

TESIS DOCTORAL



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Estudio del efecto de una bebida funcional a base de jengibre
sobre marcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño
endotelial.**

Autor/a:

Dña. Lucía del Carmen Plana Nicolás

Directores/as:

Dr. D^a. Pilar Zafrilla Rentero

Dr. D. Javier Marhuenda Hernández

Murcia, mayo de 2026

TESIS DOCTORAL



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Estudio del efecto de una bebida funcional a base de jengibre
sobre marcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño
endotelial.**

Autor/a:

Dña. Lucía del Carmen Plana Nicolás

Directores/as:

Dr. D. Pilar Zafrilla Rentero

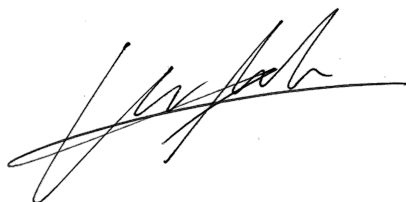
Dr. D. Javier Marhuenda Hernández

Murcia, mayo de 2026

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La Dr. D. Pilar Zafrilla Rentero y el Dr. D. Javier Marhuenda Hernández como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Estudio del efecto de una bebida funcional a base de jengibre sobre marcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial” realizada por D. Lucía del Carmen Plana Nicolás en el Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, modificado por el R.D. 576/2023, de 4 de julio, por el que se regulan las enseñanzas oficiales de doctorado, en Murcia a 18 de mayo de 2026.



RESUMEN

Introducción: La evidencia científica ha demostrado que la alimentación y el estilo de vida desempeñan un papel determinante en la prevención y desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles.

Objetivo: El objetivo de la presente investigación fue estudiar el efecto del consumo diario de una bebida funcional a base de extracto de *Zingiber officinale* Roscoe durante 60 días, frente a formulaciones sólidas y sus respectivos placebos, sobre biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial en adultos con exceso de tejido adiposo.

Materiales y métodos: Caracterización fitoquímica de las diferentes formulaciones de *Zingiber officinale* Roscoe (extracto puro, cápsulas y bebida funcional), evaluación de su capacidad antioxidante *in vitro* (DPPH y ORAC), bioaccesibilidad gastrointestinal, y posterior ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo, estratificado por sexo y unicéntrico. Se evaluaron biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial, así como variables metabólicas, antropométricas y hemodinámicas tras la intervención con jengibre y placebo.

Resultados: La bebida funcional presentó una adecuada aceptabilidad sensorial y mostró un perfil fitoquímico estable, con presencia cuantificable de 6-, 8- y 10-gingerol, así como 6-shogaol. Además, mostró una elevada capacidad antioxidante *in vitro*, una mayor bioaccesibilidad gastrointestinal frente a las formulaciones sólidas y una adecuada biodisponibilidad *in vivo*, confirmándose la absorción plasmática de sus principales compuestos bioactivos tras su administración oral. En el ensayo clínico, se observaron reducciones significativas en los niveles de proteína C reactiva y glucosa basal tras la intervención con jengibre ($p < 0,05$), así como una disminución significativa de 8-isoprostanos urinarios ($p < 0,05$), indicativa de una menor peroxidación lipídica. Asimismo, en la formulación encapsulada se observaron mejoras en parámetros hepáticos ($p < 0,05$), sin encontrarse cambios significativos en el resto de biomarcadores inflamatorios, perfil lipídico, variables antropométricas o calprotectina fecal.

Conclusiones: El consumo diario de jengibre durante 60 días mejoró biomarcadores relacionados con la inflamación sistémica y el estrés oxidativo en adultos con exceso de adiposidad, observándose reducciones en proteína C reactiva, glucosa basal y 8-isoprostanos urinarios, lo que refuerza su potencial como alimento funcional en la prevención del riesgo cardiometabólico.

Palabras clave: Jengibre, *Zingiber officinale* Roscoe, bebida funcional, inflamación, estrés oxidativo, daño endotelial, ciencias de la nutrición, patología cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Scientific evidence has demonstrated that diet and lifestyle play a decisive role in the prevention and development of chronic non-communicable diseases. In this context, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, and endothelial damage constitute three closely interconnected pathophysiological axes involved in the progression of cardiometabolic alterations associated with excess adiposity. The development of functional foods rich in bioactive compounds represents a promising nutritional prevention strategy. In this regard, ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) stands out due to its content of gingerols and shogaols, phenolic compounds with antioxidant, anti-inflammatory, and vasoprotective properties. However, its biological efficacy largely depends on its stability, gastrointestinal bioaccessibility, and systemic bioavailability, which are strongly influenced by the delivery matrix.

Objective: The aim of the present research was to study the effect of the daily consumption of a functional beverage based on *Zingiber officinale* Roscoe extract for 60 days, compared with solid formulations and their respective placebos, on biomarkers of inflammation, oxidative stress, and endothelial damage in adults with excess adipose tissue.

Materials and methods: Phytochemical characterization of the different *Zingiber officinale* Roscoe formulations (pure extract, capsules, and functional beverage), evaluation of their in vitro antioxidant capacity (DPPH and ORAC), assessment of gastrointestinal bioaccessibility, and subsequent randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled, sex-stratified, single-center clinical trial. Biomarkers of inflammation, oxidative stress, and endothelial damage were evaluated, as well as metabolic, anthropometric, and hemodynamic variables after intervention with ginger and placebo.

Results: The functional beverage showed adequate sensory acceptability and a stable phytochemical profile, with quantifiable levels of 6-, 8-, and 10-gingerol, as well as 6-shogaol. In addition, it exhibited high in vitro antioxidant capacity,

greater gastrointestinal bioaccessibility compared to solid formulations, and adequate in vivo bioavailability, confirming the plasma absorption of its main bioactive compounds after oral administration. In the clinical trial, significant reductions in C-reactive protein and fasting glucose levels were observed after ginger intervention ($p < 0.05$), as well as a significant decrease in urinary 8-isoprostanes ($p < 0.05$), indicating reduced lipid peroxidation. Furthermore, improvements in hepatic parameters were observed in the encapsulated formulation ($p < 0.05$), while no significant changes were found in the remaining inflammatory biomarkers, lipid profile, anthropometric variables, or fecal calprotectin.

Conclusions: Daily ginger consumption for 60 days improved biomarkers related to systemic inflammation and oxidative stress in adults with excess adiposity, with reductions in C-reactive protein, fasting glucose, and urinary 8-isoprostanes, supporting its potential as a functional food for cardiometabolic risk prevention.

Keywords: Ginger, *Zingiber officinale* Roscoe, functional beverage, inflammation, oxidative stress, endothelial damage, nutritional sciences, cardiovascular pathology.

AGRADECIMIENTOS

No puedo evitar emocionarme cuando miro hacia atrás y recuerdo la primera vez que llegué a la Universidad Católica de Murcia. Hace ya tres años, y sin ser realmente consciente de ello, aquella entrevista terminó abriéndome las puertas de uno de los caminos más importantes de mi vida. Y allí estaba ella, con su enorme sonrisa, con esa energía y esa positividad que tanto la caracterizan.

Gracias, Pilar, por confiar en mí desde aquel primer instante, prácticamente sin conocerme, y seguir haciéndolo hasta el día de hoy. Gracias por apostar por mí incluso cuando yo misma no sabía de lo que era capaz, por darme responsabilidades que me hicieron crecer, por cuidarme, por estar siempre y por hacerme sentir importante en cada paso de este camino. Siempre voy a estar profundamente agradecida contigo.

Y a Javier, pieza imprescindible en esta etapa, gracias de corazón por tu sinceridad, por tu franqueza y por aportar calma y cordura en medio del caos. Gracias por vuestra guía, vuestra paciencia y vuestra manera de acompañarme durante estos años.

Espero haber estado a la altura de todo lo que esperabais de mí. Me siento enormemente afortunada y agradecida de que hayáis sido vosotros los directores de esta tesis.

Gracias a todo el Departamento de Farmacia y Nutrición por formarme y acompañarme durante este periodo, especialmente a mi grupo de investigación “Nutrición, Estrés Oxidativo y Biodisponibilidad”: Ana, Pura, Raúl, Begoña y Desirée, gracias por escucharme y aconsejarme siempre que lo he necesitado, por ayudarme a estar hoy aquí escribiendo estas líneas, por vuestra enorme paciencia y por hacer siempre las cosas desde el corazón.

No puedo dejar de mencionar a los profesores con los que he tenido la suerte de compartir asignaturas: Loles, Cristina, Paco, Rebeca, Teresa e Ignacio. Gracias por enseñarme lo que significa ser docente y por hacerme sentir parte de esta

profesión desde el primer momento. También a Victoria, Marién y Alfonso por su trabajazo.

Gracias enormemente a Miriam, José Manuel y Gabi, por vuestro trabajo silencioso e imprescindible, por ser mucho más que técnicos de laboratorio. Habéis sido un apoyo enorme y me habéis hecho sentir como en casa incluso en las semanas más duras.

Y gracias a Carmen Ros, desde reprografía, por tu cariño, tu cercanía y tu excelente trabajo.

No puedo olvidarme de todo el equipo de UCAM HiTech, con quienes he pasado más horas que con mi propia familia durante estos años. Gracias por facilitarme siempre las cosas y por hacerme sentir parte de algo tan grande.

En especial a mis amigos Gregorio, Alex y Paco. Gracias por ser mis confidentes, por formar parte de cada una de las páginas de esta tesis, por ayudarme siempre sin pedir nada a cambio y por contagiarme vuestra pasión por la investigación. Os quiero.

Y gracias también a Mariano, Clara, Cindy, Liss, Álvaro, María y Dennis, porque sin vosotros, de una manera u otra, todo esto tampoco habría sido posible.

Dicen que uno acaba pareciéndose a las personas de las que se rodea. Y si algo tengo claro después de todo, es la suerte inmensa que tengo por caminar junto a todas las personas que quiero mencionar en los siguientes párrafos.

Comienzo por la persona que me enseñó el verdadero significado de la palabra amistad: mi Marina Moreno. Desde el primer recuerdo estás a mi lado, en cada paso y en cada etapa, poniéndote en mis zapatos, entendiéndome y conociéndome como muy pocas personas saben hacerlo. Gracias por enseñarme, con tu forma de quererme, a seguir eligiendo a personas que cuidan igual de bonito que tú.

Y sigo con Victoria. Gracias por llegar a mi vida y decidir quedarte. Gracias por hacerme mejor persona, mejor amiga y mejor hermana. Gracias por cada abrazo, cada risa y, sobre todo, por cada lágrima compartida. Gracias por creer

ciegamente en mí, por celebrar mis éxitos como si fueran tuyos y por tener un corazón tan inmenso. Y gracias también al cielo, por seguir cuidándonos desde allí.

Os llevo en la piel y en el alma. Sois mi lugar seguro en todo este papel.

Gracias a mis amigas “Las Guerreras”, por hacerme sentir siempre más y por que nunca, por ser tan diferentes y, al mismo tiempo, tan iguales. Porque con vosotras hacerme pis de la risa se ha convertido en una de mis rutinas favoritas. Y porque no nos falta pueblo.

A la admiración hecha persona, Begoña. Gracias por estar siempre ahí, por tener las palabras adecuadas incluso en los momentos más difíciles y por demostrarme que la suerte no llega sola, sino que se busca y se construye con trabajo, esfuerzo y constancia. Espero que sigas siendo siempre uno de los espejos en los que mirarme. Y a Marina, gracias por enseñarnos que no existe un único camino correcto, por hacernos olvidar los tiempos establecidos y recordarnos que siempre estamos a tiempo de hacer aquello que realmente merece la pena.

A mis amigos Pablo, Nacho y Rica, espero que estéis tan orgullosos de mí como yo lo estoy de vosotros. A Anacris que, desde su discreción, nunca me falla. A mi grupo los Pakorrianos, gracias por enseñarme que desconectar para volver a conectar es la clave para llevar a cabo cualquier trabajo. No sois conscientes de lo que habéis influido en esta tesis. Os quiero mucho a todos.

Y, cómo no, no puedo dejar de mencionar a la ciudad que tanto me enseñó: Salamanca, y a las personas que lo hicieron especial. Gracias por hacerme sentir más grande, más libre y más valiente. En especial a mis amigos de Farmacia que sin vosotros no habría disfrutado esta carrera. Hicisteis de esos años los mejores hasta el momento.

Pero si hay un lugar al que siempre vuelvo, incluso después de todos los caminos recorridos, es mi familia. Porque si hay algo de lo que me siento orgullosa en esta vida, es de vosotros.

Gracias por estar siempre cerca y, al mismo tiempo, dejarme el espacio necesario para crecer. Por sostenerme incluso cuando ni yo misma sabía cómo hacerlo.

Carolina, siempre he sentido que debía esforzarme para llegar a ser todo lo sabia, trabajadora y segura que tú piensas que soy. Gracias por protegerme, por cuidarme y por enseñarme a relativizar aquello que a mí me pesa demasiado.

Gracias por hablar de mí con tanto orgullo y por sentir este título casi como tuyo. Deseo tenerte siempre a mi lado.

A mi padre, que siempre está ahí sosteniéndolo todo sin hacer ruido. Gracias por enseñarme que el verdadero éxito no está en lo que consigues, sino en los valores, el respeto y la forma en la que tratamos a los demás. Crecer viendo tu vocación por enseñar ha sido una de las razones que hoy me han traído hasta aquí. Ojalá algún día llegue a ser la docente que tú eres.

Y a mi mami... sin ti, nada de esto tendría sentido. Eres mi apoyo más grande, mi lugar seguro, eres todo lo que quiero ser. Gracias por tu paciencia infinita y por no desistir nunca conmigo. No he podido tener una madre mejor. Sólo le pido a Dios que nunca me faltes.

A mis abuelos, a los que me siguen guiando desde el cielo, porque no hay un solo día en el que no os tenga presentes. A mis primas, a las que quiero y adoro a partes iguales, gracias por ser el mejor regalo. Y a mis tíos, especialmente a mi Mai, por ser un ejemplo constante de fuerza y superación.

Porque al final, detrás de cada logro, de cada paso y de cada versión de mí misma, siempre habéis estado. Esto es por y para vosotros. Os quiero con lo más profundo de mi corazón.

Y entonces llego a ti, la persona que más de cerca ha vivido todo lo que hay detrás de estas páginas.

Gracias, Ase, por sacar siempre la mejor versión de mí. Por exigirme e impulsarme cuando yo dudaba de mí misma. Gracias por demostrarme que toda distancia puede romperse cuando el amor es real. Porque una relación no sucede: se construye.

Ojalá la vida nos siga trayendo muchas cosas bonitas.

Nunca olvides que juntos somos el mejor equipo.

Te admiro y te quiero.

Lo mejor de mi tesis doctoral son los agradecimientos.

"El esfuerzo y el trabajo no se mide por lo que dejas de hacer, sino por los logros y los éxitos que puedes alcanzar"

Carmen Nicolás García

Miguel Plana Serna

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS DOCTORAL

Publicaciones científicas derivadas de la tesis doctoral

El contenido de esta Tesis Doctoral ha sido parcialmente publicado en el siguiente trabajo:

- Plana, L., Marhuenda, J., Arcusa, R., García-Muñoz, A. M., Ballester, P., Cerdá, B., Victoria-Montesinos, D., & Zafrilla, P. (2025). Characterization, Antioxidant Capacity, and In Vitro Bioaccessibility of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in Different Pharmaceutical Formulations. *Antioxidants*, 14(7), 873. <https://doi.org/10.3390/antiox14070873>

Publicaciones científicas en preparación

- *Effect of ginger capsule supplementation on inflammatory, oxidative stress and endothelial damage biomarkers in overweight and obese subjects: a randomized placebo-controlled clinical trial.*
- *Effect of a ginger-based functional beverage on inflammatory, oxidative stress and endothelial damage biomarkers in overweight and obese subjects: a randomized placebo-controlled clinical trial.*

Congresos y jornadas científicas

- Participación en el Congreso AGROALNEXT 2025: Innovación y Transferencia en el Sector Agroalimentario Español, celebrado en Orihuela (Alicante) del 26 al 28 de febrero de 2025, mediante la presentación del póster titulado “Actividad antioxidante del extracto de raíz de jengibre y formulaciones derivadas: efecto del disolvente en el método DPPH”.
- Participación en el VII Congreso Internacional de Intervención e Investigación en Salud, celebrado los días 22 y 23 de febrero de 2024, mediante la presentación de las siguientes comunicaciones científicas en formato póster:
 - “Uso del jengibre como nutraceutico en enfermedades inflamatorias”
 - “Potencial de un nutraceutico con alto contenido en polifenoles para combatir la peroxidación lipídica”
 - “Beneficios de la cúrcuma en la funcionalidad del adulto mayor”.
 - “Adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con endometriosis”.

- Participación en las X Jornadas de Investigación y Doctorado de la Universidad Católica de Murcia (UCAM), mediante la presentación del póster titulado *“Diseño de una bebida funcional con jengibre y valoración de su efecto sobre marcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial”*.
- Asistencia al seminario científico UCAM HiTech Scientific Seminar Series, titulado *“The protective effect of encapsulated hydroxytyrosol by modulating platelet and antioxidant activity”*, celebrado el 25 de febrero de 2025.

La presente Tesis Doctoral ha sido financiada por:

El Plan Complementario en Ciencias Agroalimentarias, apoyado por los fondos asignados por el Gobierno de la Región de Murcia a través de la Fundación Séneca–Agencia Regional de Ciencia y Tecnología, así como por el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia, financiado por la Unión Europea–NextGenerationEU (referencia del proyecto: CD/AG/CA2B).

