponen los grupos polares y en el colon mediante reacciones de biotransformación fase II, en la que los microorganismos degradan la naringina en naringenina no absorbida. Este proceso esta descrito para otros flavonoides^{1,5,6}.

El mecanismo de acción de la naringina está ligado a naringenina; de la cual han sido reportados efectos benéficos como antiinflamatorios, cardioprotectores, modulación de la señalización insulina-glucosa y disminución de concentraciones de colesterol⁷⁻²⁰; además, se le atribuyen efectos en el campo del ejercicio físico y la pérdida de peso, como aumento de la termogénesis, antiobesogénico, potente antioxidante, inhibición de la agregación plaquetaria¹³, inhibición de la transformación metabólica de fármacos a sus formas inactivas, por lo que el resultado es un aumento en la absorción y biodisponibilidad, así como de la concentración activa de fármacos o drogas¹ en la sangre y por último, un efecto inhibitorio sobre la conversión de óxido nítrico (NO) a peroxinitrito (ONOO-), reduciendo la degradación del NO y aumentando su efecto vasodilatador^{21,22}.

Existen varios suplementos en el mercado, cuyo ingrediente principal es la naringina o en combinación con otros suplementos, el contenido de naringina oscila entre 20 y 600 mg por dosis, se promueve como potenciador de otros suplementos utilizados por los atletas, además de aumentar la capacidad física y como un "quemador de grasa corporal", reducción de glucosa sérica, modulación del colesterol y otros; por lo que es interesante exponer los resultados de estudios con esta suplementación con el método científico.

El objetivo de la presente investigación es evaluar mediante una revisión sistemática a sujetos expuestos a actividad física o ejercicio en combinación con ingesta de naringina en comparación con solo actividad física y/o ejercicio sobre respuestas clínicas como mejora de la condición física, disminución de sensación de fatiga entre otros, en ensayos clínicos o revisiones sistemáticas con los mismos criterios de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se elaboró una revisión sistemática según los lineamientos PRISMA sobre la ingesta de naringina en combinación con el ejercicio o actividad física en comparación con solo ejercicio o actividad física sobre respuestas clínicas y subjetivas.

Estrategia de búsqueda

Los estudios seleccionados para revisión fueron publicados o en espera de ser publicados hasta el día 10 de octubre de 2017 en las siguientes bases de datos: Science Direct, MEDLINE, PubMed, Web of Science, Registro Cochrane Central de ensayos controlados y SPORTDiscus.

Los términos de búsqueda fueron: Naringin & Exercise, o Naringin & Physical Activity. Se ofrece a continuación la estrategia de búsqueda completa para la base de datos PubMed, habiéndose traducido ésta según sintaxis para el resto de bases de datos:

("naringin" [Supplementary Concept] OR "naringin"[tiab] OR "naringine"[tiab] OR "naringenin"[tiab]) AND ("Exercise"[MeSH] OR "Exercise"[tiab] OR "Exercises"[tiab] OR "Physical Activity" [tiab] OR "Physical Activities" [tiab] OR "Physical Fitness" [tiab])

Para ampliar la búsqueda de artículos se revisaron las bibliografías y se buscaron más trabajos de los autores o grupos de investigación de los artículos incluidos.

Selección de artículos

Los artículos resultantes de la búsqueda primaria fueron examinados independientemente por dos revisores, un tercero fue consultado si hubo desacuerdo entre los dos revisores. Fueron seleccionados los ensayos clínicos con grupo control y asignación aleatoria, que evaluaran la administración oral de naringina y los efectos en combinación con actividad física o ejercicio físico, además de estudios de revisión o metaanálisis que analizaran los mismos criterios.

Criterios de elegibilidad

Estudios con el objetivo de estudiar los efectos de la naringina (suplementos o alimentos que lo contienen) en combinación con el ejercicio o actividad física en comparación con solo ejercicio o actividad física. Para la administración de naringina se admitieron todas las dosis e incluso si se encontraba combinada con otros suplementos alimenticios, no se excluyeron estudios por duración; en actividad o ejercicio físico fueron admitidas todas las variantes estudiadas que

presentaran respuestas clínicas o subjetivas; además los estudios podían estar escritos solo en idioma español o inglés. Serán excluidos todos los artículos que solo se localicen título y/o resumen por antigüedad o por ser parte de libros de texto.