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	7
I - INTRODUCCIÓN	41
1.1. SALUD, NUTRICIÓN Y ENFERMEDADES CRÓNICAS	41
1.1.1. Relación entre alimentación y salud	41
1.1.2. Estilo de vida y desórdenes metabólicos.....	42
1.1.3. Compuestos bioactivos y alimentos funcionales.....	43
1.2. PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS ASOCIADOS A LA INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO	44
1.2.1. Estrés oxidativo.....	44
1.2.1.1. Biomarcadores de estrés oxidativo.....	47
1.2.2. Inflamación crónica de bajo grado	49
1.2.2.1. Biomarcadores de inflamación.....	51
1.2.3. Daño endotelial	53
1.2.3.1. Biomarcadores de daño endotelial	54
1.3. jengibre (<i>Zingiber officinale</i>) como alimento funcional	56
1.3.1. Historia y clasificación como alimento funcional	56
1.3.2. Composición fitoquímica y compuestos bioactivos principales	57
1.3.3. Evidencia preclínica y clínica de <i>Z. officinale</i> en exceso de adiposidad, inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial	64
1.4. BIODISPONIBILIDAD Y FORMAS FARMACÉUTICAS DEL JENGIBRE.....	67
1.4.1. Solubilidad, bioaccesibilidad <i>in vitro</i> y farmacocinética de los compuestos bioactivos.....	67
1.4.2. Cápsulas, extractos, micelas y bebidas funcionales	68

II -	JUSTIFICACIÓN	73
III -	OBJETIVOS	79
3.1.	OBJETIVO PRINCIPAL	79
3.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	79
IV -	MATERIAL Y MÉTODO	83
4.1.	Material vegetal y formulaciones empleadas.....	83
4.1.1.	Evaluación sensorial y selección de la bebida funcional definitiva.....	84
4.2.	Análisis químicos y funcionales.....	84
4.2.1.	Caracterización fitoquímica mediante HPLC-DAD	84
4.2.2.	Evaluación capacidad antioxidante <i>in vitro</i>	86
4.2.2.1.	Determinación de la actividad antioxidante mediante el ensayo DPPH.....	86
4.2.2.2.	Determinación de la capacidad antioxidante mediante el ensayo ORAC	89
4.2.3.	Evaluación de la bioaccesibilidad mediante digestión <i>in vitro</i>	91
4.3.	DISEÑO DEL ESTUDIO CLÍNICO	94
4.3.1.	Fases previas a la intervención	94
4.3.1.1.	Fase de selección: criterios de inclusión y exclusión.....	95
4.3.1.2.	Tamaño muestral y aleatorización	96
4.3.1.3.	Cegamiento.....	97
4.3.2.	Estrategia de intervención nutricional.....	97
4.3.2.1.	Control de adherencia y pérdida de sujetos	98
4.3.3.	Fase de intervención y recogida de muestras.....	99
4.3.4.	Variables a estudio.....	102
4.3.4.1.	Variable principal	102
4.3.4.2.	Variables secundarias.....	103
4.3.5.	Consideraciones éticas y protección de datos.....	105

4.4.	BIOMARCADORES ADICIONALES DETERMINADOS EN MUESTRAS BIOLÓGICAS HUMANAS.....	105
4.4.1.	Análisis de 8-isoprostanos en orina	106
4.4.2.	Determinación de calprotectina fecal.....	108
4.5.	BIODISPONIBILIDAD <i>IN VIVO</i>	109
4.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	111
V -	RESULTADOS y discusión	115
5.1.	Caracterización y evaluación funcional <i>in vitro</i> de formulaciones de jengibre	115
5.1.1.	Evaluación sensorial y selección del prototipo de la bebida funcional	115
5.1.2.	Perfil cromatográfico y cuantificación de compuestos bioactivos mediante HPLC-DAD	117
5.1.3.	Capacidad antioxidante <i>in vitro</i>	120
5.1.3.1.	Actividad antioxidante mediante el ensayo DPPH	121
5.1.3.2.	Actividad antioxidante mediante el método ORAC.....	123
5.1.3.3.	Análisis comparativo de los métodos DPPH y ORAC.....	124
5.1.4.	Bioaccesibilidad gastrointestinal <i>in vitro</i>	126
5.2.	ensayo clínico	129
5.2.1.	Población de estudio y flujo de participantes.....	129
5.2.2.	Adherencia, tolerabilidad y seguridad	132
5.2.3.	Variables principales	132
5.2.3.1.	Biomarcadores de inflamación.....	133
5.2.3.2.	Biomarcadores de estrés oxidativo.....	135
5.2.3.3.	Biomarcadores de daño endotelial	138
5.2.4.	Variables secundarias.....	141
5.2.4.1.	Perfil lipídico y glucémico	142
5.2.4.2.	Enzimas hepáticas.....	145

5.2.4.3.	Variables antropométricas y hemodinámicas.....	148
5.2.5.	Biomarcadores adicionales en muestras biológicas	153
5.2.5.1.	8- Isoprostanos en orina	153
5.2.5.2.	Calprotectina fecal	157
5.2.6.	Biodisponibilidad <i>in vivo</i> y caracterización de metabolitos plasmáticos tras la ingesta de <i>Z. officinale</i>	160
5.2.6.1.	Identificación de metabolitos plasmáticos	160
5.2.6.2.	Perfil farmacocinético plasmático.....	162
5.2.6.3.	Jerarquía de exposición sistémica de los metabolitos circulantes.....	165
5.2.6.4.	Implicación biológica de la exposición sistémica a metabolitos derivados de <i>Z. officinale</i>	166
5.2.7.	Integración de resultados y análisis global del ensayo clínico.....	167
VI -	CONCLUSIONES.....	171
VII -	LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	175
VIII -	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	179
IX -	ANEXOS	203

SIGLAS Y ABREVIATURAS

3D-8GDG (3'-desmetil-8-gingerdiol glucurónido)

3D-8GG (3'-desmetil-8-gingerol glucurónido)

3F Powder (Mezcla de sales biliares y fosfolípidos)

4GDG (4-gingerdiol glucurónido)

10GDG (10-gingerdiol glucurónido)

6GG (6-gingerol glucurónido)

8-iso-PGF2 α (8-Isoprostanos)

8-iso-PGF2 α -AChE (8-isoprostano-acetilcolinesterasa)

4S (4-shogaol)

AA (Ácido Araquidónico)

AAPH (2,2'-azobis(2-metilpropionamidina) dihidrocloruro)

AGPI (Ácidos Grasos Poliinsaturados)

AUC (Área Bajo la Curva)

BF (Bebida Funcional)

BP (Bebida Placebo)

BPC (Buenas Prácticas Clínicas)

CAT (Catalasa)

CE (Energía de Colisión)

CJ (Cápsulas con jengibre)

C_{max} (Concentración máxima plasmática)

COX-2 (Ciclooxigenasa-2)

CP (Cápsulas Placebo)

CV (voltaje de cono)

DE (Desviación Estándar)

DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo)

ENPE (Estudio Nutricional de Población Española)

FDA (Food and Drug Administration)

FaSSGF (Fluido Gástrico Simulado en estado de ayuno)

FaSSIF (Fluido Intestinal Simulado en estado de ayuno)

GOT/AST (Aspartato aminotransferasa)

GPx (Glutación Peroxidasa)

GPT/ALT (Alanina aminotransferasa)

GRAS (Generally Recognized As Safe)

GST (Glutación S-transferasa)

HAT (Transferencia de un Átomo de Hidrógeno)

HDL (Lipoproteína de alta densidad)

HO-1 (Hemo oxigenasa-1)

HPLC-DAD (Cromatografía Líquida de Alta Resolución con Detección de Arreglo de Diodos)

H₂O₂ (Peróxido de Hidrógeno)

IL-1 β (Interleucina 1 beta)

IL-6 (Interleucina 6)

IMC (Índice de Masa Corporal)

LDL (Lipoproteína de baja densidad)

LDL/HDL (Índice aterogénico)

LPS (Lipopolisacáridos)

MDA (Malondialdehído)

m/z (relación masa/carga)

NO (Óxido Nítrico)

NOS (Óxido Nítrico Sintasa)

eNOS (Óxido Nítrico Sintasa endotelial)

iNOS (Óxido Nítrico Sintasa inducible)

ND (No Disponible)

NQO1 (NADPH Quinona oxidorreductasa)

O₂•⁻ (Anión Superóxido)

OMS (Organización Mundial de la Salud)

ONOO⁻ (Peroxinitrito)

ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity)

OxLDL (LDL oxidadas)

PAD (Presión Arterial Diastólica)

PAS (Presión Arterial Sistólica)

PCR (Proteína C-Reactiva)

PGE2 (Prostaglandina E2)

RNS (Especies Reactivas de Nitrógeno)

ROO• (Radical Peroxilo)

ROS (Especies Reactivas de Oxígeno)

RT (Tiempo de Retención)

SEM (Error Estándar de la Media)

SET (Transferencia de un Electrón)

SGF (Fluido Gástrico Simulado)

SIF (Fluido Intestinal Simulado)

SOD (Superóxido Dismutasa)

SSF (Fluido Salival Simulado)

Tmax (Tiempo hasta alcanzar la concentración máxima)

TMB (Tetrametilbenzidina)

TLRs (Toll-like)

TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral alfa)

Trazador AChE (Trazador Acetilcolinesterasa)

Trolox (Ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico)

TE (Equivalentes de Trolox)

UV-Vis (Ultravioleta–Visible)

$^1\text{O}_2$ (Oxígeno Singlete)

$\bullet\text{OH}$ (Radical Hidroxilo)

Z. officinale (*Zingiber officinale* Roscoe)

ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Donación de electrón de un antioxidante al radical libre para estabilizarlo. Elaboración propia con BioRender	46
Figura 2. Mecanismo de peroxidación lipídica inducido por ROS, formación de F2-isoprostanos, oxidación de LDL y relación con el índice aterogénico.	48
Figura 3. Mecanismos moleculares implicados en la inflamación crónica de bajo grado. Elaboración propia con BioRender.....	50
Figura 4. Estructura química del compuesto bioactivo 6-gingerol	59
Figura 5. Estructura química del compuesto bioactivo 8-gingerol	60
Figura 6. Estructura química del compuesto bioactivo 10-gingerol	61
Figura 7. Estructura química del compuesto bioactivo 6-shogaol	62
Figura 8. Principales compuestos bioactivos del jengibre y sus funciones fisiológicas. Elaboración propia con Biorender.....	63
Figura 9. Aspecto visual de las cubetas tras 60 minutos de reacción con DPPH a 517 nm, mostrando distintas intensidades de decoloración en función de la capacidad antioxidante de las muestras.	88
Figura 10. Representación gráfica del diseño experimental y cronograma del ensayo clínico. V significa visita.....	100
Figura 11. Procesamiento de muestras biológicas	101
Figura 12. Diagrama de araña del perfil sensorial de las dos bebidas funcionales evaluadas.....	116
Figura 13. Comparación de la capacidad antioxidante determinada por DPPH (extracción en metanol) y ORAC en las distintas formulaciones de Z. officinale. Resultados expresados como $\mu\text{mol TE}$ por unidad de consumo (media $\pm$ DE, n = 3).	125
Figura 14. Diagrama de flujo del estudio.....	130

Figura 15. Comparación intergrupo del índice aterogénico (relación LDL/HDL) al final de la intervención en los distintos grupos de tratamiento.	140
.....	144
Figura 16. Evolución de los niveles de glucemia basal (mg/dL) en los diferentes grupos de intervención antes y después del ensayo.	144
Figura 17. Evolución de los niveles urinarios de 8-isoprostanos (8-iso-PGF2 α) tras la intervención en los distintos grupos de tratamiento.....	155
Figura 18. Perfil farmacocinético plasmático de los metabolitos derivados de Z. officinale detectados tras la ingesta aguda de la bebida funcional de jengibre. ..	163
Figura 19. Jerarquía de exposición sistémica de los metabolitos derivados de Z. officinale en función de su concentración máxima plasmática (Cmax) tras la ingesta aguda de la bebida funcional.....	165

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Evaluación sensorial comparativa de las dos bebidas funcionales mediante escala hedónica (n = 20). Los valores están expresados como media $\pm$ desviación estándar; escala 1-5, donde 1 = “me disgusta mucho” y 5 = “me gusta mucho”. 116	116
Tabla 2. Contenido total de gingeroles y compuestos bioactivos en las diferentes formulaciones de jengibre..... 118	118
Tabla 3. Actividad antioxidante de las formulaciones de <i>Z. officinale</i> determinada mediante el ensayo DPPH en distintos disolventes. 121	121
Tabla 4. Actividad antioxidante de las formulaciones de <i>Z. officinale</i> determinada mediante el ensayo ORAC. 123	123
Tabla 5. Contenido y porcentaje de bioaccesibilidad intestinal de los principales compuestos bioactivos de <i>Zingiber officinale</i> tras la digestión in vitro en el extracto puro y la formulación líquida..... 127	127
Tabla 6. Características basales de los participantes que completaron la intervención. 131	131
Tabla 7. Evolución de los biomarcadores de inflamación en plasma tras la intervención. 134	134
Tabla 8. Evolución de los biomarcadores de estrés oxidativo en plasma tras la intervención. 136	136
Tabla 9. Evolución de los biomarcadores de daño endotelial y variables asociadas tras la intervención..... 139	139
Tabla 10. Evolución del perfil lipídico y glucémico en plasma tras la intervención. 143	143
Tabla 11. Evolución de las enzimas hepáticas en plasma tras la intervención. 147	147
Tabla 12. Evolución de los parámetros antropométricos y hemodinámicos tras la intervención. 150	150
Tabla 13. Evolución de los niveles urinarios de 8-isoprostanos tras la intervención. 154	154
Tabla 14. Evolución de los niveles de calprotectina fecal tras la intervención. 158	158

Tabla 15. Propiedades cromatográficas y espectrométricas de los metabolitos derivados de <i>Z. officinale</i> identificados y cuantificados en plasma tras la ingesta aguda de la bebida funcional.....	161
Tabla 16. Parámetros farmacocinéticos y utilidad de los metabolitos derivados de <i>Z. officinale</i> como marcadores plasmáticos de exposición aguda tras la ingesta de la bebida funcional.	164

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Formulario del análisis sensorial para la evaluación de la aceptabilidad de bebidas funcionales a base de jengibre	203
Anexo 2. Comité de ética de la UCAM	206
Anexo 3. Hoja de consentimiento informado.....	208
Anexo 4. Documento de información para sujetos sometidos a estudio (Hoja informativa)	209
Anexo 5. Propiedades espectrométricas de los metabolitos derivados de <i>Z. officinale</i> monitorizados en plasma mediante análisis UPLC-MS/MS.....	211
Anexo 6. Datos completos de concentración plasmática de los metabolitos derivados de <i>Z. officinale</i> en función del tiempo tras la ingesta aguda de la bebida funcional.....	215

I – INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

1.1. SALUD, NUTRICIÓN Y ENFERMEDADES CRÓNICAS

1.1.1. Relación entre alimentación y salud

La alimentación de un ser humano desempeña un papel fundamental en la conservación de la salud a lo largo de su vida. Su impacto va más allá del simple aporte de energía y nutrientes, influyendo directamente sobre procesos fisiológicos clave como la regulación inmunológica, el equilibrio redox celular, la respuesta inflamatoria y el metabolismo general del organismo. La literatura científica respalda la influencia de la dieta en el riesgo de desarrollar patologías crónicas, situando a la alimentación como un eje central de la medicina preventiva (1,2).

Desde una perspectiva integradora de la salud, tal como define la Organización Mundial de la Salud (OMS), la alimentación se considera una herramienta capaz de intervenir en mecanismos fisiopatológicos implicados en numerosas enfermedades prevalentes (3,4). Sin embargo, los patrones dietéticos actuales, basados en un consumo elevado de productos ultraprocesados, grasas saturadas, azúcares añadidos y sodio, han sustituido progresivamente a modelos más equilibrados y tradicionales. Esta transformación nutricional, sumada a un estilo de vida cada vez más sedentario, ha favorecido el incremento de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, incluyendo obesidad, diabetes tipo II, hipertensión arterial, dislipemias y ciertos tipos de cáncer (5).

En paralelo, la pérdida de calidad nutricional en la dieta moderna ha reducido de forma notable la ingesta de micronutrientes esenciales, fibra y antioxidantes naturales, elementos clave para el mantenimiento del equilibrio fisiológico. Este desequilibrio nutricional contribuye al desarrollo de un entorno proinflamatorio sistémico, que acelera la progresión de múltiples enfermedades no transmisibles (6).

En contraposición, los modelos dietéticos basados en alimentos de origen vegetal, ricos en fibra, ácidos grasos poliinsaturados y compuestos bioactivos como polifenoles o carotenoides, han mostrado efectos beneficiosos sobre parámetros clínicos relacionados con la inflamación, el estrés oxidativo, la presión arterial y el

perfil lipídico (7,8). Este conocimiento ha impulsado el interés por alimentos capaces de ejercer efectos beneficiosos adicionales a su valor nutricional, conocidos como alimentos funcionales (8,9).

Numerosos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han respaldado el papel de los alimentos funcionales en la prevención primaria de trastornos metabólicos e inflamatorios, destacando la eficacia de matrices alimentarias enriquecidas en fitoquímicos para mejorar biomarcadores clínicos como la glucemia, la presión arterial o los niveles de citoquinas proinflamatorias (10,11).

La adopción de patrones dietéticos que integren estos principios se encuadra, por tanto, como una estrategia eficaz para preservar la homeostasis del organismo y mitigar el impacto de los factores de riesgo asociados al estilo de vida moderno.

1.1.2. Estilo de vida y desórdenes metabólicos

El estilo de vida actual, caracterizado por una dieta desequilibrada, sedentarismo, estrés crónico y descanso insuficiente, ha propiciado un aumento sostenido de enfermedades metabólicas. Estos hábitos alteran de forma progresiva la homeostasis energética, endocrina e inmunológica, favoreciendo la aparición de alteraciones como la resistencia a la insulina y la inflamación crónica de bajo grado (12).

Diversos estudios han vinculado directamente estos patrones con la activación sostenida de rutas inflamatorias y prooxidantes, que inducen disfunción mitocondrial, alteraciones en la señalización hormonal y deterioro de la integridad endotelial (13,14). A nivel molecular, estos factores promueven un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), una disminución de los sistemas antioxidantes endógenos y la activación de vías de señalización inflamatoria mediadas por NF- κ B y factor de necrosis tumoral (TNF- α), entre otras (14–16).

Este entorno fisiopatológico, común a diversas enfermedades crónicas, favorece una inflamación subclínica persistente que se retroalimenta con la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo, potenciando el riesgo cardiometabólico (17,18).