Extracción de datos

Después de descartar los duplicados y descartar artículos por un tercero en caso de desacuerdo, los revisores analizaron y extrajeron los siguientes datos por duplicado: autores, año de publicación, diseño del estudio, universo de estudio y tamaño de muestra, intervención utilizada tanto de naringina en dosis o combinaciones como del tipo de actividad y ejercicio físico; tiempo de duración del estudio y resultados clínicos obtenidos clasificados en variables como peso, porcentaje de grasa, índice de masa corporal (IMC), perfil lipídico, glucosa sérica, frecuencia cardíaca, tensión arterial (TA), evaluación del estado físico, lactato sérico y respuestas subjetivas sobre alerta y mejora del estado físico, además de posibles efectos adversos; se realizó con una base de datos dirigida, la cual se sintetizó con base en los resultados para análisis y presentación de datos en la tabla de resumen de hallazgos.

Evaluación de la calidad metodológica

Fue evaluada independientemente por dos revisores usando la base de datos de evidencia de fisioterapia (PEDro), con el tercer revisor consultado para resolver los desacuerdos.

La escala PEDro se basa en una lista de Delphi desarrollada por Verhagen y cols.^{23,24}, incluye 11 ítems con calificación de 1 si cumple con el requisito o 0 (cero) si no lo cumple: criterios de elegibilidad especificados, asignación al azar, asignación oculta (ciego), comparabilidad de datos basales, sujetos cegados, terapeutas cegados, asesores o analizadores de datos cegados, seguimiento adecuado, intención de tratamiento, comparaciones entre grupos y estimaciones puntuales y variabilidad. Los criterios para clasificar la calidad del método: puntuación PEDro 9-11 fueron clasificados como excelentes, 6-8 como buenos, 4-5 como justos y menos de 4 como de mala calidad.

Evaluación cualitativa

Se realizó con base en el método cualitativo recomendado por el grupo Cochrane de espalda^{25,26} un análisis según los niveles de evidencia científica, la cual depende de los resultados y de la calidad metodológica de los estudios según la escala PEDro, se dividió en 5 niveles:

- Evidencia fuerte: representa resultados de múltiples estudios con buena calidad metodológica.
- Evidencia moderada: representa resultados de múltiples estudios con una baja calidad metodológica, un solo ensayo clínico con buena calidad metodológica.
- Evidencia limitada: representa resultados de solo estudio o un ensayo clínico de baja calidad metodológica.
- Evidencia contradictoria: representa resultados contradictorios de estudios o entre ensayos clínicos.
- Sin evidencia: no existen estudios.