Este conjunto de alteraciones comparte una fisiopatología marcada por inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial. Su prevención requiere un enfoque

integral que contemple la práctica regular de actividad física, la gestión del estrés y la incorporación de alimentos funcionales con capacidad para modular procesos inflamatorios, reducir el daño oxidativo y mejorar la eficiencia metabólica (19). Este tipo de intervención representa una alternativa terapéutica complementaria, segura y accesible frente a las patologías metabólicas de origen crónico (19,20).

Cabe señalar que estos mismos mecanismos inflamatorios y oxidativos están presentes en otras enfermedades crónicas no transmisibles de alta prevalencia, lo que refuerza el papel estratégico de la dieta en la prevención global de patologías asociadas al estilo de vida.

En síntesis, la confluencia de estos determinantes del estilo de vida se expresa en tres ejes fisiopatológicos interrelacionados (inflamación crónica de bajo grado, estrés oxidativo y daño endotelial) que constituyen el foco de esta introducción y los biomarcadores de resultado de este proyecto.

1.1.3. Compuestos bioactivos y alimentos funcionales

Los compuestos bioactivos son sustancias presentes de forma natural en los alimentos que, aunque no resultan esenciales desde el punto de vista nutricional, ejercen efectos beneficiosos sobre funciones fisiológicas específicas y contribuyen a mantener la salud o reducir el riesgo de enfermedades crónicas. Actúan modulando rutas de defensa antioxidante, respuesta inflamatoria, actividad inmunitaria, metabolismo energético y la integridad de los tejidos (21).

En las últimas décadas, el avance de la investigación nutricional ha reforzado el concepto de alimento funcional, definido como aquel que, además de su aporte de nutrientes esenciales, contiene cantidades significativas de compuestos bioactivos capaces de producir efectos positivos demostrables sobre biomarcadores de salud o sobre el riesgo de enfermedad, consumidos en el marco de una dieta equilibrada (22). Incluyen tanto alimentos naturalmente ricos en fitoquímicos (como frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, frutos secos o especias) como a aquellos enriquecidos o formulados para aumentar su concentración de estos componentes (8,10).

En función de su estructura química y su origen, los compuestos bioactivos comprenden un amplio abanico de familias. Entre las más estudiadas se encuentran los polifenoles, como flavonoides y ácidos fenólicos, con capacidad para neutralizar

radicales libres y modular enzimas clave de la inflamación; los carotenoides, como el β -caroteno o la luteína, que además de su papel antioxidante participan en la comunicación intercelular y en la protección de tejidos fotosensibles; los fitoesteroles y estanoles, capaces de reducir la absorción intestinal de colesterol y mejorar el perfil lipídico; y los glucosinolatos, cuyos metabolitos activos muestran propiedades quimioprotectoras y moduladoras de la respuesta antioxidante. A estas familias se suman otras, como compuestos organoazufrados, alcaloides, saponinas o betalainas, que aportan acciones complementarias de tipo antiinflamatorio, inmunomodulador o antimicrobiano (23,24).

Estos grupos han sido ampliamente descritos en la literatura científica y, dentro de ellos, algunas fuentes sobresalen por la elevada concentración y eficacia de sus compuestos. Un ejemplo destacado es el jengibre (*Zingiber officinale*), cuya fracción fenólica está compuesta principalmente por gingeroles y shogaoles, moléculas con efectos antioxidantes, antiinflamatorios y moduladores de la respuesta inmunitaria (21,25). El creciente interés científico por estos compuestos ha impulsado su utilización como base para el desarrollo de nutraceuticos y su incorporación en formulaciones alimentarias. Esta capacidad resulta especialmente significativa en fenotipos cardiometabólicos adversos con exceso de adiposidad visceral, en las que se han documentado alteraciones en biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial (mecanismos sobre los que estos compuestos han demostrado capacidad de modulación), y que se describen en detalle en los apartados siguientes (21,26,27).

1.2. PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS ASOCIADOS A LA INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO

1.2.1. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio entre la producción de ROS y especies reactivas de nitrógeno (RNS), y la capacidad del organismo para neutralizarlas mediante sistemas antioxidantes endógenos o exógenos (28). Este desbalance genera un ambiente celular oxidante que compromete la integridad estructural y funcional de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, alterando procesos

fisiológicos esenciales y favoreciendo la aparición de estados patológicos crónicos (29,30).

Desde un punto de vista molecular, las principales fuentes de ROS incluyen la cadena respiratoria mitocondrial, las enzimas NADPH oxidasa, xantina oxidasa, óxido nítrico sintasa (NOS) desacoplada y los procesos de fagocitosis (30,31). En condiciones fisiológicas, estas especies reactivas participan en la señalización celular, la defensa frente a patógenos y la regulación de la apoptosis. Sin embargo, su sobreproducción o una capacidad antioxidante insuficiente produce un daño celular progresivo (32).

Entre las ROS más relevantes desde el punto de vista fisiopatológico se incluyen el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$), el radical hidroxilo ($\bullet OH$), el radical peroxilo ($ROO\bullet$), el oxígeno singlete (1O_2) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (33). Estas especies pueden iniciar reacciones en cadena, como la peroxidación lipídica, un proceso que afecta principalmente a los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares y de las lipoproteínas circulantes. Esta peroxidación genera metabolitos secundarios como los F2-isoprostanos, entre ellos el 8-isoprostano, considerado uno de los biomarcadores más sensibles y específicos del daño oxidativo in vivo. Además, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son especialmente vulnerables a la oxidación en este entorno, dando lugar a LDL oxidadas (oxLDL) que contribuyen a la disfunción endotelial, la formación de células espumosas y el desarrollo de procesos aterogénicos tempranos. Esta susceptibilidad oxidativa se ve acentuada en individuos con un perfil lipídico alterado (caracterizado por elevación de LDL, reducción de lipoproteína de alta densidad (HDL) y aumento del índice aterogénico), lo cual potencia el riesgo cardiovascular asociado al estrés oxidativo (33,34).

El organismo cuenta con una red defensiva compuesta por antioxidantes enzimáticos como superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx), y no enzimáticos como vitamina C, vitamina E, ácido úrico, glutatión, flavonoides o dietéticos. Estos sistemas actúan coordinadamente para desactivar radicales libres mediante transferencia de electrones o átomos de hidrógeno, interrumpiendo las reacciones en cadena de oxidación celular (32).

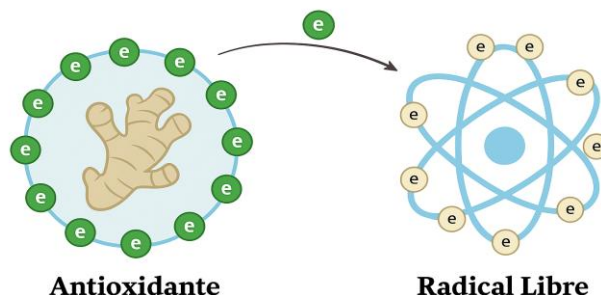


Figura 1. Donación de electrón de un antioxidante al radical libre para estabilizarlo. Elaboración propia con BioRender.

Diversos factores pueden comprometer esta red defensiva, entre los que destacan el envejecimiento fisiológico, el estrés psicosocial crónico, el exceso de tejido adiposo visceral, y una dieta pobre en frutas, verduras y compuestos bioactivos antioxidantes. En condiciones de riesgo cardiometabólico, frecuentemente asociado a exceso de adiposidad visceral, se observa una sobreproducción de ROS, especialmente de $O_2^{\bullet-}$ y H_2O_2 , debido a la activación mantenida de la NADPH oxidasa, el estrés del retículo endoplasmático y las alteraciones en la función mitocondrial (18,34). En paralelo, se ha observado una disminución en la actividad de las enzimas antioxidantes endógenas, lo que conduce a un entorno celular prooxidante persistente (9,18). La persistencia de esta situación justifica la importancia de estrategias dietéticas y terapéuticas orientadas a restablecer la homeostasis redox en poblaciones con riesgo cardiometabólico elevado (31).

La relevancia de este desequilibrio radica en que sus efectos pueden cuantificarse mediante biomarcadores específicos, lo que permite evaluar la eficacia de intervenciones dirigidas a restaurar el equilibrio redox, como se describe en el siguiente subapartado.

1.2.1.1. *Biomarcadores de estrés oxidativo*

El estrés oxidativo crónico inducido por un entorno metabólicamente desfavorable puede cuantificarse mediante diversos biomarcadores indirectos, entre los que destacan los productos de la peroxidación lipídica, las lipoproteínas oxidadas y ciertos indicadores derivados del perfil lipídico. Estos marcadores permiten evaluar tanto el daño oxidativo sistémico como la susceptibilidad a desarrollar complicaciones vasculares y metabólicas asociadas (31).

F2-isoprostanos urinarios (8-iso-PGF2 α)

Los F2-isoprostanos (F2-IsoPs) son compuestos derivados del ácido araquidónico (AA) mediante una oxidación lipídica no enzimática inducida por ROS. Esta peroxidación espontánea ocurre sobre ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) esterificados en membranas celulares, generando inicialmente compuestos como H₂-IsoP, que pueden reducirse parcial o totalmente. Cuando la reducción es completa, se produce la familia F2-IsoPs, entre los cuales destaca el 8-iso-prostaglandina F2 α (8-iso-PGF2 α), considerado uno de los biomarcadores más estables, específicos y ampliamente utilizados para monitorizar el estrés oxidativo *in vivo* (31,35,36). Su cuantificación en orina permite una evaluación sensible y no invasiva del estado oxidativo del organismo (37). En pacientes con fenotipo cardiometabólico de alto riesgo (por ejemplo, adiposidad visceral), se ha documentado una elevación significativa de 8-iso-PGF2 α en orina, lo que refleja una mayor peroxidación lipídica sistémica y un entorno redox alterado. Este incremento ha sido correlacionado positivamente con el Índice de Masa Corporal (IMC), la circunferencia abdominal, el porcentaje de grasa corporal y la presencia de resistencia a la insulina (26,38). Asimismo, se ha propuesto como marcador precoz del riesgo cardiovascular y como herramienta útil para valorar la eficacia de intervenciones antioxidantes en adultos con exceso de adiposidad (37).

Perfil lipídico e índice aterogénico

Las LDL constituyen uno de los principales vehículos de transporte de colesterol en sangre, pero su elevada concentración, especialmente en un entorno oxidante, las convierte en dianas vulnerables para la acción de ROS (12,30,31). Este proceso da lugar a la formación oxLDL, que presentan propiedades aterogénicas, proinflamatorias y citotóxicas. Las oxLDL son reconocidas por macrófagos a través de receptores tipo scavenger, favoreciendo la formación de células espumosas y el

desarrollo de placas de ateroma. Además, inducen daño endotelial, activación de moléculas de adhesión y alteraciones en la homeostasis metabólica vascular (39–41).

En adultos con exceso de adiposidad visceral y disfunción metabólica, los niveles circulantes de oxLDL están significativamente aumentados, especialmente en presencia de hiperglucemia, resistencia a la insulina y dislipemia. Esta acumulación refleja no solo una mayor susceptibilidad a la oxidación lipídica, sino también una alteración del equilibrio redox sistémico (42,43). Por otro lado, el perfil lipídico plasmático (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) permite estimar el índice aterogénico, definido como el cociente colesterol total/HDL o LDL/HDL, utilizado como indicador indirecto de riesgo cardiovascular y estrés oxidativo (31,44). En estados cardiometabólicos desfavorables, este índice se encuentra habitualmente elevado, reflejando un entorno metabólico desfavorable, caracterizado por exceso de LDL, descenso de HDL y mayor peroxidación lipídica, favorecida por el estado inflamatorio crónico (45,46). Su monitorización contribuye

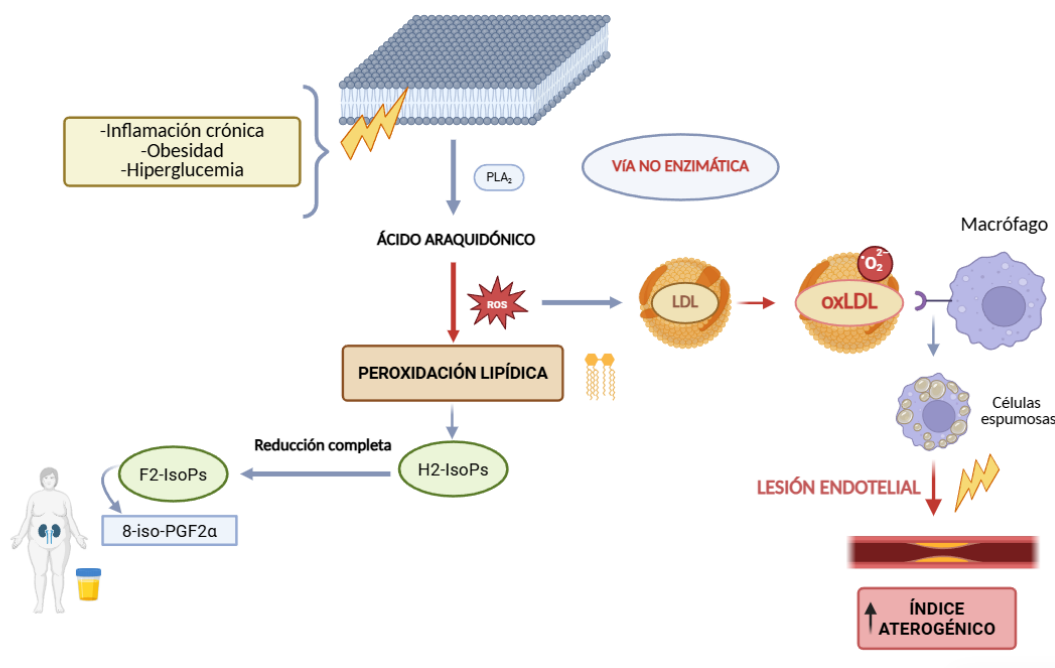


Figura 2. Mecanismo de peroxidación lipídica inducido por ROS, formación de F2-isoprostanos, oxidación de LDL y relación con el índice aterogénico. Elaboración propia con BioRender.

a anticipar el riesgo de aterosclerosis y a valorar la eficacia de intervenciones dirigidas a restaurar el equilibrio redox y lipídico (47).

1.2.2. Inflamación crónica de bajo grado

La inflamación crónica de bajo grado es un proceso fisiopatológico caracterizado por una activación sostenida y de baja intensidad del sistema inmunitario innato. A diferencia de la inflamación aguda que tiene como fin la resolución del daño tisular, este tipo de respuesta inflamatoria persiste en el tiempo sin un desencadenante claro y se mantiene mediante la liberación continua de citoquinas, quimiocinas y mediadores proinflamatorios que alteran la homeostasis tisular y metabólica (48).

Este estado proinflamatorio involucra múltiples rutas intracelulares, entre las que destacan la activación de receptores Toll-like (TLRs), particularmente TLR4, la activación de NF- κ B, JNK y la vía JAK/STAT, así como el aumento de la expresión de enzimas inflamatorias como óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y ciclooxigenasa-2 (COX-2), que favorecen la síntesis de óxido nítrico (NO) y prostaglandina E2 (PGE2), respectivamente. Estas vías se retroalimentan mutuamente, aumentando la inflamación e induciendo una disregulación de los mecanismos endógenos de resolución (48,49).

En condiciones de riesgo cardiometabólico con exceso de adiposidad visceral, el tejido adiposo visceral actúa como un órgano inmunometabólico que, al verse afectado por una acumulación excesiva de lípidos, entra en un proceso de remodelación. Este proceso incluye hipoxia, apoptosis de adipocitos e infiltración de macrófagos proinflamatorios (M1), que transforman el microambiente adiposo en un foco de inflamación persistente. Tanto los macrófagos como los adipocitos disfuncionales secretan TNF- α , interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 *beta* (IL-1 β), citoquinas que ejercen efectos locales y sistémicos, contribuyendo a la resistencia a la insulina, la hiperglucemia basal y la alteración del eje neuroendocrino (50,51). IL-6, además, estimula la síntesis hepática de proteína C reactiva ultrasensible (PCR), un marcador ampliamente utilizado para evaluar inflamación sistémica de bajo grado y riesgo cardiovascular subclínico (49,52).

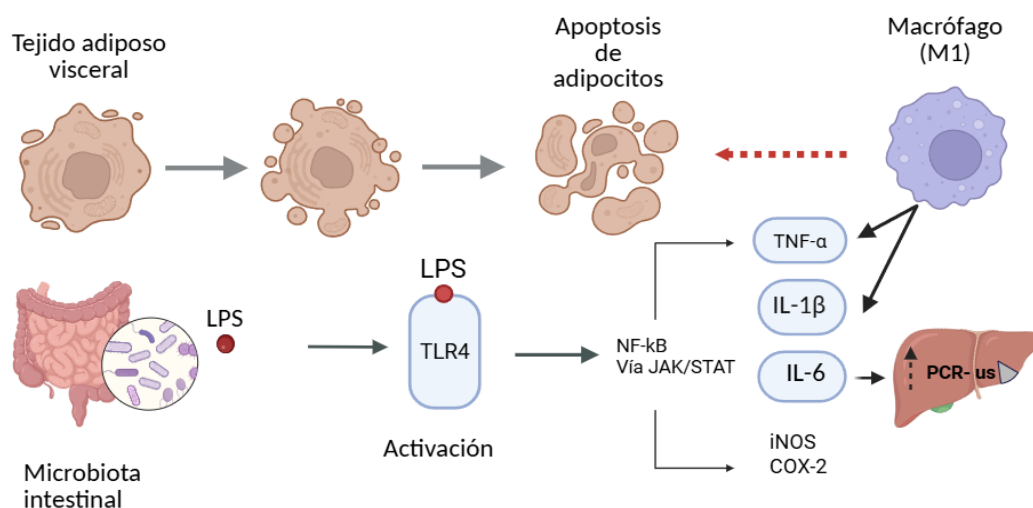


Figura 3. Mecanismos moleculares implicados en la inflamación crónica de bajo grado. Elaboración propia con BioRender.

A nivel intestinal, la disbiosis microbiana también desempeña un papel relevante en la inflamación sistémica. La pérdida de diversidad bacteriana y la expansión de especies proinflamatorias facilitan la translocación de lipopolisacáridos (LPS), que al interactuar con TLR4 en células inmunes y epiteliales, activan la vía MyD88/IRAK4 y estimulan la producción de citoquinas a través de NF-kB (49,50). Este mecanismo ha sido vinculado con la inflamación intestinal de bajo grado, que puede detectarse mediante biomarcadores no invasivos como la calprotectina fecal, incluso en ausencia de sintomatología digestiva (53).