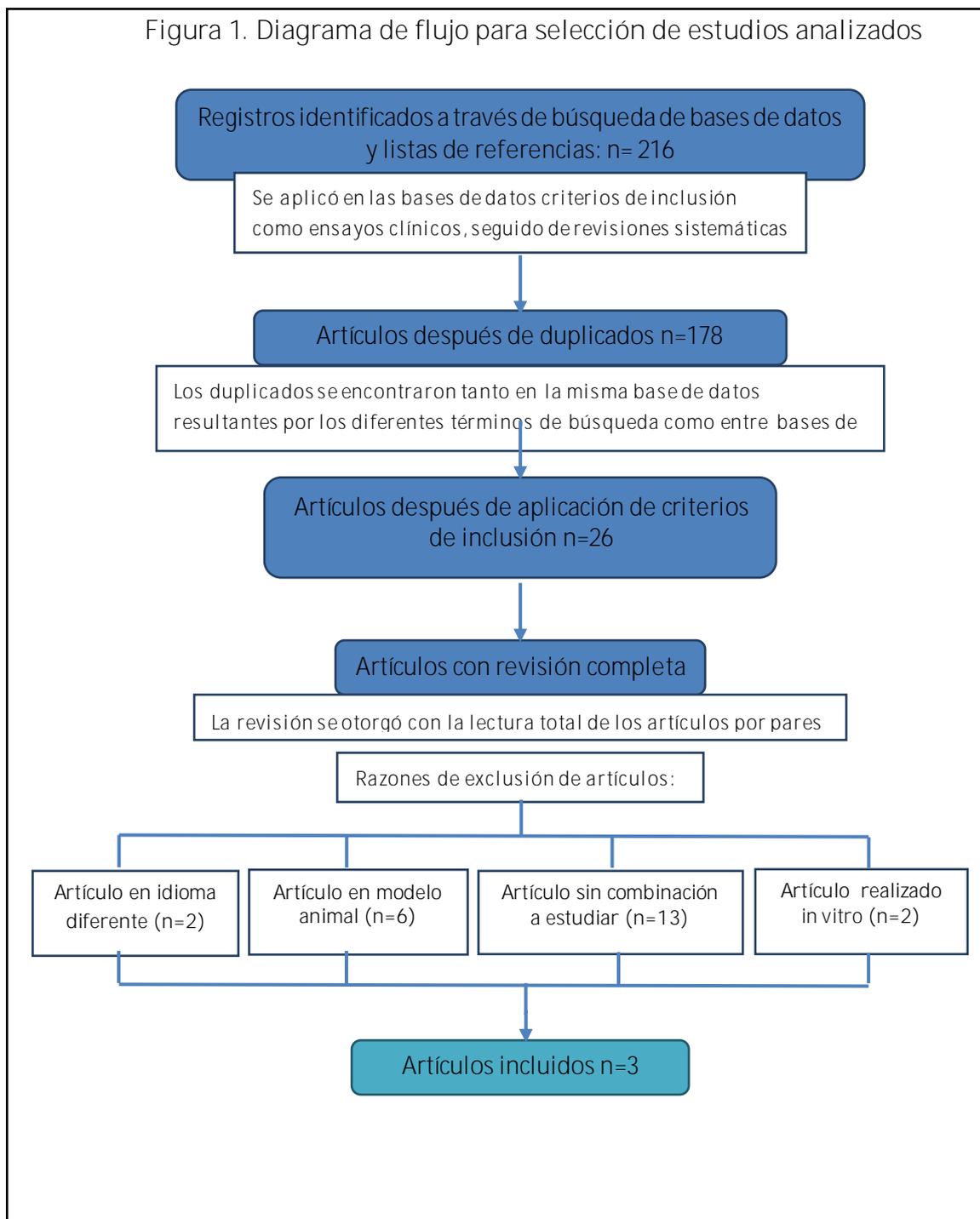
Síntesis de datos

Se crearon tablas de síntesis de los ensayos incluidos en las que se exponen a los autores y año del estudio, universo de estudio, intervención como dosis de naringina y tipo de ejercicio, duración del estudio, grupos de intervención y grupo control, además de los resultados donde se muestran los datos clínicos como subjetivos, y los efectos adversos encontrados en los estudios.

RESULTADOS

La búsqueda inicial y la búsqueda por bibliografía y autores produjeron un total de 216 artículos. Después de la selección y revisión de los artículos, posterior a la eliminación de duplicados, 3 estudios fueron incluidos en el análisis²⁷⁻²⁹ (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo para selección de estudios analizados



Los 3 estudios analizados²⁷⁻²⁹ fueron ensayos clínicos que se centran en la mejora de la actividad o condición física y disminución de la fatiga con resultados no mejores a placebo, aunque se valoraron diferentes medidas de tratamiento y la evaluación de los efectos fue basada en diferentes variables de respuesta (véase Tabla 1).

Tabla 1. Características de los artículos.

| Autor y año | Tamaño de muestra y edad (años) | Dosis de Naringina | Tipo de ejercicio | Duración del estudio (semanas) | Grupos de intervención | Grupo control | Resultados |
|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------------|---|---|--|
| Hoffman y cols. (2010) ²⁷ | n=19 20-22 | 20 mg | Pedallier | 4 | Supl. (CRAM) + 5 min de calentamiento + 10 min pedallier + pedallier exhaustivo | Placebo + 5 min de calentamiento + 10 min pedallier | La ingestión de CRAM puede mantener el tiempo de reacción y la |
| Preising y col. (2010) ²⁸ | n=26 30-48 | 10.6 mg (naringenina) | Caminata y correr | 12 | 500 mL de jugo de naranja (JN) + caminar y correr 400 m de pista a una velocidad correspondiente a 2,2 -2,4 | caminar y correr 400 m de pista a una velocidad correspondiente a 2,2 -2,4 mM | La ingestión de JN indujo disminución del cLDL 15%, incremento de cHDL 18% Disminución |
| Haller y cols. (2008) ²⁹ | n=10 18-45 | No cuantificada | Ciclismo | 3 | Supl. + 30 min de rutina entre bicicleta estacionaria y reposo | Placebo + ³⁰ min de rutina entre bicicleta estacionaria y | Mejora subjetivo modesta del ejercicio |

Dado el número reducido de artículos encontrados y la variabilidad entre ellos no fue posible realizar metaanálisis.

Calidad de la metodología de los estudios

Las puntuaciones de la escala de PEDro oscilaron entre 6 y 11 (media: 8.3). Todos los estudios fueron superiores a 6, indicando una buena calidad metodológica según el estudio realizado por Gordt K y cols.³⁰, excepto el estudio realizado por Hoffman y cols.²⁷, el cual fue calificado como excelente (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de la revisión de artículos por la escala PEDro.

| Estudio | I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | IX | X | XI | Total |
|-------------------------------------|---|----|-----|----|---|----|-----|------|----|---|----|-------|
| Hoffman y cols., 2010 ²⁷ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 11 |
| Preising y col., 2010 ²⁸ | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 6 |
| Haller y cols., 2008 ²⁹ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 8 |
| Total | 3 | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 3 | |

I: Criterio de selección, II: Aleatorización, III: Asignación oculta, IV: Grupos homogéneos, V: Pacientes/ sujetos cegados, VI: Terapeuta cegados, VII: Asesor cegados, VIII: Seguimiento mayor al 85%, IX: Datos analizados, X: Estadística comparada, XI: Medidas puntuales y variabilidad.

Características del universo de los estudios

Los ensayos clínicos analizados fueron realizados con un total de 55 adultos con edades entre 18 y 45 años. Las diferencias clínicas entre los sujetos de los estudios no permitieron su comparación. En un estudio se analizó a 19 voluntarios sanos jóvenes (20-22 años)²⁷, en otro 26 mujeres con sobrepeso de mediana edad (30-48 años)²⁸ y en el tercer estudio se analizaron a 10 atletas de diferentes edades (18-45 años)²⁹.

Las variables a medir en la población también fueron diferentes con excepción de la sensación de "fatiga", la cual es la única variable mencionada en 2 estudios²⁷⁻²⁹, el resto de las variables como: tiempo de reacción, concentración y alerta²⁷, sensación de mejora de la actividad física²⁹ así como determinaciones clínicas como perfil de lípidos, porcentaje de grasa corporal y lactato fueron evaluadas en un solo estudio²⁸

Características de la intervención con naringina

La ingesta de naringina o naringenina (metabolito activo de naringina) en todos los estudios fue oral, en los ensayos clínicos solo se reportan diferentes dosis, desde 20 mg de naringina en conjunto con otros suplementos (CRAM: a-glicerofosfocolina [150 mg], bitartrato de colina [125 mg], fosfatidilserina [50 mg], vitaminas B₃ [30 mg], B₆ [30 mg] y B₁₂ [0,06 mg], ácido fólico [4 mg], L-tirosina [500 mg], cafeína anhidra [60 mg], acetil-L-carnitina [500 mg])²⁷, hasta 10,6 mg de naringenina en combinación con 45,6 mg de hesperitina²⁸ o incluso no mencionar la dosis²⁹, además de diferentes presentaciones como capsulas o jugos enriquecidos²⁸ y en el tiempo de la administración, desde 3 semanas hasta 3 meses. En todos los casos se les permitió seguir con su dieta habitual y se les impidió la ingesta de otros suplementos alimenticios durante el estudio.

Intervenciones de ejercicio o actividad física

La actividad física o ejercicio en los ensayos fue diferente, en el estudio de Hoffman y cols.²⁷ se evaluó una prueba de rapidez y reacción de 4 minutos seguida de un ejercicio exhaustivo de 10 minutos. Todos los sujetos realizaron una prueba de potencia anaeróbica con pedaliador modificado; después de un período de calentamiento de 5 min. El pedaleo fue a 60 r.p.m. con un sprint total de 5 s, los sujetos pedalearon durante 30 s a velocidad máxima contra una fuerza constante (1,0 Nm/Kg). Los sujetos informaron de nuevo al laboratorio después de 4 semanas de suplementación y repitieron la secuencia de pruebas. En el estudio de Preising y col.²⁸ los participantes realizaron 1 h de entrenamiento aeróbico 3 veces por semana durante 3 meses, consistía en caminar y correr en una pista de 400 m a una velocidad que correspondía a 2.2 -2.4

mM de lactato en sangre. Por último en el estudio de Haller y cols.²⁹ los sujetos fueron examinados en tres ocasiones separadas y recibieron el suplemento o placebo, a las 9:00 h, 1 hora antes del ejercicio. El ejercicio consistió en 30 minutos de rutina de bicicleta estacionaria. En 2 de 3 visitas del estudio, los sujetos recibieron una sola dosis oral de suplemento y fueron asignados al azar a ejercicio o descanso, en la tercera visita, todos tomaron placebo seguido de ejercicio. Aunque en los 3 estudios se reportó ejercicio aeróbico, no fueron comparables ya que calificaban la condición física con variables diferentes. Aunque en los 3 estudios se concluyó una mejora en sus pruebas físicas en los grupos con ingesta de naringina, puede que no fueran superiores a placebo.

Variables de respuesta

Todos los estudios mostraron diferentes resultados según las variables de respuesta. En cuanto a actividad física y ejercicio, se examinó el tiempo de reacción y concentración después del ejercicio, fatiga y estado de alerta después del ejercicio y la capacidad física en sujetos, en el estudio de Hoffman y cols.²⁷, las respuestas subjetivas en su análisis resultaron positivas intra-grupo para la ingesta de CRAM, pero los resultados mostraron que no otorga mejoría frente a la ingesta de placebo al no ser estadísticamente significativas. Datos similares se reportaron en el estudio de Preising y col.²⁸ en la evaluación del umbral aeróbico (km/h), donde se mostró una mejora en el grupo con ingesta de jugo de naranja pero no resultó estadísticamente significativa contra placebo. En el estudio de Haller y cols.²⁹ la ingesta del suplemento con naringina disminuyó el esfuerzo para llevar a cabo las sesiones de entrenamiento en el 83% del tiempo de duración del ejercicio, resultando estadísticamente significativo contra placebo ($p=0,001$).