El mantenimiento de esta respuesta inflamatoria repercute negativamente en parámetros clínicos como el aumento de la presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), la frecuencia cardíaca y la progresiva pérdida de la masa muscular esquelética. Además, contribuye al establecimiento de un entorno prooxidante que compromete la función mitocondrial y potencia el deterioro metabólico (54).

Ante este escenario, se ha propuesto que ciertas intervenciones dietéticas, basadas en alimentos ricos en compuestos bioactivos con propiedades

antioxidantes e inmunomoduladoras, pueden modular las vías inflamatorias, reducir la expresión de citoquinas proinflamatorias y favorecer la restauración del equilibrio inmunológico. Estas estrategias se consideran herramientas eficaces y accesibles para contener la progresión de la inflamación crónica de bajo grado, especialmente en adultos con alto riesgo cardiometabólico y exceso de adiposidad visceral (29,55,56).

La identificación y seguimiento de esta inflamación de baja intensidad puede realizarse mediante la medición de biomarcadores específicos, que permiten evaluar tanto la magnitud como la persistencia del proceso inflamatorio, tal y como se detalla a continuación (57).

1.2.2.1. *Biomarcadores de inflamación*

El estado inflamatorio crónico de bajo grado puede ser evaluado mediante la medición de biomarcadores que reflejan la activación sostenida del sistema inmunitario innato y la alteración de la homeostasis inmunometabólica (58). Entre los marcadores más utilizados se incluyen citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α e IL-1 β) PCR y la calprotectina fecal, todos ellos implicados en diferentes fases y localizaciones del proceso inflamatorio.

- Citoquinas proinflamatorias: IL-6, TNF- α e IL-1 β

Las citoquinas proinflamatorias son proteínas solubles sintetizadas por macrófagos activados (M1), células inmunes innatas y adipocitos en estado disfuncional. Su síntesis se produce como consecuencia de la activación de receptores como TLR4 y de rutas intracelulares como NF- κ B, JNK y JAK/STAT, generando un entorno inflamatorio que se mantiene en el tiempo (59). Estas citoquinas a su vez actúan de forma sinérgica, favoreciendo el reclutamiento de células inmunes, la producción de enzimas proinflamatorias como iNOS y COX-2, y la alteración del metabolismo energético, lo que prolonga el estado inflamatorio sistémico (49).

IL-6 es una citoquina pleiotrópica cuya síntesis se incrementa en respuesta a infecciones, estrés oxidativo o activación inmunitaria. En fases iniciales puede ejercer funciones inmunorreguladoras, pero en procesos crónicos mantiene una función predominantemente proinflamatoria estimulando la producción hepática de proteínas de fase aguda como la PCR (60). En adultos con exceso de adiposidad

visceral, se ha observado una sobreexpresión de IL-6 en el tejido adiposo visceral, especialmente en presencia de hipoxia e infiltración de macrófagos, lo cual contribuye a la resistencia a la insulina y al perfil inflamatorio sistémico. Además, se ha vinculado con alteraciones en la regulación de la presión arterial y del metabolismo hepático (52,61).

TNF- α es una citoquina clave en la fase inicial de la inflamación, con capacidad para activar NF- κ B, promover la expresión de moléculas de adhesión celular y estimular la producción de ROS. También regula la degradación del receptor de insulina en tejidos periféricos, lo que agrava su resistencia (62). En personas con adiposidad visceral o resistencia a la insulina, los niveles elevados de TNF- α se correlacionan con la expansión del tejido adiposo visceral, el incremento de marcadores hepáticos como GPT y GOT y una mayor probabilidad de desarrollar disfunción vascular y metabólica. Asimismo, potencia la respuesta inflamatoria al inducir un aumento en la expresión de IL-6 y otras citoquinas (61).

IL-1 β se activa tras la escisión de su precursor pro-IL-1 β por la caspasa-1, dentro del inflamasoma NLRP3 una plataforma molecular sensible al estrés celular y a señales de peligro (DAMPs). Esta citoquina desempeña un papel crucial en la amplificación de la inflamación tisular, al inducir la activación del eje IL-1/NF- κ B, la producción de prostaglandinas vía COX-2 y la liberación de otras citoquinas proinflamatorias. Además, favorece la migración leucocitaria y altera la estructura y función del endotelio vascular (59). En personas con disfunción cardiometabólica, se ha observado una activación mantenida del inflamasoma NLRP3 en el tejido adiposo, asociada a lipotoxicidad, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, promoviendo la secreción sostenida de IL-1 β (58,59).

- PCR:

La PCR es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado en respuesta a la estimulación por IL-6, en el contexto de una activación inflamatoria sistémica. A nivel clínico, se emplea como biomarcador sensible especialmente en situaciones donde no se manifiestan signos clínicos evidentes (63). En personas con riesgo cardiometabólico, la PCR se encuentra elevada de forma persistente, incluso en ausencia de infección, y se considera un marcador indirecto de inflamación metabólica (61). Su incremento refleja la activación crónica del eje IL-6-hígado, así como la carga inflamatoria total derivada del tejido adiposo y de otras fuentes periféricas. Diversos estudios han asociado niveles elevados de PCR con mayor

riesgo cardiovascular, disfunción arterial temprana, y mayor susceptibilidad a complicaciones metabólicas (58,61,64).

- Calprotectina fecal:

Es una proteína heterodimérica (S100A8/A9) liberada por neutrófilos activados durante procesos inflamatorios intestinales. Se caracteriza por su alta estabilidad en medios biológicos y por su capacidad para reflejar la presencia de infiltrado neutrofílico en la mucosa intestinal. Su cuantificación en heces constituye una herramienta no invasiva y sensible para detectar inflamación intestinal de bajo grado, incluso en ausencia de manifestaciones clínicas (65). En adultos con disbiosis intestinal y adiposidad visceral, el aumento de la permeabilidad intestinal favorece la translocación de LPS y la activación de receptores TLR4 en la mucosa, lo que estimula la respuesta inmunitaria local e incrementa la liberación de calprotectina fecal. Esta condición, puede prolongar la inflamación sistémica al facilitar la entrada de productos microbianos al torrente circulatorio (53,66).

1.2.3. Daño endotelial

El endotelio vascular es una capa delgada de células que recubre el interior de los vasos sanguíneos, actuando como una interfaz activa entre la sangre circulante y los tejidos. El endotelio vascular desempeña un papel fundamental en la regulación del tono vascular y el control del tránsito de moléculas y células inmunes, además, modula la coagulación y fibrinólisis, y participa en la respuesta inflamatoria y en la angiogénesis. Para ello, sintetiza y libera una serie de mediadores vasoactivos como el NO, prostaciclina, endotelina-1, interleucinas y factores de crecimiento (64).

En condiciones de equilibrio, el endotelio vascular regula el tono y la homeostasis mediante la síntesis de NO por la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), garantizando la vasodilatación, la inhibición de la agregación plaquetaria, la reducción de la proliferación del músculo liso vascular y la protección frente a la oxidación de lipoproteínas (64). En contextos metabólicamente desfavorables, la combinación de estrés oxidativo e inflamación reduce la biodisponibilidad de NO y altera la función de eNOS, favoreciendo un fenotipo endotelial proinflamatorio y proaterogénico (67–69).

Una fuente clave de este desequilibrio es la producción excesiva de $O_2^{\bullet-}$ en respuesta a hiperglucemia, hipertrigliceridemia o disfunción mitocondrial. Esta especie reactiva interacciona rápidamente con el NO formando peroxinitrito (ONOO⁻), una molécula altamente tóxica que promueve la nitración de proteínas, la lipoperoxidación y la disfunción celular. A su vez, el ONOO⁻ amplifica la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina, facilitando la adhesión de monocitos al endotelio y su posterior migración hacia la íntima vascular (64,69).

Este entorno inflamatorio y oxidativo también promueve el aumento de mediadores plasmáticos como la homocisteína y el fibrinógeno, cuyas concentraciones elevadas se han asociado con disfunción endotelial, alteración del tono vascular y mayor riesgo trombótico en adultos con fenotipo cardiometabólico adverso, por ejemplo adiposidad visceral (70).

Estas alteraciones estructurales y funcionales comprometen la integridad del endotelio y representan una etapa inicial en la génesis de complicaciones vasculares mayores, como la aterosclerosis (46,70). En pacientes con adiposidad visceral, la reducción de la vasodilatación endotelial y el incremento de la permeabilidad vascular se asocian a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, incluso en fases subclínicas (67).

La magnitud del daño endotelial y su relación con el riesgo cardiovascular puede evaluarse mediante biomarcadores plasmáticos que reflejan el equilibrio redox, la función vascular y la hemostasia, como se expone en el subapartado siguiente.

1.2.3.1. Biomarcadores de daño endotelial

El deterioro de la función endotelial, característica de estados inflamatorios y metabólicamente desfavorables, puede evaluarse a través de la determinación de biomarcadores plasmáticos implicados en el equilibrio redox, la regulación vascular y la hemostasia. Entre ellos, destacan la homocisteína y el fibrinógeno, cuya elevación se ha correlacionado con mayor rigidez arterial, disfunción vasomotora e incremento del riesgo trombótico.

Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido azufrado no proteico que se genera como intermediario en el metabolismo de la metionina. Bajo condiciones normales, es reciclada a través de rutas dependientes de folato y vitamina B12 o convertida en cisteína mediante la vía de la transulfuración. No obstante, un desequilibrio en estas rutas o un exceso en su producción da lugar a hiperhomocisteinemia, estado asociado con estrés oxidativo y disfunción endotelial (70,71).

Los mecanismos proaterogénicos de la homocisteína incluyen la disminución de la biodisponibilidad de NO, el incremento de ROS y la activación de vías inflamatorias como NF- κ B. Además, potencia la expresión de moléculas de adhesión endotelial (VCAM-1, ICAM-1), favoreciendo la adherencia de monocitos y su migración subendotelial. Esta combinación de eventos conduce a un fenotipo endotelial proinflamatorio, procoagulante y disfuncional (72).

En adultos con adiposidad visceral, se ha observado una asociación entre niveles elevados de homocisteína y aumento de la rigidez arterial, deterioro del índice de dilatación mediada por flujo y mayor riesgo cardiovascular (73). Esta condición puede verse agravada por déficits nutricionales, resistencia a la insulina o alteraciones en la microbiota intestinal que interfieren con el metabolismo del folato (74).

Fibrinógeno

El fibrinógeno es una glicoproteína sintetizada en el hígado que participa activamente en la coagulación sanguínea, sirviendo como precursor de la fibrina tras la acción de la trombina. Más allá de su función hemostática, el fibrinógeno actúa como reactante de fase aguda, cuya concentración se incrementa ante estímulos inflamatorios o infecciosos, modulando también la función endotelial (75).

Desde el punto de vista vascular, niveles elevados de fibrinógeno se asocian a un aumento de la viscosidad sanguínea, promoción de la agregación plaquetaria y activación del endotelio. Esta glicoproteína puede inducir la expresión de moléculas de adhesión y facilitar la migración de leucocitos al espacio subendotelial, contribuyendo a la formación de placas ateroscleróticas (75,76).

En el contexto de riesgo cardiometabólico asociado a adiposidad visceral, el fibrinógeno se encuentra frecuentemente elevado, correlacionándose con el estado proinflamatorio, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial (77). Su

determinación se ha propuesto como marcador pronóstico de eventos cardiovasculares, especialmente cuando se evalúa junto a otros biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo (28,64).

Determinados compuestos bioactivos, como los gingeroles y shogaoles presentes en el jengibre, han mostrado capacidad para modular biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo, inflamación y función endotelial, lo que refuerza su interés como herramienta dietética coadyuvante (56,78,79).

En conjunto, estos biomarcadores (8-iso-PGF2 α , oxLDL índice aterogénico, PCR, calprotectina fecal, homocisteína y fibrinógeno) ofrecen un panel integrador para evaluar intervenciones dietéticas con potencial modulador de la inflamación, el estrés oxidativo y la función endotelial.

1.3. JENGIBRE (*ZINGIBER OFFICINALE*) COMO ALIMENTO FUNCIONAL

1.3.1. Historia y clasificación como alimento funcional

El jengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) perteneciente a la familia Zingiberaceae, ha acompañado a la humanidad durante milenios como alimento, especia y recurso medicinal. Su origen se sitúa en el sudeste asiático y su cultivo está documentado desde hace más de 2.500 años. Los primeros registros escritos figuran en la medicina ayurvédica y en la farmacopea china, donde se describen usos frente a dolencias digestivas, náuseas, artralgias, resfriados y procesos inflamatorios, así como su empleo como carminativo y tónico (80). A lo largo de la Antigüedad su comercio se expandió hacia Oriente Medio y el Mediterráneo, y durante la Edad Media se consolidó en Europa como especia valiosa y base de preparados medicinales. Tras su introducción en América, se integró en la alimentación y la medicina tradicional de múltiples regiones, manteniendo un uso global hasta la actualidad (81).

En la actualidad, el jengibre conserva su relevancia tanto en la alimentación como en la medicina complementaria. La OMS y diversas farmacopeas lo incluyen en monografías por sus propiedades digestivas, antieméticas y antiinflamatorias. Asimismo, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos lo reconoce como sustancia “Generally Recognized As Safe” (GRAS), lo que respalda su inocuidad en el consumo habitual y ha favorecido su inclusión en suplementos

dietéticos, nutraceuticos y formulaciones alimentarias (81). Su bajo perfil de toxicidad, junto a una amplia disponibilidad global, refuerzan su posición estratégica como ingrediente de elección en la industria alimentaria y farmacéutica.

La clasificación del jengibre como alimento funcional se fundamenta en su elevada concentración de metabolitos secundarios bioactivos. Destacan los gingeroles (mayoritarios en el rizoma fresco) y los shogaols (formados por deshidratación térmica), junto con zingerona, paradols, diarylheptanoides y aceites esenciales ricos en sesquiterpenos (α -zingibereno, β -sesquiphellandreno, curcumeno) (80,82). Este perfil fitoquímico, más allá de su valor nutricional básico, ejerce un impacto positivo en biomarcadores fisiológicos asociados a inflamación, estrés oxidativo y metabolismo energético, lo que lo convierte en un candidato idóneo para intervenciones dietéticas orientadas a la prevención de enfermedades crónicas vinculadas al estilo de vida.

La evidencia científica acumulada en modelos experimentales y ensayos clínicos en humanos vincula su consumo con descensos de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, así como con mejoras del control glucémico y del perfil lipídico (55,56,83,84). Todo ello ha impulsado la consideración del jengibre no solo como un condimento culinario, sino como una matriz bioactiva de interés clínico, plenamente integrada en el paradigma de los alimentos funcionales.

1.3.2. Composición fitoquímica y compuestos bioactivos principales

El rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe, presenta una composición fitoquímica compleja, con más de 300 compuestos identificados hasta la fecha, que incluyen metabolitos primarios y secundarios con funciones organolépticas y bioactivas (80). Desde el punto de vista nutricional, el jengibre contiene agua ($\approx 80\%$), carbohidratos en forma de almidón y azúcares simples, fibra dietética, proteínas y pequeñas cantidades de lípidos. Asimismo, constituye una fuente de minerales esenciales como potasio, calcio, fósforo y hierro, y de vitaminas hidrosolubles, principalmente ácido ascórbico, tiamina, riboflavina y niacina. Aunque estas cantidades no cubren los requerimientos diarios, contribuyen a su papel como alimento de consumo habitual (85). No obstante, su consideración como alimento

funcional deriva principalmente de su fracción fenólica y terpenoide, responsable de gran parte de sus propiedades farmacológicas (22).

En la fracción fenólica destacan los gingeroles, shogaoles, paradoles y zingerona, mientras que en la fracción volátil predominan los sesquiterpenos (α -zingibereno, β -sesquiphellandreno, curcumeno) y monoterpenos (camfeno, geranial, borneol), que contribuyen tanto al aroma característico como a sus propiedades antimicrobianas. La zingerona, formada por degradación térmica de los gingeroles, se caracteriza por un sabor más suave y dulce, y ha mostrado efectos antioxidantes, antieméticos y gastroprotectores. Los paradoles, por su parte, derivados hidrogenados de los shogaoles que comparten núcleo fenólico, han sido asociados a propiedades antioxidantes y quimiopreventivas en modelos experimentales (86). No obstante, los compuestos que concentran la mayor atención científica por su abundancia y potencia bioactiva son los gingeroles y shogaoles, considerados los principales responsables de las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y metabólicas del jengibre.

Gingeroles

Los gingeroles constituyen el grupo de compuestos fenólicos mayoritarios del rizoma fresco de *Z. officinale*. Estructuralmente, se trata de fenilalcanonas con un núcleo aromático 3-metoxi-4-hidroxifenilo unido a una cadena alifática de longitud variable, lo que origina homólogos como 6-, 8- y 10-gingerol (86,87). Estos compuestos son termo- y pH-sensibles: durante el secado o el almacenamiento prolongado sufren deshidratación intramolecular, generando shogaoles, caracterizados por la presencia de un doble enlace α , β -insaturado en la cadena lateral que incrementa su reactividad biológica (86,88). Así, mientras en el jengibre fresco predomina el 6-gingerol, en el jengibre seco se observa un aumento de los shogaoles, especialmente el 6-shogaol, considerado uno de los metabolitos más activos desde el punto de vista antioxidante y antiinflamatorio (87,89).

- **6-gingerol**

El 6-gingerol es el compuesto bioactivo predominante en el rizoma fresco y el principal responsable de su característica pungencia. Su estructura química, está formada por un anillo aromático 3-metoxi-4-hidroxifenilo y una cadena lateral alifática de seis carbonos, en la que se localizan un grupo carbonilo y un hidroxilo secundario, véase en la figura 4. Esta configuración proporciona un equilibrio de polaridad y lipofilicidad y favorece la interacción con proteínas reguladoras y membranas celulares.