En el perfil metabólico en sujetos se obtuvieron resultados positivos no significativos. En el estudio de Preising y col.²⁸, la ingesta de 500 mL de jugo de naranja que contenía 10,6 mg de naringenina 3 veces a la semana por 3 meses no presentó cambios estadísticamente significativos en peso, porcentaje de grasa corporal o en el IMC, pero en el perfil lipídico, disminuyó el colesterol LDL sérico en 15% y aumentó el c-HDL en 18%, lo que disminuyó el ratio LDL/HDL en 27% disminuyendo el riesgo cardiovascular dependiente de colesterol. El grupo control no mostró cambios significativos (reducción del 5%, 6% y 11% respectivamente) por lo que los resultados en el perfil lipídico fueron positivos. Además el grupo con intervención redujo en 27% el lactato sérico contra 17% del grupo control, lo que se traduce en una mejora de la condición física; los resultados comparativos se encuentran en la Tabla 3. En el estudio de Haller y cols.²⁹ se analizó la glucosa plasmática postprandial con un efecto hiperglicémico en los sujetos con ingesta del suplemento, lo cual podría representar un detrimento al consumo del

suplemento ($121,0 \pm 31,6$ mg/dL frente a grupo placebo $103,7 \pm 25,5$ mg/dL ($p = 0,004$)), cabe mencionar que el suplemento utilizado se basa principalmente en componentes como sinefrina y cafeína y no muestran la cantidad de naringina dosificada, por lo que los resultados no son directamente atribuibles a naringina. El resto de variables como niveles de insulina sérica y lactato no fueron alteradas por la ingesta del suplemento. En el perfil cardiaco analizado en el estudio de Haller y cols.²⁹ la presión sistólica presentó una elevación de 10 mmHg en comparación con placebo, que es una diferencia clínica significativa pero no resultado así de manera estadística ($121,3 \pm 12,8$ mmHg con suplemento frente a $111,6 \pm 11,0$ mmHg grupo placebo, ($p = 0,077$)); en la presión diastólica la diferencia encontrada fue de 8 mmHg siendo esta tanto clínica como estadísticamente significativa ($71,7 \pm 8,7$ mmHg con suplemento frente a $63,0 \pm 4,9$ mmHg grupo placebo ($p = 0,007$)), además se midió la frecuencia cardiaca sin encontrar diferencias entre los grupos. Estos resultados son negativos para algunos sujetos, sobre todo pacientes con riesgo cardiovascular.

Tabla 3. Resultados estudio de Preising y col. 2010²⁸. Mujeres de mediana edad con sobrepeso sometidas a ejercicio aeróbico más jugo de naranja.

| Grupos | Control basal | Control final | Intervención basal | Intervención final |
|------------------|---------------|---------------|--------------------|--------------------|
| Peso | 76,3 ± 15,3 | 74,5 ± 15,9* | 74,6 ± 13,0 | 73,6 ± 12,4* |
| IMC | 29,0 ± 5,53 | 28,3 ± 5,81* | 28,4 ± 4,46 | 28,1 ± 4,47* |
| % grasa | 39,3 ± 7,33 | 33,8 ± 7,98* | 37,7 ± 7,56 | 33,4 ± 7,42* |
| Colesterol Total | 193,6 ± 27,1 | 190,3 ± 29,4 | 185,4 ± 28,5 | 176,9 ± 28,5* |
| LDL-c | 134,6 ± 33,3 | 128,1 ± 32,8 | 116,5 ± 24,5 | 99,7 ± 30,5* |
| HDL-c | 58,8 ± 11,1 | 55,3 ± 12,5 | 48,9 ± 10,7 | 57,5 ± 12,1* |
| LDL/HDL radio | 2,59 ± 0,95 | 2,29 ± 0,81 | 2,51 ± 0,89 | 1,87 ± 0,92* |
| Lactato (mmol/L) | 2,59 ± 0,95 | 2,29 ± 0,81 | 2,51 ± 0,89 | 1,87 ± 0,92* |

Valores expresados en media ± DE. Los sujetos del estudio (grupo control y con Intervención (500 mL de jugo de naranja) fueron expuestos a entrenamiento aeróbico 1 hora por día, 3 veces a la semana por 90 días. * p < 0,05.

Análisis cualitativo

Variables de naringina sobre actividad física o ejercicio

De acuerdo a los resultados encontrados a través de la presente revisión:

- Existe evidencia contradictoria que la ingesta de naringina en combinación mejora la capacidad física en sujetos que practican ejercicio regular²⁹.
- Existe evidencia moderada que la ingesta de naringina en combinación disminuye el tiempo de fatiga después de actividad o ejercicio físico en sujetos²⁹.

Variables de naringina con actividad física o ejercicio sobre diferentes variables

- Existe evidencia moderada que la ingesta de jugo de cítrico con naringina y hesperidina tiene un efecto regulador de lípidos en sujetos con sobrepeso²⁸.
- Existe evidencia moderada que la ingesta de naringina (CRAM) en combinación tiene un efecto negativo sobre perfil cardiovascular²⁹.

El anterior análisis se enfoca solo en lo obtenido en los artículos analizados en la presente revisión, ya que existen pruebas de efectos generados por naringina antes mencionados, como el efecto antiobesogénico, modulador de lípidos, antioxidante y antiinflamatorio¹. Además, como limitante importante no se administró naringina aislada en los participantes de los diversos estudios.

Consideraciones éticas y financiación

Todos los estudios reportados en la presente revisión notificaron no presentar conflictos de interés. En cuanto a los recursos económicos, solo 2 de los estudios mencionan su fuente de financiación, el estudio de Preising y col.²⁸, menciona al grupo Fischer y a la Associação Laranja Brasil. En el estudio de Haller y cols.²⁹ se menciona como fuente de financiación a las Becas del Servicio de Salud Pública con código K23AT00069-04 (Centro Nacional de Servicios Complementarios y Alternative Medicine), DA12393, y por el premio del Centro de Investigación Clínica General código (M01RR00083-41) del Instituto Nacional de Salud (EE.UU.).

DISCUSIÓN

La naringina es un flavonoide estudiado en muchos campos médicos, ya que se le atribuyen muchos efectos benéficos en diversas enfermedades vinculadas a las que comúnmente se tratan con ejercicio físico, como la obesidad^{7,8,16} diabetes mellitus tipo 2¹², hipertensión arterial^{15,19}, y la dislipidemia^{20,21}. Además de esto, ambos tratamientos muestran beneficios comunes, por ejemplo la mejora del perfil cognitivo, pero no existe suficiente evidencia científica sobre el uso combinado de ambos tratamientos.

Aunque la naringina ha estado a la venta durante algunos años, sola o en combinación con otras sustancias para mejorar tanto el rendimiento físico como para mejorar los resultados que se obtendrían sólo con el ejercicio; pocos estudios científicos respaldan el uso de la combinación de ejercicio y naringina, los cuales presentan muestras de estudio pequeñas y variables de respuesta diferentes que no permiten puntualizar o aseverar los resultados de cada estudio, por lo que los resultados prometidos con la ingesta de naringina por parte de los suplementos a la venta no están sustentados con base en investigación médica publicada disponible.

Por un lado, unos estudios se centran en la mejora "subjetiva" de los participantes, lo que no favorece el uso de la combinación científica del flavonoide con el ejercicio. En cuanto a la fatiga, los estudios muestran que no hay diferencia en el sentido subjetivo y ni mejora el tiempo para mantener la actividad o volver a ella, los estudios concluyen que la combinación reduce la fatiga, pero con resultados similares a placebo, solo un estudio reporta mejoría en una segunda exposición, lo que podría resultar por la continuidad de la ingesta del suplemento²⁹, pero los resultados no son clínicamente significativos.

El perfil lipídico era una variable a estudiar esperada ya que ambas intervenciones son utilizadas para tratamiento de la dislipidemia, pero los beneficios de la combinación sólo se midieron en un estudio²⁶, mostrando buenos resultados al disminuir el recuento del colesterol LDL sérico en 15% y aumentar en 18% el colesterol HDL, los resultados se encuentran reportados en la Tabla 3, cabe mencionar que los resultados obtenidos son en pacientes con cifras de colesterol total y LDL normal por lo que los resultados de la disminución de 16 mg/dL de LDL no son, aparentemente, clínicamente significativos, aunque en HDL el aumento de 9 mg/dL si es significativo. Ambas intervenciones en estudios separados han mostrado efectos hipolipemiantes, sobre ejercicio en una revisión sistemática realizada por Wang y col. en 2017³¹ se observa decremento de LDL en 0,1 a 2 mmol/L y aumento de HDL de 0,8 a 4,3 mmol/L dependientes de tiempo (12 a 24 semanas con ejercicio 3 veces por semana). Por otro lado, estudios solo con naringina como el

realizado Jung y cols. en 2003¹¹ reportaron que en pacientes sanos la naringina no genera cambios significativos, solo en pacientes con hipercolesterolemia o dislipidemia, por lo que se le pudiera otorgar el término de eulipemiente, los resultados del estudio de Preising y col.²⁸ corresponden más a resultados generados solo por el ejercicio y no por el suplemento.