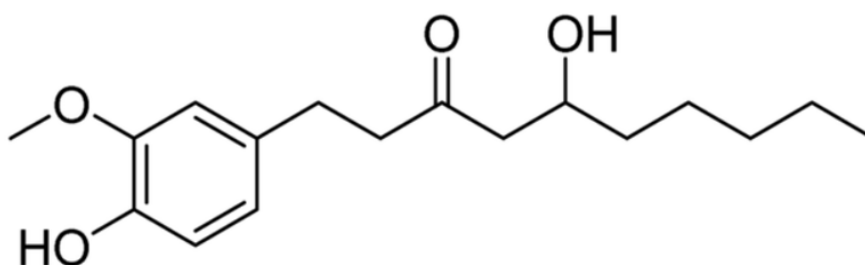


Figura 4. Estructura química del compuesto bioactivo 6-gingerol

Farmacológicamente, el 6-gingerol actúa como potente antioxidante gracias a su grupo fenólico, capaz de donar electrones y detener cadenas de peroxidación lipídica, con reducción de malondialdehído (MDA) y 8-isoprostanos. Además, inhibe la xantina oxidasa y modula enzimas proinflamatorias como COX-2 e iNOS, con menor síntesis de prostaglandinas y óxido nítrico (87,88). Estos efectos antiinflamatorios se complementan con la regulación de NF- κ B/PKC- α , que atenúa la expresión de citoquinas proinflamatorias, lo que sitúa al compuesto como un regulador clave de la inflamación de bajo grado (90).

A nivel metabólico, estimula la translocación de GLUT4 en músculo y tejido adiposo, favoreciendo la captación de glucosa, y regula enzimas hepáticas vinculadas a la síntesis de colesterol, contribuyendo a efectos hipoglucemiantes e hipolipemiantes (87,90). De manera global, el 6-gingerol aporta propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, hipolipemiantes y reguladoras de la glucemia, situándose como un determinante de la bioactividad farmacológica del jengibre.

8-gingerol

El 8-gingerol, se encuentra en menor proporción en el rizoma fresco en comparación con 6-gingerol. Sin embargo, constituye uno de los compuestos bioactivos más relevantes dentro de la serie de fenilalcanonas debido a su cadena alifática de ocho carbonos, que incrementa su lipofilicidad y potencia su afinidad por bicapas lipídicas, lo que refuerza su acción protectora frente a la peroxidación lipídica, como se observa en la figura 5 (86,87).

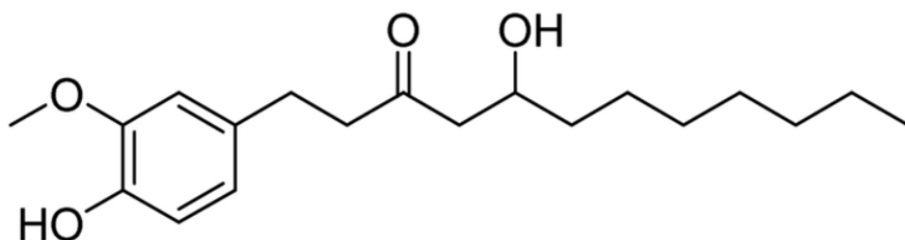


Figura 5. Estructura química del compuesto bioactivo 8-gingerol

Desde el punto de vista farmacológico, el 8-gingerol presenta una potencia intermedia entre el 6- y el 10-gingerol. *In vitro* inhibe la activación de NF- κ B y reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) en células microgliales estimuladas con LPS, además de disminuir la expresión de iNOS y la producción de óxido nítrico (88). Su mayor lipofilicidad favorece la interacción con membranas celulares, lo que amplifica sus efectos antioxidantes y estabilizadores de la integridad celular. En modelos animales, ha demostrado mejorar la tolerancia a la glucosa y favorecer la homeostasis energética, lo que lo vincula con efectos antidiabéticos y moduladores del metabolismo. Aunque menos abundante, su eficacia específica lo convierte en un componente clave del jengibre, con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y reguladoras de la glucosa que complementan a las del 6-gingerol (88,91).

- **10-gingerol**

El 10-gingerol es uno de los homólogos menos representados en el rizoma fresco. No obstante, presenta una cadena lateral de diez carbonos que le confiere la mayor lipofilicidad de la serie. Como se observa en la figura 6, el incremento progresivo de la longitud de la cadena lateral constituye una diferencia estructural clave entre los principales homólogos, condicionando su comportamiento fisicoquímico y biológico. Esta característica estructural favorece su afinidad por entornos ricos en lípidos, como membranas celulares y mitocondriales, lo que refuerza su acción protectora frente al estrés oxidativo subcelular (86,87).

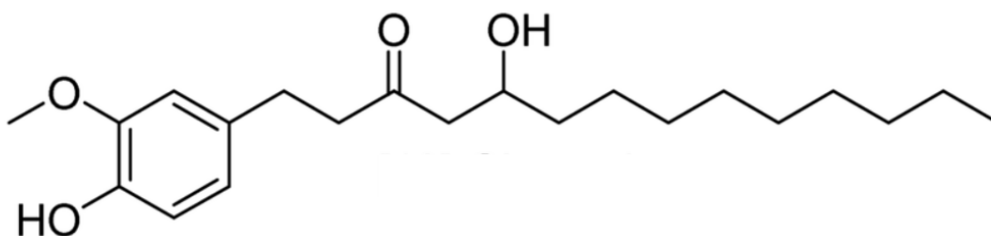


Figura 6. Estructura química del compuesto bioactivo 10-gingerol

En términos farmacológicos, se ha demostrado que el 10-gingerol posee una actividad antioxidante y antiinflamatoria más potente que la de los homólogos de cadena más corta. En cultivos celulares, inhibe de forma más marcada la síntesis de óxido nítrico al suprimir iNOS, y reduce la secreción de IL-1 β , IL-6 y TNF- α mediante la inhibición de NF- κ B (47,88). Además, diversos estudios in vivo lo asocian con efectos hepatoprotectores e hipolipemiantes, al disminuir colesterol LDL y triglicéridos y mejorar parámetros de función hepática en modelos de dislipidemia. Estos efectos sugieren un papel relevante en la protección frente a complicaciones metabólicas y cardiovasculares (47,87,92).

En conjunto, se ha descrito de manera consistente que la longitud de la cadena lateral guarda relación directa con la bioactividad de los gingeroles, observándose un aumento progresivo de la actividad antiinflamatoria de C6 $\rightarrow$ C8 $\rightarrow$ C10. Este gradiente estructural-funcional explica por qué, pese a sus diferencias en abundancia, todos los homólogos contribuyan de forma complementaria al perfil farmacológico global del jengibre (86,87).

- **6-shogaol**

El 6-shogaol es el principal producto de deshidratación del 6-gingerol, generado durante el secado o el tratamiento térmico del rizoma de *Z. officinale* Roscoe. Su estructura conserva el núcleo aromático 3-metoxi-4-hidroxifenilo, pero se diferencia por la presencia de un doble enlace α , β -insaturado en la cadena lateral, lo que incrementa notablemente su reactividad biológica, véase en la figura 7. Esta modificación estructural explica que, aunque su concentración en el jengibre fresco sea muy baja, en el jengibre seco y procesado se convierta en uno de los compuestos más abundantes y activos (82,93).

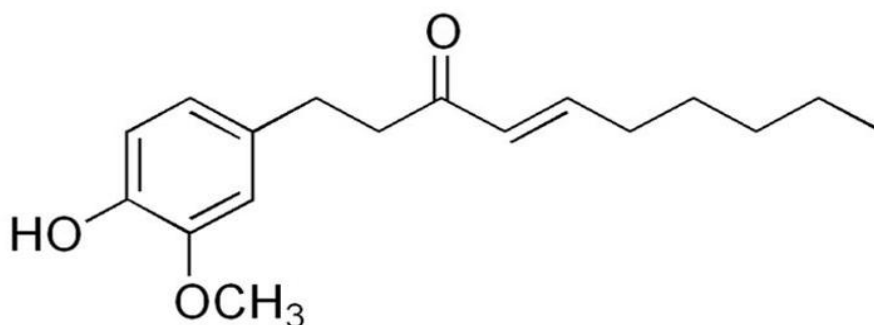


Figura 7. Estructura química del compuesto bioactivo 6-shogaol

Desde el punto de vista farmacológico, el 6-shogaol exhibe una capacidad antioxidante superior a la de los gingeroles. Su grupo fenólico actúa como donador de electrones, mientras que la insaturación de la cadena potencia la neutralización de radicales libres y la protección frente a la peroxidación lipídica. Además, activa la vía Nrf2/Keap1, aumentando la expresión de enzimas antioxidantes como hemo oxigenasa-1 (HO-1), glutatión S-transferasa (GST) y NADPH quinona oxidoreductasa (NQO1), lo que refuerza la defensa celular frente al estrés oxidativo (21,94,95). En paralelo, ejerce potentes efectos antiinflamatorios mediante la inhibición de NF- κ B y PI3K/Akt, reduciendo la expresión de COX-2 e iNOS y limitando la liberación de citoquinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (94). Estos

mecanismos se asocian con descensos indirectos de PCR y calprotectina fecal, así como con la preservación de la función endotelial.

Estudios en modelos animales también han documentado efectos antihiperuricémicos del 6-shogaol, asociados a la inhibición de la xantina oxidasa, así como acciones hepatoprotectoras y nefroprotectoras. Asimismo, se le atribuyen propiedades antitumorales y neuroprotectoras, al reducir mediadores inflamatorios en microglía activada y preservar la viabilidad neuronal en condiciones de estrés oxidativo (96). Así, el 6-shogaol representa uno de los metabolitos más potentes del jengibre, con efectos antioxidantes, antiinflamatorios y protectores de órganos diana, contribuyendo de manera decisiva a la bioactividad farmacológica del rizoma. La figura 8 resume de forma esquemática los principales compuestos bioactivos de *Z. officinale* junto con las funciones biológicas atribuidas a cada uno de ellos.

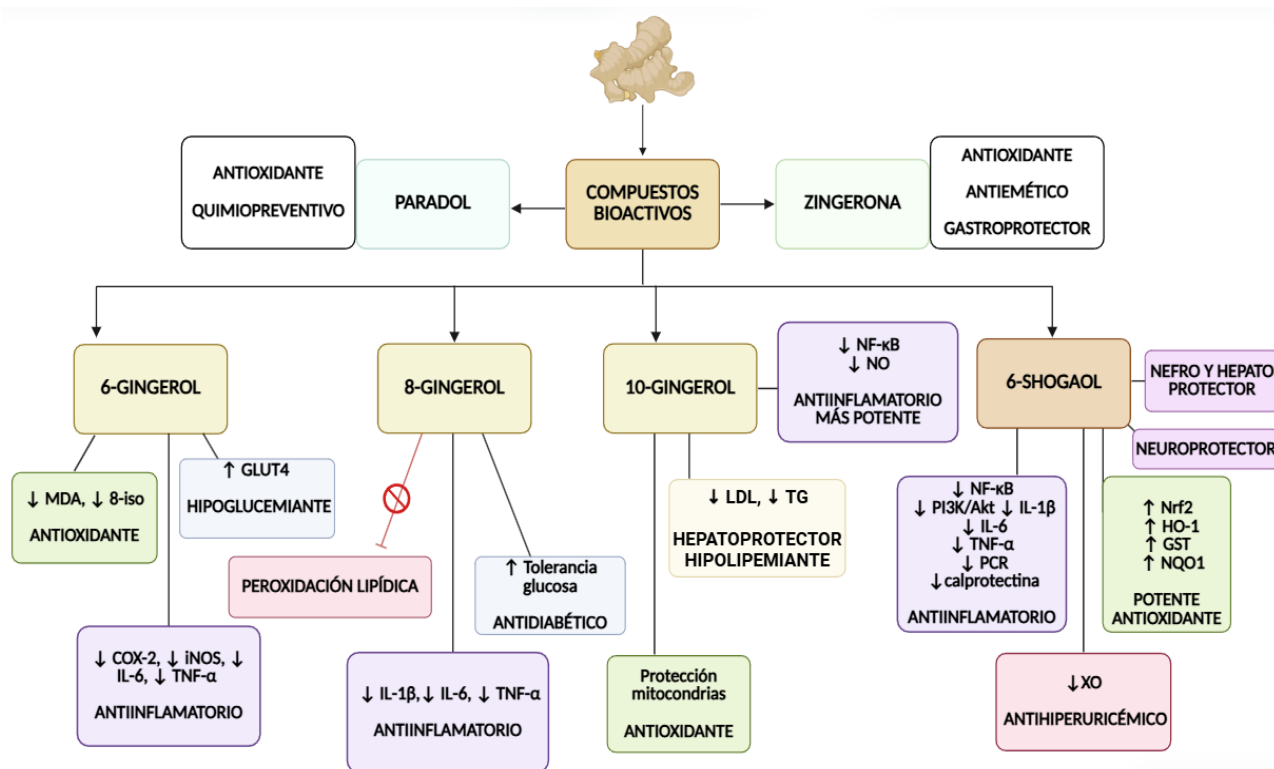


Figura 8. Principales compuestos bioactivos del jengibre y sus funciones fisiológicas. Elaboración propia con Biorender.

1.3.3. Evidencia preclínica y clínica de *Z. officinale* en exceso de adiposidad, inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial

La investigación preclínica y clínica en torno al jengibre ha confirmado que sus compuestos fenólicos, principalmente los gingeroles y shogaoles, ejercen un papel modulador sobre procesos fisiopatológicos clave como exceso de tejido adiposo y sus comorbilidades. Estas acciones se manifiestan en la regulación de biomarcadores inflamatorios, oxidativos y endoteliales, consolidando al rizoma de *Z. officinale* como un recurso dietético de interés terapéutico (21,97).

Evidencia preclínica en exceso de adiposidad y metabolismo

En modelos celulares, el 6-shogaol ha demostrado un marcado efecto antiadipogénico al inhibir la diferenciación de preadipocitos 3T3-L1 y reducir la acumulación de triglicéridos y colesterol total. Este efecto se asocia a la regulación negativa de factores de transcripción adipogénicos como PPAR- γ y C/EBP- α , así como a la inhibición de la vía PI3K/AKT, lo que limita la proliferación y maduración adipocitaria (98). De forma paralela, en ratones alimentados con dietas ricas en grasa, la suplementación con 6-shogaol redujo el peso corporal, mejoró el perfil lipídico y la homeostasis de la glucosa, e incrementó la diversidad de la microbiota intestinal, con un aumento de poblaciones beneficiosas como *Akkermansia*, implicadas en la regulación metabólica (99).

El 6-gingerol y el 10-gingerol han mostrado efectos complementarios: reducen la adipogénesis en tejido adiposo blanco mediante la activación de AMPK y la regulación de adiponectina, además de mejorar la tolerancia a la glucosa y disminuir triglicéridos y colesterol LDL en modelos animales con dislipidemia inducida. Estos hallazgos sugieren que los compuestos del jengibre actúan de forma multifactorial sobre el metabolismo energético y lipídico, contribuyendo a contrarrestar el entorno obesogénico (100).

Evidencia preclínica en inflamación

La acción antiinflamatoria del jengibre ha sido ampliamente caracterizada en modelos celulares y animales. Extractos ricos en gingeroles y shogaoles reducen la producción de IL-1 β , IL-6 y TNF- α en macrófagos activados y en microglía estimulada por lipopolisacárido, a través de la inhibición de NF- κ B, COX-2 e iNOS

(21). En modelos de colitis y enteritis, el 6-shogaol se ha asociado con descensos de calprotectina fecal y una preservación del epitelio intestinal, lo que confirma su impacto en inflamación sistémica e intestinal (99,101).

El 10-gingerol, por su parte, ha mostrado efectos anti-neuroinflamatorios, reduciendo mediadores como TNF- α e IL-1 β en microglía y atenuando la activación de NF- κ B, lo que amplía el espectro de acción del jengibre a procesos inflamatorios de carácter central (56,92). De manera global, los resultados preclínicos respaldan la capacidad del jengibre para modular la inflamación crónica de bajo grado, característica del exceso de adiposidad y del síndrome metabólico.

Evidencia preclínica en estrés oxidativo y daño endotelial

Diversos estudios in vitro e in vivo confirman que los compuestos fenólicos del jengibre disminuyen la producción de ROS, reducen la peroxidación lipídica y elevan la actividad de enzimas antioxidantes endógenas. Tanto el 6-gingerol como el 6-shogaol activan la vía Nrf2/Keap1, promoviendo la translocación nuclear de Nrf2 y la expresión de genes antioxidantes como HO-1, GST y NQO1 (21). Estos mecanismos se traducen en descensos de marcadores de estrés oxidativo como MDA y 8-isoprostanos, así como en una menor oxidación de LDL (23).

La protección vascular constituye otra línea de evidencia: el jengibre preserva la función endotelial mediante la mejora de la biodisponibilidad de óxido nítrico, la reducción de homocisteína y la disminución de fibrinógeno, factores que contribuyen a la prevención del daño endotelial y de la aterogénesis temprana en modelos animales con exceso de tejido adiposo (21).

Evidencia clínica en adultos con exceso de adiposidad e inflamación

En el ámbito clínico, los ensayos realizados en personas con exceso de tejido adiposo han confirmado parte de los hallazgos observados en modelos experimentales. A pesar de diferir en dosis, duración e intervención, los estudios coinciden en señalar que la suplementación con polvo o extracto de jengibre se asocia a mejoras en parámetros antropométricos y metabólicos, incluyendo reducciones de IMC y perímetro de cintura, así como descensos en los índices de resistencia a la insulina. Estos efectos se acompañan de una modulación favorable

del perfil lipídico, con disminución de triglicéridos y colesterol LDL, junto con incrementos de colesterol HDL (102). En paralelo, se han documentado reducciones en biomarcadores inflamatorios sistémicos como IL-6, TNF- α y PCR, lo que refuerza la capacidad del jengibre para atenuar la inflamación metabólica en humanos (103).

Otros estudios clínicos en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica y obesidad abdominal han mostrado descensos en transaminasas y PCR tras suplementación con cápsulas de extracto de jengibre, demostrando su papel como coadyuvante en la mejora de biomarcadores hepáticos y sistémicos de inflamación (83,104).

Evidencia clínica en estrés oxidativo y daño endotelial

En humanos, la suplementación con jengibre ha mostrado descensos de MDA, 8-isoprostanos y oxLDL, junto con aumentos en la actividad de enzimas antioxidantes endógenas (SOD, CAT, GPx), hallazgos que se han acompañado de reducciones en fibrinógeno y homocisteína, con repercusión en la función endotelial (21). Asimismo, ensayos en adultos con síndrome metabólico documentaron reducciones en fibrinógeno y homocisteína tras suplementación con extracto de jengibre traducándose en una mejora de la función endotelial y de la vasodilatación dependiente de óxido nítrico (103,105).