Entre las limitaciones del presente trabajo está el uso de pequeñas muestras en los estudios, lo que hace difícil extrapolar los resultados a la población general; también la diversidad en la población estudiada, que van desde atletas hasta sujetos con sobrepeso y poca actividad física lo que no permite el análisis en conjunto de los datos. El tema de las intervenciones también presenta una limitante importante, ya que el análisis fue realizado con naringina junto con otros suplementos, lo que impide que los efectos otorgados se atribuyan a la ingesta de naringina, además de diferencias que no permiten su análisis en conjunto o comparaciones, ya que la dosis de naringina fue desde 20 mg hasta 600 mg así como el tiempo de ingesta. Algunos estudios han informado que los mejores efectos para la naringina son dosis-tiempo dependiente³², a pesar de esto, las intervenciones que se encontraron van desde una sola toma, 4 semanas y hasta 3 meses, por lo anterior es que puede atribuirse la falta de respuestas clínicas significativas; esto contrasta con los comentarios de uno de los estudios que informan que la ingesta continua de los suplementos podrían llegar a acostumar al cuerpo del individuo y no tener el efecto deseado a largo plazo. Otra de las diferencias entre los estudios es la forma de la administración, se investigó desde jugo de fruta con cuantificación de naringenina, como naringina en cápsulas solas o con otros suplementos. Todas estas diferencias también se observan en el campo del ejercicio físico, aunque la mayoría de los estudios utilizan como intervención ejercicio aeróbico (desde bicicleta estacionaria y caminadora), con diferencias entre el tiempo y número de días por semana del ejercicio, además el número de días de trabajo con tutoría fueron diferentes, por lo que no es posible evaluar de manera cuantitativa el desempeño de la combinación con los datos obtenidos.

CONCLUSIONES

Los efectos de la naringina combinada con el ejercicio no están suficientemente estudiados para generar un metaanálisis, se necesitan investigaciones adicionales que den soporte a los estudios ya reportados, que contengan más variables de resultado con el objetivo de mejorar la condición física, entre otros perfiles cardio-metabólicos. La valoración cualitativa de este estudio otorga evidencia contradictoria de los efectos benéficos de la combinación sobre la condición física, la

cual es descrita como evidencia de un estudio con mejora subjetiva de la condición física. Esta contrasta con estudios que informan que no es mejor a placebo. La herramienta utilizada sobrevalora los resultados expuestos y es necesario realizar más estudios y reproducir los ya realizados en otras poblaciones para definir una dosis de monoterapia de naringina sobre esquemas específicos de ejercicio físico para observar la reproductibilidad de los resultados, sobre todo realizar ensayos clínicos para poder sustentar los efectos mencionados en los productos en venta para los deportistas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores expresan que no existen conflictos de intereses al redactar el manuscrito.

REFERENCIAS

- (1) Bharti S, Rani N, Krishnamurthy B, Arya DS. Preclinical evidence for the pharmacological actions of naringin: a review. *Planta Med.* 2014;80(6):437-51.
- (2) Morand C, Dubray C, Milenkovic D, Lioger D, Martin JF, Scalbert A, et al. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(1):73-80.
- (3) Cilla A. Actividad antioxidante y biodisponibilidad mineral de zumos de frutas adicionados de minerales y/o leche [Internet]. [Valencia, España]: Universitat de València; 2010. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=83658>
- (4) Ishii K, Furuta T, Kasuya Y. Determination of naringin and naringenin in human urine by high-performance liquid chromatography utilizing solid-phase extraction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1997;704(1-2):299-305.
- (5) Shirasaka Y, Shichiri M, Mori T, Nakanishi T, Tamai I. Major active components in grapefruit, orange, and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions. *J Pharm Sci.* 2013;102(1):280-8.
- (6) Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):645-55.
- (7) Yoshida H, Watanabe W, Oomagari H, Tsuruta E, Shida M, Kurokawa M. Citrus flavonoid naringenin inhibits TLR2 expression in adipocytes. *J Nutr Biochem.* 2013;24(7):1276-84.
- (8) Silver HJ, Dietrich MS, Niswender KD. Effects of grapefruit, grapefruit juice and water preloads on energy balance, weight loss, body composition, and cardiometabolic risk in free-living obese adults. *Nutr Metab (Lond).* 2011;8(1):8.
- (9) Dyrøy E, Røst TH, Pettersen RJ, Halvorsen B, Gudbrandsen OA, Ueland T, et al. Tetradecylselenoacetic Acid, a PPAR Ligand With Antioxidant, Antiinflammatory, and Hypolipidemic Properties. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2007;27(3):628-34.
- (10) Medjakovic S, Mueller M, Jungbauer A. Potential health-modulating effects of isoflavones and metabolites via activation of PPAR and AhR. *Nutrients.* 2010;2(3):241-79.
- (11) Jung UJ, Kim HJ, Lee JS, Lee MK, Kim HO, Park EJ, et al. Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects. *Clin Nutr.* 2003;22(6):561-8.
- (12) Shen W, Xu Y, Lu Y-H. Inhibitory effects of Citrus flavonoids on starch digestion and antihyperglycemic effects in HepG2 cells. *J Agric Food Chem.* 2012;60(38):9609-19.

- (13) Osman HE, Maalej N, Shanmuganayagam D, Folts JD. Grape juice but not orange or grapefruit juice inhibits platelet activity in dogs and monkeys. *J Nutr.* 1998;128(12):2307-12.
- (14) Xu C, Chen J, Zhang J, Hu X, Jiang H. Naringenin inhibits vascular smooth muscle cell function involving reactive oxygen species production modulation and NF- κ B activity suppression. *Heart.* 2011;97(Suppl 3):A83-A83.
- (15) Ajay M, Gilani AH, Mustafa MR. Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta. *Life Sci.* 2003;74(5):603-12.
- (16) Alam MA, Kauter K, Brown L. Naringin improves diet-induced cardiovascular dysfunction and obesity in high carbohydrate, high fat diet-fed rats. *Nutrients.* 2013;5(3):637-50.
- (17) Zhang YD, Lorenzo B, Reidenberg MM. Inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase obtained from guinea pig kidney by furosemide, naringenin and some other compounds. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;49(1):81-5.
- (18) Zhang YD, Wang MS. Inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase obtained from guinea pig kidney by some bioflavonoids and triterpenoids. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1997;18(3):240-4.
- (19) Saponara S, Testai L, Iozzi D, Martinotti E, Martelli A, Chericoni S, et al. (+/-)-Naringenin as large conductance Ca(2+)-activated K+ (BKCa) channel opener in vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol.* 2006;149(8):1013-21.
- (20) Jeon S-M, Park YB, Choi M-S. Antihypercholesterolemic property of naringin alters plasma and tissue lipids, cholesterol-regulating enzymes, fecal sterol and tissue morphology in rabbits. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1025-34.
- (21) Becerra J. Los flavonoides del pomelo y el sistema desintoxicador celular [Internet]. Encuentros en la biología. 2000 [citado 18 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.encuentros.uma.es/encuentros66/pomelo.htm>
- (22) Russo RO, Speranza Sánchez M. Los flavonoides en la terapia cardiovascular. *Rev Costarric Cardiol.* 2006;8(1):13-8.
- (23) Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(12):1235-41.
- (24) Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003;83(8):713-21.
- (25) van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L, Editorial Board of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane collaboration back review group. *Spine.* 2003;28(12):1290-9.

- (26) Morales-Osorio MA, Mejía-Mejía JM. Tratamiento con imaginería motora graduada en el síndrome de miembro fantasma con dolor: una revisión sistemática. *Rehabilitación*. 2012;46(4):310-6.
- (27) Hoffman JR, Ratamess NA, Gonzalez A, Beller NA, Hoffman MW, Olson M, et al. The effects of acute and prolonged CRAM supplementation on reaction time and subjective measures of focus and alertness in healthy college students. *J Int Soc Sports Nutr*. 2010;7:39.
- (28) Aptekmann NP, Cesar TB. Orange juice improved lipid profile and blood lactate of overweight middle-aged women subjected to aerobic training. *Maturitas*. 2010;67(4):343-7.
- (29) Haller CA, Duan M, Jacob P, Benowitz N. Human pharmacology of a performance-enhancing dietary supplement under resting and exercise conditions. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(6):833-40.
- (30) Gordt K, Gerhardy T, Najafi B, Schwenk M. Effects of Wearable Sensor-Based Balance and Gait Training on Balance, Gait, and Functional Performance in Healthy and Patient Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gerontology*. 2018;64(1):74-89.
- (31) Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):132.
- (32) Kim S-Y, Kim H-J, Lee M-K, Jeon S-M, Do G-M, Kwon E-Y, et al. Naringin time-dependently lowers hepatic cholesterol biosynthesis and plasma cholesterol in rats fed high-fat and high-cholesterol diet. *J Med Food*. 2006;9(4):582-6.