Integración de hallazgos preclínicos y clínicos

La evidencia obtenida en modelos celulares, animales y en ensayos clínicos respalda al jengibre como un modulador eficaz del tejido adiposo visceral, la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo, con beneficios directos sobre la función endotelial. Entre sus compuestos, el 6-shogaol sobresale por su mayor potencia antiinflamatoria y antioxidante, mientras que los gingeroles, más abundantes, aportan de forma cuantitativa a la bioactividad global (21,97). Esta complementariedad explica la eficacia del jengibre como matriz funcional, con impacto demostrado en biomarcadores de relevancia clínica como IL-1 β , IL-6, TNF- α , PCR, calprotectina fecal, 8-isoprostanos, oxLDL, homocisteína y fibrinógeno, lo que justifica su selección como base de la bebida funcional objeto de esta investigación.

1.4. BIODISPONIBILIDAD Y FORMAS FARMACÉUTICAS DEL JENGIBRE

1.4.1. Solubilidad, bioaccesibilidad *in vitro* y farmacocinética de los compuestos bioactivos

La solubilidad de los compuestos bioactivos del jengibre constituye una de las primeras barreras para que puedan ejercer su acción biológica. Diversos estudios han puesto de manifiesto que su disolución en medios acuosos es muy limitada, lo que restringe la fracción que puede estar disponible cuando se administra en formas convencionales. En cambio, se ha observado que la combinación con disolventes más polares, como el metanol o las mezclas hidroalcohólicas, permite una mayor liberación de gingeroles y shogaoles desde la matriz vegetal. Este comportamiento explica por qué distintas preparaciones de jengibre muestran variaciones en la concentración de compuestos bioactivos aun cuando parten del mismo extracto (106,107).

Estas diferencias de solubilidad se reflejan también en los ensayos de bioaccesibilidad *in vitro*, basados en modelos de digestión gastrointestinal simulada que permiten estimar la fracción potencialmente absorbible. Durante el tránsito gástrico los gingeroles son relativamente inestables en condiciones ácidas y pueden transformarse en shogaoles, especialmente bajo procesos de calor o almacenamiento prolongado, mientras que en la fase intestinal la capacidad de solubilización depende en gran medida de la matriz de administración, de la presencia de lípidos que facilitan la formación de micelas y de la dieta. Estos procesos de conversión química modifican tanto la concentración final como el perfil de actividad biológica, dado que los shogaoles suelen presentar mayor potencia antioxidante y antiinflamatoria, aunque en cantidades significativamente menores (21,107). En conjunto, la fracción bioaccesible continúa siendo reducida, lo que indica que una proporción relevante de los compuestos ingeridos no alcanza a estar disponible para la absorción intestinal.

En los estudios *in vivo* se ha confirmado que, tras la administración oral, los principales compuestos fenólicos del jengibre (6-, 8- y 10-gingerol, así como 6-shogaol) se absorben con relativa rapidez a nivel intestinal. Sin embargo, su paso al torrente circulatorio en forma libre es muy limitado debido al intenso metabolismo de primer paso hepático, que conduce a la formación de metabolitos

conjugados. En plasma, estos compuestos se detectan mayoritariamente como glucurónidos y sulfatos, mientras que las formas no conjugadas aparecen en concentraciones muy bajas o incluso en algunos casos indetectables (21,93,108).

Los perfiles farmacocinéticos descritos en humanos muestran que las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan poco después de la ingesta, con una vida media corta, generalmente entre una y tres horas, lo que restringe la exposición sistémica (93). Además, se ha documentado la interconversión entre gingeroles y shogaoles, un fenómeno que complica la caracterización farmacocinética (109). La biodisponibilidad oral de gingeroles y shogaoles es, en consecuencia, reducida, situándose en valores inferiores al 2% en varios estudios (93,108,109). Una vez metabolizados, los conjugados derivados de gingeroles y shogaoles se eliminan principalmente por vía urinaria y, en menor medida, biliar (93).

Por tanto, estos hallazgos reflejan que la baja solubilidad, la inestabilidad digestiva y el intenso metabolismo de primer paso condicionan una biodisponibilidad muy reducida de los compuestos fenólicos del jengibre. Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de estrategias de formulación orientadas a optimizar su absorción y prolongar la permanencia plasmática, aspectos que se abordan en el siguiente apartado (21,23,107).

1.4.2. Cápsulas, extractos, micelas y bebidas funcionales

Las cápsulas elaboradas a partir de extracto de jengibre constituyen una de las presentaciones más extendidas en la suplementación dietética y en estudios clínicos. Su principal ventaja radica en la posibilidad de estandarizar la dosis diaria, lo que ha permitido evaluar sus efectos con mayor precisión en diferentes contextos clínicos. En la mayoría de los ensayos, la administración de 1-2 g diarios de extracto o polvo de jengibre, durante períodos comprendidos entre 2 y 12 semanas, se ha asociado a una mejora de la capacidad antioxidante total y a la reducción de biomarcadores inflamatorios como IL-6, TNF- α o PCR. A nivel clínico, estas dosis han demostrado ejercer efectos antioxidantes y antiinflamatorios, además de contribuir a la reducción de síntomas gastrointestinales (108). Además, en términos de estabilidad, la forma encapsulada protege parcialmente a los compuestos fenólicos de la degradación oxidativa y del contacto con factores ambientales como

la luz, la humedad o el oxígeno, lo que prolonga su vida útil en comparación con el rizoma fresco o el polvo sin envasar. Sin embargo, la absorción de los compuestos fenólicos a partir de estas formulaciones es limitada, ya que la matriz seca no facilita una adecuada disolución en el tracto gastrointestinal. Asimismo, existe una notable variabilidad en el contenido de gingeroles y shogaoles entre productos comerciales, lo que dificulta garantizar una respuesta homogénea en los ensayos clínicos (21,110,111). Los extractos líquidos o secos, por su parte, concentran la fracción activa del jengibre y permiten alcanzar dosis más elevadas en un menor volumen. No obstante, comparten las mismas limitaciones en términos de biodisponibilidad, ya que la mayor parte de los compuestos ingeridos se metabolizan rápidamente y se detectan en plasma en concentraciones muy bajas.

Además de las cápsulas y los extractos convencionales, se han desarrollado estrategias de formulación más avanzadas orientadas a superar las limitaciones de biodisponibilidad. Entre ellas destacan las micelas y los sistemas de auto emulsión, que facilitan la disolución de compuestos lipofílicos en medios acuosos y han mostrado incrementos significativos en la absorción de gingeroles y shogaoles en estudios experimentales (96,112). No obstante, aún no cuenta con suficiente evidencia clínica que respalde su aplicación rutinaria. Por este motivo, aunque constituyen un campo de investigación prometedor, su relevancia práctica en la suplementación con jengibre es limitada en comparación con las formas tradicionales o con las bebidas funcionales, que representan una opción más viable para intervenciones en población humana (113).

Las bebidas funcionales enriquecidas con jengibre constituyen una de las alternativas más atractivas dentro de las formas de administración actuales. Frente a las formulaciones sólidas, las preparaciones líquidas facilitan la disolución de los compuestos fenólicos en el medio digestivo, lo que favorece su absorción intestinal y mejora la biodisponibilidad. Además, las bebidas funcionales aportan mayor aceptabilidad de consumo y una dosificación flexible, lo que contribuye a mejorar la adherencia al tratamiento (114,115).

De esta manera, se permite ajustar con precisión la cantidad de extracto incorporado, habitualmente en rangos equivalentes a 1–2 g de polvo de rizoma al día, administrados de manera continuada en periodos de entre 4 y 12 semanas (116). En distintos ensayos clínicos, estas dosis han mostrado efectos beneficiosos tanto en la modulación de biomarcadores inflamatorios y oxidativos como en la

mejora del bienestar general de los participantes (107,116,117). No obstante, persisten desafíos relacionados con la estandarización de la dosis incorporada y la estabilidad durante el almacenamiento, dado que los gingeroles pueden degradarse o transformarse en shogaoles en condiciones de calor o acidez, modificando el perfil de actividad bioactiva (109).

La evidencia disponible indica que las bebidas funcionales constituyen una forma de administración más adecuada para maximizar la biodisponibilidad de los compuestos del jengibre y evaluar sus efectos sobre parámetros inflamación y estrés oxidativo en humanos. Esta combinación de viabilidad tecnológica, estabilidad relativa y eficacia documentada en distintos contextos justifica su creciente interés en la investigación actual (107,115,116).

II – JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

Según la OMS, la salud se define como “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad o dolencia”. Mantener dicho equilibrio implica adoptar hábitos de vida saludables que incluyan una alimentación equilibrada, la práctica de actividad física regular y la gestión adecuada del estrés. Sin embargo, la realidad actual muestra un patrón muy distinto: el ritmo acelerado de vida, el consumo frecuente de productos ultraprocesados, el descanso insuficiente y el sedentarismo han contribuido a un aumento progresivo de alteraciones metabólicas que, de forma silenciosa, comprometen la salud a largo plazo.

Esta delgada frontera entre la salud y la enfermedad se manifiesta en estados intermedios caracterizados por un desequilibrio fisiológico que, si no se corrige, puede derivar en patologías crónicas de difícil reversión. Entre los mecanismos más implicados se encuentran la inflamación crónica de bajo grado, el estrés oxidativo y el daño endotelial, tres procesos interrelacionados que afectan a la función vascular, al metabolismo energético y al equilibrio inmunológico. Su presencia, incluso en personas sin enfermedad diagnosticada, constituye una señal temprana de disfunción metabólica y un importante marcador de riesgo para enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

A pesar del gran avance en el conocimiento médico y farmacológico, la prevención sigue siendo el pilar fundamental para preservar la salud. En este sentido, la alimentación desempeña un papel decisivo, no solo como fuente de energía y nutrientes, sino como herramienta moduladora de los procesos fisiológicos implicados en el mantenimiento del bienestar. Cada vez más investigaciones respaldan el valor de los compuestos bioactivos presentes en frutas, verduras, especias y plantas medicinales, capaces de ejercer efectos protectores frente a la inflamación y el daño oxidativo.

No obstante, gran parte de la población no alcanza las recomendaciones diarias de consumo de alimentos vegetales establecidas por los organismos de salud pública, lo que limita la ingesta de estos compuestos beneficiosos. En respuesta a esta situación, ha surgido un creciente interés por el desarrollo de

alimentos funcionales y nutraceuticos que faciliten su incorporación a la dieta de una forma práctica, segura y con evidencia científica.

En este contexto, el jengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) se presenta como una de las matrices naturales de mayor interés. Su valor actual radica en la presencia de compuestos fenólicos (principalmente gingeroles y shogaols) con demostradas propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y vasoprotectoras. Sin embargo, la mayoría de los estudios disponibles se han centrado en modelos animales o *in vitro*, mientras que la evidencia clínica en humanos continúa siendo limitada y, en ocasiones, contradictoria.

Por otro lado, los efectos beneficiosos del jengibre pueden verse condicionados por su baja biodisponibilidad, derivada de su escasa solubilidad y del rápido metabolismo de sus compuestos activos. Este hecho ha impulsado la búsqueda de nuevas estrategias de formulación que optimicen su absorción y eficacia. Entre ellas, las bebidas funcionales destacan por su alta aceptación, facilidad de consumo y potencial para mejorar la disponibilidad intestinal de los compuestos bioactivos, representando una alternativa prometedora frente a las formulaciones sólidas tradicionales.

La presente tesis doctoral surge, por tanto, de la necesidad de evaluar de manera integral el efecto del jengibre sobre los ejes fisiopatológicos clave del riesgo cardiometabólico, mediante un enfoque que combine la caracterización fitoquímica, la evaluación funcional *in vitro* y la validación clínica. Con este fin, se desarrolló y caracterizó una bebida funcional elaborada a base de extracto estandarizado de jengibre, cuya eficacia se comparó con formulaciones sólidas y sus placebos en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado y con diseño paralelo, llevado a cabo en adultos con exceso de tejido adiposo, considerados un modelo de riesgo metabólico y vascular.

Esta tesis doctoral pretende aportar evidencia científica sólida sobre la capacidad del jengibre para modular biomarcadores de inflamación crónica de bajo grado, estrés oxidativo y daño endotelial, contribuyendo así al conocimiento sobre su potencial como alimento funcional y su aplicación práctica en la prevención de enfermedades crónicas relacionadas con el estilo de vida.

En definitiva, esta tesis se justifica por la necesidad de promover estrategias nutricionales innovadoras que ayuden a prevenir la progresión del daño

metabólico en estadios tempranos, mediante la integración de compuestos bioactivos en formulaciones accesibles, seguras y basadas en evidencia clínica. La bebida funcional desarrollada en este estudio aspira a representar un avance en el campo de la alimentación preventiva y personalizada, uniendo ciencia, innovación y salud pública.

III – OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar el efecto del consumo diario de una bebida funcional a base de extracto de *Zingiber officinale* (jengibre) durante 60 días, frente a otras formulaciones sólidas y sus respectivos placebos, sobre biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial en adultos con exceso de tejido adiposo.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Caracterizar la composición cualitativa y cuantitativa de compuestos fenólicos del extracto seco de jengibre, sus formulaciones en cápsulas y bebida funcional.
- Evaluar la capacidad antioxidante *in vitro* del extracto seco de jengibre, de sus formulaciones en cápsulas y de la bebida funcional, mediante dos métodos complementarios: DPPH y ORAC.
- Determinar la bioaccesibilidad gastrointestinal de los principales compuestos bioactivos del jengibre en matrices sólidas y líquidas.
- Diseñar y llevar a cabo un ensayo clínico para analizar el efecto del extracto de jengibre administrado en forma líquida (bebida funcional) o sólida (cápsulas), sobre marcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial en personas con exceso de adiposidad.
- Cuantificar los niveles urinarios de 8-isoprostanos (8-iso-PGF₂α) en los participantes del ensayo clínico, antes y después de la intervención, como biomarcador no invasivo de peroxidación lipídica y estrés oxidativo sistémico.
- Determinar las concentraciones de calprotectina en muestras fecales obtenidas de los participantes antes y después del periodo de intervención, como marcador indirecto de inflamación intestinal.

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV -MATERIAL Y MÉTODO

4.1. MATERIAL VEGETAL Y FORMULACIONES EMPLEADAS

El extracto de raíz de *Zingiber officinale* Roscoe utilizado en el presente estudio fue suministrado por la empresa Martínez Nieto S.A. (MARNYS, Murcia, España). Este extracto seco se obtuvo mediante un proceso de extracción hidroalcohólica (etanol/agua) a partir de rizomas de jengibre cultivados en India, los cuales fueron sometidos previamente a controles de identidad botánica, clasificación cualitativa y condiciones de conservación. La materia prima fue estandarizada a un contenido mínimo del 6 % en gingeroles totales (principalmente 6-, 8-, 10-gingerol y 6-shogaol), con maltodextrina como excipiente en una proporción inferior al 8 %. De acuerdo con las especificaciones técnicas del fabricante, 1000 mg de este extracto seco equivalen aproximadamente a entre 10 y 25 g de rizoma fresco, en función de la concentración natural de gingeroles en la materia prima. El producto final fue caracterizado conforme a especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas proporcionadas por el fabricante, lo que garantizó su calidad y estabilidad.

A partir de este extracto se desarrollaron cinco formulaciones diferentes, utilizadas en las distintas fases experimentales del estudio:

- **Extracto puro:** jengibre en forma de polvo seco, sin excipientes añadidos, almacenado en condiciones controladas de humedad y temperatura, utilizado como patrón de referencia en los análisis químicos y ensayos funcionales.
- **Formulaciones en cápsulas:** se elaboraron tres presentaciones de cápsulas de gelatina dura, que contenían 20 mg, 40 mg y 80 mg de extracto seco, correspondientes aproximadamente a 500 mg, 1000 mg y 2000 mg de rizoma fresco, respectivamente. Estas cápsulas incluían como excipientes celulosa microcristalina y estearato de magnesio, y fueron utilizadas en los estudios de caracterización química y capacidad antioxidante.
- **Formulaciones líquidas (bebidas funcionales):** se diseñaron dos variantes líquidas con idéntica composición base, diferenciadas únicamente por la presencia de edulcorante. Ambas contenían 300 mL de agua purificada, glicerina vegetal, concentrado de jugo de naranja en polvo, 1000 mg de extracto seco de jengibre, sorbato potásico (600 mg) como conservante y aroma natural de

naranja. A efectos de identificación en la evaluación sensorial y en los análisis posteriores, las bebidas fueron codificadas como:

- **Bebida 1:** sin edulcorante.
- **Bebida 2:** con la adición de sucralosa (72 mg) como edulcorante no calórico.

Todas las formulaciones fueron almacenadas en condiciones de conservación controladas (4 °C, protegidas de la luz y la humedad) hasta su utilización experimental.

4.1.1. Evaluación sensorial y selección de la bebida funcional definitiva

Con el objetivo de determinar la aceptabilidad organoléptica de las dos formulaciones líquidas descritas (*Bebida 1* y *Bebida 2*), se llevó a cabo un análisis sensorial mediante un estudio de consumidores. La cata se realizó bajo condiciones controladas de presentación y temperatura. Para evitar sesgos, las muestras fueron codificadas de forma ciega y aleatoria durante la sesión (*Muestra A* y *Muestra B*), de manera que los participantes desconocían el contenido específico de edulcorante de cada bebida.

El panel estuvo compuesto por voluntarios no entrenados que evaluaron ambas bebidas utilizando una escala hedónica de cinco puntos para los siguientes atributos: aspecto, olor, textura, sabor, color y aceptación global. Asimismo, se recogieron datos complementarios sobre frecuencia de consumo de productos con jengibre, y atributos preferidos. Las valoraciones se realizaron a través de un cuestionario estructurado diseñado específicamente para este estudio (Anexo 1).

4.2. ANÁLISIS QUÍMICOS Y FUNCIONALES

4.2.1. Caracterización fitoquímica mediante HPLC-DAD

La identificación y cuantificación de compuestos fenólicos en las distintas formulaciones de *Z. officinale* (extracto puro, cápsulas y formulación líquida [bebida funcional]) se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a un detector de diodos (HPLC-DAD). El sistema empleado fue un Agilent 1200 Series (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.), compuesto por bomba

binaria (G1312B), inyector automático (G1329B), horno de columna (G1316B), desgasificador (G1322A) y software ChemStation para adquisición y análisis de datos.

La separación cromatográfica se llevó a cabo en una columna Eclipse Plus C18 (4,6 × 100 mm; 5 µm) (Agilent Technologies), mantenida a 30 °C. Se utilizó un sistema de elución isocrático, con una fase móvil compuesta por acetonitrilo (≥99 %) y agua acidulada con ácido trifluoroacético al 0,1 % (99:1, v/v), a un flujo constante de 1,0 mL/min, durante 17 minutos. El volumen de inyección fue de 10 µL, y la detección se realizó a 280 nm (118).

Los estándares de referencia empleados fueron 6-gingerol (CAS: 23513-14-6), 8-gingerol (CAS: 23513-08-8), 10-gingerol (CAS: 23513-15-7) y 6-shogaol (CAS: 555-66-8), todos con una pureza ≥99 % (Sigma-Aldrich, Madrid, España). Se prepararon soluciones madre a 1,0 mg/mL en metanol (CAS: 67-56-1), a partir de las cuales se realizaron diluciones seriadas entre 1 y 50 mg/L para la construcción de las curvas de calibrado. Se obtuvo una buena linealidad para todos los compuestos ($R^2 > 0,99$). Las soluciones estándar se conservaron en viales ámbar a -20 °C hasta su uso.

En cuanto a los disolventes y reactivos empleados para el análisis, se utilizaron: acetonitrilo (≥99%, CAS: 75-05-8), metanol (98%, CAS: 67-56-1) y ácido trifluoroacético ≥99%, CAS: 76-05-1), todos ellos adquiridos a Avantor Performance Materials (Gliwice, Polonia), así como agua de calidad HPLC. Todos los reactivos fueron de grado analítico o superior. Las soluciones fueron filtradas mediante membranas de nailon de 0,45 µm.

Para la preparación de muestras sólidas (extracto puro y cápsulas de 20, 40, y 80 mg de extracto seco de jengibre), se pesaron 0,1 g de muestra y se disolvieron en 10 mL de metanol en matraces aforados. Las disoluciones fueron sometidas a ultrasonido durante 30–40 minutos a 40 °C (baño ultrasónico Ultrasons H-D, P. Selecta, Barcelona, España). Posteriormente, se ajustó el volumen a 100 mL con fase móvil, y las muestras fueron filtradas antes del análisis.

En el caso de la formulación líquida, se realizó una dilución 1:2 en metanol, seguida de un proceso de ultrasonificación en las mismas condiciones descritas. La mezcla fue centrifugada a 4000 rpm durante 10 minutos (centrífuga refrigerada Digicen 21 R, Orto Alresa, Madrid, España), y el sobrenadante se filtró y almacenó en viales ámbar hasta su inyección.

La identificación de los compuestos se realizó comparando los tiempos de retención y los espectros UV-Vis (Ultravioleta-Visible) con los estándares de referencia. La cuantificación se efectuó por interpolación en las curvas de calibrado. Los resultados se expresaron como miligramos por cápsula (mg/cap), miligramos por 300 mL de bebida (mg/300 mL), y como equivalentes en miligramos por gramo de rizoma seco (mg/g rizoma), y se presentan como media $\pm$ desviación estándar (DE) de tres determinaciones independientes realizadas por triplicado.

4.2.2. Evaluación capacidad antioxidante *in vitro*

La evaluación de la capacidad antioxidante de las formulaciones de *Z. officinale*, (extracto puro, cápsulas de 20, 40 y 80 mg, y formulación líquida [bebida funcional]) se llevó a cabo mediante dos ensayos *in vitro* complementarios: el ensayo del radical libre DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo) y el ensayo ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity). Ambos métodos se basan en mecanismos diferentes de neutralización de especies reactivas: el ensayo DPPH evalúa la capacidad de donación de electrones (mecanismo SET), mientras que el ORAC estima la capacidad de transferencia de átomos de hidrógeno (mecanismo HAT). De este modo, la combinación de ambos permite caracterizar de forma más completa la actividad antioxidante total de las muestras analizadas.

En ambos ensayos se utilizó Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico; CAS: 53188-07-1) como patrón antioxidante, un derivado soluble de la vitamina E. Los resultados se expresaron en micromoles equivalentes de Trolox ($\mu\text{mol TE}$), normalizados por unidad de consumo: por cápsula (mg de extracto/cápsula), por 0,3 g de extracto puro o por 300 mL de bebida funcional. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado, y los valores obtenidos se presentan como media $\pm$ DE.

4.2.2.1. Determinación de la actividad antioxidante mediante el ensayo DPPH

Fundamento

El método DPPH es uno de los ensayos más ampliamente utilizados para evaluar la capacidad antioxidante de extractos naturales, compuestos puros y formulaciones alimentarias o farmacéuticas. Su fundamento se basa en la capacidad de los antioxidantes para donar un átomo de hidrógeno al radical libre

DPPH•, que en su forma original presenta un color púrpura intenso y un pico máximo de absorbancia en torno a los 515–517 nm. Cuando el radical es reducido por un compuesto antioxidante, su color se atenúa progresivamente hasta adquirir una tonalidad amarilla pálida, lo que se traduce en una disminución medible de la absorbancia. Este cambio puede monitorizarse espectrofotométricamente, permitiendo cuantificar la actividad captadora de radicales libres de la muestra analizada (119–121).

En el análisis de la capacidad antioxidante mediante el ensayo de radical libre DPPH, se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito por Arranz et al. (122) y Baliyan et al. (123), con modificaciones metodológicas adaptadas al estudio previo de Brand-Williams et al. (119)

Preparación de las muestras

Se pesaron 500 mg de cada muestra (extracto puro, cápsulas y formulación líquida) y se disolvieron en 5 mL de tres disolventes con diferente polaridad: metanol ($\geq 98\%$, CAS: 67-56-1), mezcla metanol/agua (50:50, v/v) y agua ultrapura. Las disoluciones fueron introducidas en tubos Falcon, protegidas de la luz con papel de aluminio, y sometidas a agitación por inversión durante 10 minutos. A continuación, se aplicó un tratamiento por ultrasonido durante 30–40 minutos a 40 °C utilizando un baño ultrasónico (Ultrasons H-D, P. Selecta, Barcelona, España). Tras el proceso de extracción, las muestras fueron centrifugadas a 4000 rpm durante 15 minutos en una centrífuga refrigerada (Digicen 21 R, Orto Alresa, Madrid, España). El sobrenadante fue filtrado mediante membranas de nailon de 0,45 μm y utilizado directamente para el análisis.

Desarrollo del ensayo DPPH

El ensayo espectrofotométrico se realizó bajo condiciones de oscuridad, para evitar la degradación del radical libre DPPH•, utilizando un espectrofotómetro UV-Vis (UV-1700, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japón). La solución madre de DPPH (1,14 mM) se preparó disolviendo 0,036 g del compuesto (CAS: 1898-66-4) en 80 mL de metanol (CAS: 67-56-1), y se almacenó en frasco ámbar a 4 °C hasta su utilización. La disolución es estable en estas condiciones durante 3 días.

En cada ensayo se introdujeron 900 μL de metanol como blanco y 100 μL de la solución de DPPH en una cubeta de 1,5 mL. Se midió la absorbancia inicial (A_0), asegurando un valor próximo a 1.100. Posteriormente, se añadieron 20 μL del

extracto correspondiente, y se registraron lecturas de absorbancia a 517 nm a intervalos de un minuto durante un periodo de 60 minutos. La absorbancia final (A_1), correspondiente al equilibrio de la reacción, se utilizó para calcular el porcentaje de inhibición del radical DPPH según la fórmula descrita por Yen y Duh (124), y utilizada posteriormente por Sirivibulkovit et al. (125). La reducción del radical DPPH• por acción de compuestos antioxidantes produce una pérdida progresiva de coloración, pasando de púrpura intenso a amarillo pálido, fenómeno que constituye la base visual y espectrofotométrica del ensayo (figura 9)

$$\% \text{ DPPH Inhibition} = \frac{(A_0 - A_1)}{A_0} \times 100 \quad (1)$$

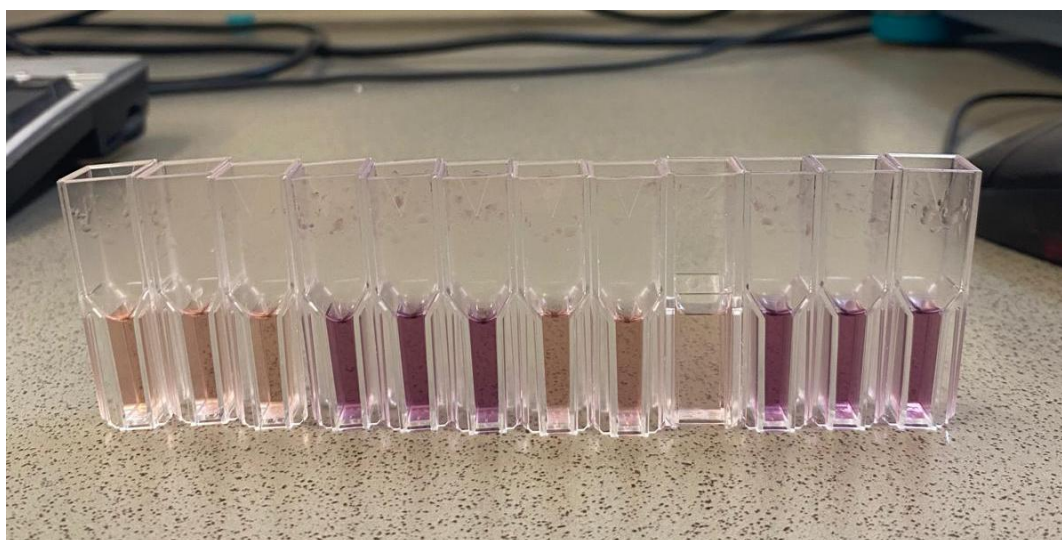


Figura 9. Aspecto visual de las cubetas tras 60 minutos de reacción con DPPH a 517 nm, mostrando distintas intensidades de decoloración en función de la capacidad antioxidante de las muestras.

Curva de calibrado y expresión de resultados

La curva de calibrado se construyó con disoluciones estándar de Trolox (CAS: 53188-07-1) preparadas en metanol en un rango de concentraciones comprendido entre 0,6 y 3,0 mM. Las soluciones fueron procesadas en paralelo con las muestras bajo las mismas condiciones analíticas. La ecuación de regresión obtenida mostró una excelente linealidad ($R^2 > 0,99$):

$$y = 36.437x + 7.0584 \quad (2)$$

donde x representa la concentración de Trolox (mM) y y el porcentaje de inhibición del radical DPPH.

Los resultados finales se expresaron como $\mu\text{mol TE}$ por unidad de consumo: por cápsula, por 0,3 g de extracto puro o por 300 mL de bebida funcional. Todas las determinaciones se realizaron por triplicado, y los valores se presentan como media $\pm$ DE.

4.2.2.2. *Determinación de la capacidad antioxidante mediante el ensayo ORAC*

Fundamento

El método ORAC constituye una de las técnicas más empleadas para la evaluación de la capacidad antioxidante de muestras alimentarias y nutracéuticas, al combinar en un único valor la velocidad y la duración de la acción antioxidante, proporcionando una estimación más completa de la eficacia protectora frente al daño oxidativo (126).

El principio del método se basa en la oxidación progresiva de la fluoresceína (CAS: 518-47-8), una sonda fluorescente, inducida por $\text{ROO}\bullet$, generados a partir del compuesto AAPH (2,2'-azobis(2-metilpropionamida) dihidrocloruro, CAS: 2997-92-4) en medio acuoso y a temperatura fisiológica (37°C). La pérdida de fluorescencia que se produce durante la reacción es monitorizada a lo largo del tiempo. En presencia de compuestos antioxidantes, la oxidación de la fluoresceína se retrasa, dando lugar a una curva de fluorescencia más prolongada. La capacidad antioxidante se expresa como el área de protección neta bajo la curva (AUC) en comparación con un control blanco (127,128).

Entre las principales ventajas del método ORAC destaca su sensibilidad hacia compuestos hidrosolubles como los polifenoles presentes en el jengibre, así como su adecuación para simular condiciones fisiológicas, al desarrollarse en un medio acuoso tamponado a pH 7,4 y a temperatura corporal (37°C). Además, ha sido ampliamente validado por estudios comparativos con otros métodos como DPPH, demostrando una alta correlación con la bioactividad antioxidante in vivo.

Preparación de muestras y reactivos

La preparación de la muestra se realizó siguiendo el protocolo descrito por Ou et al. (129) y Rodríguez-Bonilla et al. (130). Se pesaron 0,3 g de cada muestra (extracto puro, cápsulas y formulación líquida) y se disolvieron en 50 mL de agua destilada. Las soluciones se homogeneizaron mediante vortex (Vortex-Genie 2, Scientific Industries, Bohemia, NY, EE. UU.) y fueron sometidas a ultrasonido a 45 °C durante 90 minutos en un baño ultrasónico (Ultrasons H-D, P. Selecta, Barcelona, España). Posteriormente, se centrifugaron a 4000 rpm durante 15 minutos en una centrífuga refrigerada (Digicen 21 R, Orto Alresa, Madrid, España). El sobrenadante fue recogido cuidadosamente con pipeta de Pasteur, filtrado a través de membranas de nailon de 0,45 µm y diluido en agua destilada según fuera necesario para garantizar que la fluorescencia registrada se mantuviera dentro del rango lineal del ensayo.

Los reactivos empleados fueron de grado analítico o superior. La fluoresceína (CAS: 518-47-8), el tampón de fosfato disódico (Na_2HPO_4 , ≥99 %, CAS: 7558-79-4) y el hidróxido sódico (NaOH , ≥95 %, CAS: 1310-73-2) fueron adquiridos de PanReac AppliChem (ITW Reagents, Barcelona, España). Las soluciones de fluoresceína se prepararon a una concentración final de 4 µM en tampón fosfato dipotásico 75 mM (pH 7,4), y se utilizaron el mismo día. La solución de AAPH (127 mM) se preparó en tampón fosfato justo antes del análisis. Las soluciones patrón de Trolox (CAS: 53188-07-1) se prepararon en un rango de concentraciones de 6,25 a 31,25 µM.

Medidas analíticas

El ensayo ORAC se realizó siguiendo la metodología descrita por Dávalos et al. (127), con modificaciones. El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos de poliestireno con paredes negras y fondo transparente (Nalge Nunc International, Rochester, NY, EE. UU.), utilizando un lector de microplacas Synergy HT (Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT, EE. UU.) controlado mediante el software Gen5. La fluorescencia se registró a través del fondo claro de la placa, empleando una longitud de excitación de 485/20 nm y un filtro de emisión de 535/20 nm.

Cada pocillo contenía un volumen final de 200 µL, compuesto por: 100 µL de solución de fluoresceína (4 µM), 20 µL de muestra diluida o blanco (agua

destilada), 50 µL de tampón fosfato (75 mM, pH 7,4) y 30 µL de AAPH (127 mM). Las placas se incubaron durante 30 minutos a 37 °C en oscuridad para estabilizar la fluoresceína, y seguidamente se añadió el AAPH con pipeta multicanal para iniciar la reacción. La fluorescencia se registró a intervalos regulares durante 120 minutos, con agitación automática previa a cada lectura. Para evitar artefactos térmicos, solo se emplearon los 60 pocillos centrales, rellenando los bordes exteriores con 200 µL de agua destilada.

Cuantificación y expresión de resultados

La capacidad antioxidante se cuantificó mediante la integración del área bajo la curva (AUC) de fluorescencia a lo largo del tiempo. La comparación con los valores obtenidos para las soluciones patrón de Trolox permitió expresar los resultados en función de una curva de calibrado construida por regresión lineal. La ecuación de calibrado obtenida fue:

$$y = 0.1713x + 1.4738 \quad (3)$$

donde x corresponde a la concentración de Trolox (µM), e y al AUC corregido. Los resultados se expresaron como µmol T por unidad de consumo: por cápsula (0,3 g), por 0,3 g de extracto seco o por 300 mL de bebida funcional. Cada muestra fue analizada en triplicado y los resultados se expresan como media ± DE.

4.2.3. Evaluación de la bioaccesibilidad mediante digestión *in vitro*

Fundamento

La bioaccesibilidad hace referencia a la fracción de un compuesto bioactivo que se libera de la matriz alimentaria durante la digestión gastrointestinal y queda disponible para su absorción en el intestino delgado. Para su evaluación, se aplicó un modelo de digestión *in vitro* estático secuencial, basado en las directrices del consorcio INFOGEST (131), y adaptado según el protocolo descrito por Moreno-Ortega et al. (132). Esta metodología simula de forma reproducible las condiciones fisiológicas del tracto digestivo humano (pH, temperatura, actividad enzimática, tiempos de residencia) mediante una secuencia controlada de fases oral, gástrica e intestinal.

El modelo de digestión gastrointestinal in vitro ha sido ampliamente empleado en estudios de alimentos funcionales que permiten evaluar la liberación y estabilidad de compuestos bioactivos a lo largo del proceso digestivo simulado (133–135).

Formulaciones evaluadas

El estudio de bioaccesibilidad se realizó exclusivamente sobre dos muestras seleccionadas con el fin de comparar la diferencia entre una matriz sólida y una formulación líquida: el extracto puro de raíz de jengibre (forma seca) y la bebida funcional desarrollada en base a dicho extracto. Las cápsulas no fueron incluidas en esta fase del análisis.

Preparación de muestras y reactivos

Para cada ensayo se pesaron 5 g de extracto puro o se midieron 5 mL de la formulación líquida (bebida funcional). Las muestras se procesaron individualmente en vasos de precipitados de 250 mL, sometidos a agitación constante y temperatura controlada (37 °C).

Los reactivos empleados fueron de grado analítico o superior. Las enzimas digestivas utilizadas fueron α -amilasa (≥ 95 %, CAS: 9000-90-2), pepsina, pancreatina (≥ 95 %, CAS: 8049-47-6) y sales biliares bovinas (≥ 90 %, CAS: 8008-63-7), todas adquiridas a Sigma-Aldrich (Madrid, España). Además, se utilizaron compuestos inorgánicos esenciales para simular el entorno fisiológico digestivo: $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (CAS: 10035-04-8), $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (CAS: 7791-18-6), KH_2PO_4 (CAS: 7778-77-0), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (CAS: 506-87-6), NaHCO_3 (CAS: 144-55-8), NaCl (CAS: 7647-14-5), HCl (CAS: 7647-01-0) y NaOH (CAS: 1310-73-2), todos ellos adquiridos de PanReac AppliChem (Barcelona, España).

Preparación de los fluidos digestivos simulados

Los fluidos digestivos simulados fueron preparados ajustando sus condiciones fisicoquímicas y de pH para replicar el entorno gastrointestinal humano. Las formulaciones se elaboraron como sigue:

- **Fluido Gástrico Simulado (SGF):** se preparó disolviendo 33,10 g de concentrado FaSSGF (Fluido Gástrico Simulado en estado de ayuno) en 865,7 g de agua purificada, junto con 0,054 g de 3F Powder. El FaSSGF contiene 0,08 mM de sales biliares (taurocolato sódico) y 0,02 mM de fosfolípidos (lecitina), con un pH final ajustado a 1,6.

- **Fluido Intestinal Simulado (SIF):** se obtuvo mezclando 33,32 g de concentrado FaSSIF (Fluido Intestinal Simulado en estado de ayuno) con 768,9 g de agua destilada y 1,79 g de 3F Powder. Este fluido contiene 3,0 mM de taurocolato sódico y 0,75 mM de lecitina, con un pH final ajustado a 6,5.
- **3F Powder TM:** empleado en ambas soluciones contiene inicialmente 15,1 mM de sales biliares y 3,69 mM de fosfolípidos antes de su dilución.
- **Fluido Salival Simulado (SSF):** se preparó disolviendo 0,313 mL de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0,15 M, 9,438 mL de KCl 0,5 M, 2,313 mL de KH_2PO_4 0,5 M, 0,038 mL de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 0,5 M y 4,250 mL de NaHCO_3 1 M, completando hasta 250 mL con agua purificada.

Los fluidos se prepararon de forma fresca antes de cada experimento y se mantuvieron a 37 °C bajo agitación continua (100 rpm) para simular las condiciones fisiológicas del tracto digestivo humano.

Procedimiento de digestión *in vitro*

La digestión se realizó en tres fases secuenciales:

- **Fase oral:** se añadieron 14 mL de SSF, 250 μL de α -amilasa (1,3 mg/mL), 0,1 mL de CaCl_2 0,3 M y 5,65 mL de agua destilada a la muestra. Se incubó 30 minutos a 37 °C con agitación magnética (250 rpm).
- **Fase gástrica:** se incorporaron 15 mL de SGF, 1,19 mL de pepsina (100 mg/mL en HCl 0,1 M), 0,01 mL de CaCl_2 0,3 M y 3,8 mL de agua destilada. El pH se ajustó a 3,0 y se incubó durante 120 minutos a 37 °C (400 rpm).
- **Fase intestinal:** se añadieron 22 mL de SIF, 10 mL de pancreatina (8 mg/mL en FaSSIF), 5 mL de sales biliares (25 mg/mL en FaSSIF), 0,08 mL de CaCl_2 0,3 M y 9,92 mL de agua. El pH se ajustó a 7,0 y se incubó 120 minutos a 37 °C (400 rpm).

Al finalizar, las muestras fueron centrifugadas a 4000 rpm durante 15 minutos (Digicen 21 R, Orto Alresa, Madrid, España), y el sobrenadante — representando la fracción bioaccesible — fue recogido y almacenado a -20 °C hasta su análisis por HPLC-DAD.

Cálculo de la fracción bioaccesible

La bioaccesibilidad de los compuestos bioactivos del jengibre se calculó utilizando la siguiente ecuación (132,136):

$$\text{Bioaccessibilidad (\%)} = \frac{C_f}{C_i} \times 100 \quad (3)$$

donde C_f representa la concentración del compuesto bioactivo en la fracción soluble postdigestiva, y C_i la concentración inicial antes de la digestión. Todos los análisis se realizaron por triplicado, y los resultados se expresaron como media $\pm$ DE.

4.3. DISEÑO DEL ESTUDIO CLÍNICO

El presente trabajo incluye un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo, estratificado por sexo y de carácter unicéntrico, diseñado y ejecutado para evaluar el efecto del consumo diario de jengibre, en forma líquida o sólida, sobre parámetros relacionados con inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial en adultos con exceso de adiposidad, seleccionados como modelo de riesgo cardiometabólico. El estudio fue desarrollado en la Facultad de Farmacia y Nutrición de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), contempló una duración de 60 días de intervención y la asignación aleatoria de los sujetos a uno de los cuatro grupos experimentales. La distribución se realizó siguiendo un esquema de asignación 2:1 entre producto activo y placebo dentro de cada forma farmacéutica, estableciéndose así dos grupos correspondientes a la formulación líquida y dos a la formulación sólida.

4.3.1. Fases previas a la intervención

El protocolo del ensayo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la UCAM, con fecha de 23 de febrero de 2024 y bajo el código: CE022406, conforme a los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki y a las directrices de Buenas Prácticas Clínicas. El documento de aprobación se encuentra adjunto en el Anexo 2. Por otro lado, todos los participantes firmaron un consentimiento informado, que fue conservado por el equipo investigador y se presenta también como Anexo 3 en esta tesis doctoral. Asimismo, a todos los participantes se les entregó un documento de información para sujetos sometidos a estudio (Hoja informativa) Anexo 4.

El reclutamiento de los participantes se llevó a cabo mediante una campaña de difusión en el entorno universitario a través de correo electrónico institucional, contacto con voluntarios de estudios previos y divulgación en redes sociales. Esta fase se desarrolló durante el mes previo al inicio de la intervención.

Dado el carácter voluntario del estudio, los participantes fueron informados de que podían abandonarlo en cualquier momento sin repercusión alguna. De igual modo, el equipo investigador se reservó el derecho de retirar del estudio a cualquier sujeto que no cumpliera con los requisitos establecidos o en quien se observara algún evento adverso, incumplimiento del protocolo o imposibilidad de seguimiento.

4.3.1.1. *Fase de selección: criterios de inclusión y exclusión*

Los sujetos que mostraron interés en participar fueron sometidos a una fase de selección exhaustiva, que incluyó cuestionarios de salud, formulario digital y validación de criterios mediante contacto telefónico. Solo aquellos que cumplieran con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión fueron considerados aptos para la aleatorización. Se seleccionó población con IMC > 27,5 como modelo de riesgo cardiometabólico, dada su mayor probabilidad de presentar inflamación de bajo grado, estrés oxidativo y daño endotelial, ejes fisiopatológicos objetivo de la intervención.

Criterios de inclusión:

- Sujetos de ambos sexos.
- Edad comprendida entre 21 y 65 años.
- Índice de Masa Corporal (IMC) > 27,5.
- No padecer enfermedad crónica.
- No recibir tratamiento farmacológico ni suplementación dietética.
- Capacidad de comprensión y compromiso con los requisitos del estudio.

Criterios de exclusión

- Patologías agudas o crónicas no contempladas en los criterios de inclusión.
- Tratamiento farmacológico crónico o complementación dietética activa.

- Cirugía mayor en los tres meses previos.
- Fumadores activos o exfumadores recientes (menos de seis meses).
- Alergias alimentarias o trastornos de la conducta alimentaria.
- Participación simultánea en otros estudios clínicos.
- Embarazo o lactancia.
- Seguir una dieta para pérdida de peso.
- Valoración negativa por parte del investigador principal sobre la idoneidad del sujeto.

4.3.1.2. *Tamaño muestral y aleatorización*

Con el objetivo de obtener una muestra representativa de 75 sujetos, y teniendo en cuenta el 20% de abandono que suele presentarse en los estudios de intervención, se consideró reclutar a un total de 90 sujetos previos a la aleatorización. Finalmente, se consiguió reclutar a 120 sujetos, de los cuales 72 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, firmaron el consentimiento informado y se les aleatorizó para iniciar la intervención.

La asignación aleatoria se realizó utilizando el software Epidat 3.1 por parte de un investigador externo al estudio, garantizando la ocultación de la intervención mediante codificación. De este modo, tanto los investigadores como los sujetos desconocían a qué grupo pertenecían (experimental o placebo). El diseño contempló cuatro grupos de intervención distribuidos según la forma farmacéutica y la presencia o ausencia del principio activo, siguiendo una relación 2:1 entre producto activo y placebo dentro de cada forma farmacéutica. De este modo, los participantes fueron asignados a los siguientes grupos: grupo bebida funcional con jengibre ($n = 24$), grupo bebida placebo ($n = 12$), grupo cápsulas con jengibre ($n = 24$) y grupo cápsulas placebo ($n = 12$). Los cuatro grupos experimentales fueron estratificados por sexo, edad, e IMC, con el fin de asegurar una distribución homogénea de estas variables entre los diferentes brazos del estudio.

Durante el periodo del ensayo clínico hubo una pérdida de 13 sujetos por distintos motivos: 7 en el grupo de bebida funcional con jengibre, 4 en el grupo de bebida placebo y 2 en el grupo de cápsulas placebo, sin pérdidas en el grupo de cápsulas con jengibre. En consecuencia, 59 (32 hombres y 27 mujeres) finalizaron el estudio y fueron incluidos en el análisis estadístico.

4.3.1.3. *Cegamiento*

Se trató de un estudio doble ciego, en el que tanto los participantes como los investigadores desconocían la asignación de los sujetos. Los productos en estudio fueron formulados y envasados por la empresa Martínez Nieto S.A. asegurando que cada placebo fuera indistinguible de su correspondiente producto activo dentro de la misma forma farmacéutica, tanto en apariencia como en características organolépticas y formato.

El producto fue codificado y etiquetado según los criterios de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Todo el personal implicado en la recogida de datos y en el análisis bioquímico se mantuvo cegado respecto a la asignación de los grupos.

4.3.2. **Estrategia de intervención nutricional**

La intervención nutricional tuvo una duración de 60 días, durante este periodo los sujetos consumieron diariamente el producto asignado. El seguimiento se llevó a cabo mediante dos visitas clínicas (Día 0 y Día 60), junto con contacto telefónico y vía email.

El diseño experimental contempló cuatro productos de intervención, diferenciados por su forma farmacéutica (líquida o sólida) y la presencia o ausencia del principio activo (extracto de jengibre):

- 1) Forma farmacéutica: bebida funcional y cápsulas, tanto los productos en investigación como el placebo.
- 2) Contenido y composición:
 - Bebida funcional con jengibre: 300 mL/día, conteniendo 1000 mg de extracto seco de *Z. officinale* titulado al 6 %. La bebida funcional incluía agua purificada, glicerina vegetal, concentrado de zumo de naranja en polvo, sorbato potásico y aroma natural de naranja. Se recomendó su consumo en frío, en una o varias tomas a lo largo del día.
 - Bebida placebo: idéntica composición y apariencia, pero sin el extracto activo, fue diseñada para ser indistinguible sensorial y visualmente de los productos activos, garantizando el mantenimiento del cegamiento a lo largo del estudio.

- Cápsulas con jengibre: 500 mg de extracto seco de *Z. officinale* titulado al 6 %, que equivale a 10-25g de rizoma fresco, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.
 - Cápsulas placebo: cápsulas idénticas en aspecto y peso, pero sin principio activo, manteniendo los excipientes descritos.
- 3) Vía de administración: oral
- 4) Posología:
- Bebida funcional: una dosis diaria de 300 mL, que podía consumirse de una sola vez o fraccionada a lo largo del día, preferiblemente fría o con hielo para mejorar su aceptabilidad.
 - Cápsulas: 2 cápsulas/día de 500mg cada una, debían ser consumidas preferentemente después del desayuno y de la comida.
- 5) Duración del tratamiento: 60 días consecutivos para todos los grupos.
- 6) Medicación de rescate: no se contempló ninguna medicación de rescate, dada la naturaleza inocua del producto y del diseño del estudio.
- 7) Tratamientos previos y concomitantes: cualquier tratamiento farmacológico, complementario o suplementario durante el periodo de intervención debía ser comunicado al equipo investigador, quien evaluaba la idoneidad de la continuación en el estudio.
- 8) Modificación de pautas: no se permitió la modificación del tratamiento asignado. En caso de reacciones adversas o tolerancia limitada, los participantes debían informar al equipo investigador, quien valoraba su permanencia en el ensayo.
- 9) Trazabilidad del producto: se mantuvo un archivo de seguimiento con el registro de fechas, cantidades entregadas y recogidas, así como el código de lotes de los productos administrados.

Todo el proceso fue documentado y supervisado por el equipo investigador, conforme a los principios de calidad exigidos en estudios clínicos de intervención nutricional.

4.3.2.1. *Control de adherencia y pérdida de sujetos*

El cumplimiento de la intervención se verificó mediante el recuento del producto sobrante entregado en la segunda visita y a través de contactos periódicos por vía telefónica y email con los participantes.

Este seguimiento permitió supervisar la adherencia al tratamiento, la tolerancia al producto y la aparición de posibles incidencias. Durante el ensayo clínico se registraron 13 abandonos, distribuidos entre los distintos grupos de intervención. Las causas incluyeron abandono voluntario, falta de adherencia y aparición de incidencias o efectos adversos leves que dificultaron la continuidad en el estudio. La muestra final analizada quedó constituida por 59 sujetos.

4.3.3. Fase de intervención y recogida de muestras

Finalizada la fase de selección y aleatorización, los sujetos iniciaron un periodo de intervención de 60 días, estructurado en dos visitas clínicas presenciales y un seguimiento continuo no presencial. La intervención se desarrolló en las instalaciones de la Facultad de Farmacia y Nutrición de la UCAM, en condiciones controladas y siguiendo los principios de BPC.

Durante la visita basal (Día 0), tras confirmar la participación de cada participante, se procedió a la distribución del producto asignado, acompañado de instrucciones detalladas para su administración y conservación. Asimismo, se realizaron mediciones antropométricas, determinaciones de presión arterial y frecuencia cardíaca, así como la recolección de muestras biológicas (sangre, orina y heces) en ayunas.

La visita final (Día 60) supuso la repetición de todas las evaluaciones y recolección de muestras, permitiendo comparar los parámetros clínicos y bioquímicos antes y después de la intervención. A lo largo del estudio, los investigadores mantuvieron contacto regular con los participantes mediante llamadas telefónicas y correos electrónicos, con el fin de garantizar el cumplimiento del protocolo, supervisar la tolerancia al producto y resolver posibles incidencias.

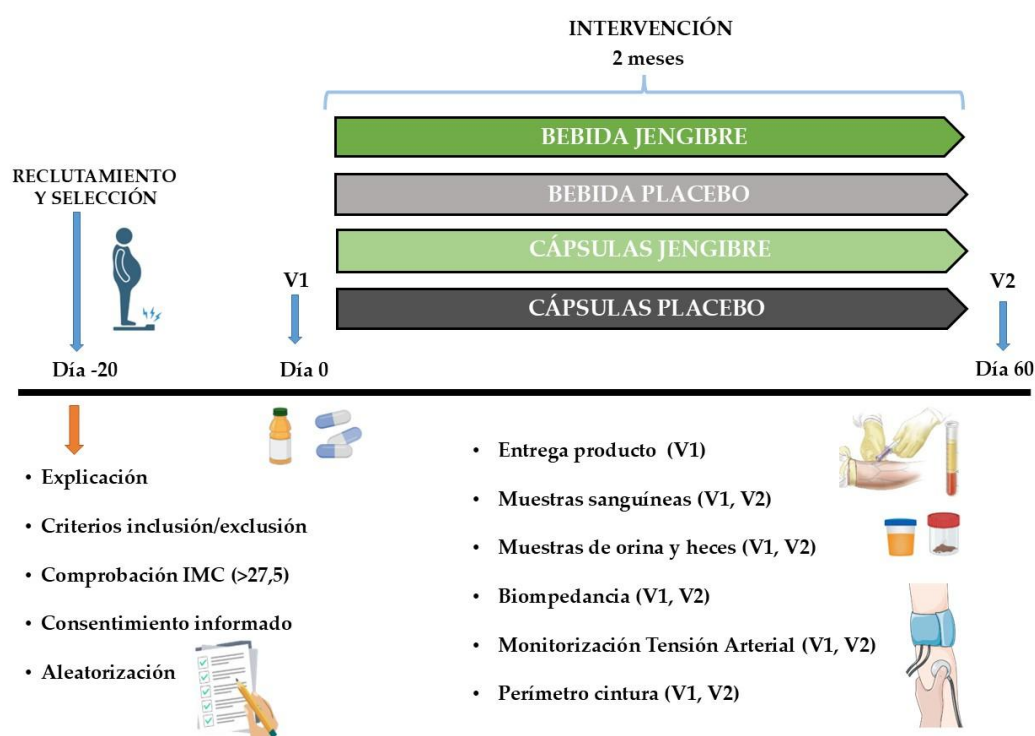


Figura 10. Representación gráfica del diseño experimental y cronograma del ensayo clínico. V significa visita.

Procesamiento y almacenamiento de muestras biológicas

Los participantes fueron citados en condiciones de ayuno de al menos 12 horas, permitiéndose únicamente la ingesta de agua hasta tres horas antes de la extracción sanguínea. Se indicó además evitar el consumo de medicamentos antiinflamatorios en las 48 horas previas a la visita. La extracción de sangre fue realizada por personal de enfermería cualificado, mediante punción venosa en la vena ante cubital, utilizando material estéril y de un solo uso.

Las muestras se recogieron en tres tubos de 5 mL con gel separador y activador de la coagulación empleados para la obtención de suero, y en un tubo de 3 mL con citrato sódico destinado a la obtención de plasma para determinaciones específicas, como marcadores de inflamación y daño endotelial. Los tubos con gel separador fueron centrifugados a 4500 rpm durante 5 minutos a 4 °C en el laboratorio de prácticas de Farmacia de la UCAM, siguiendo los procedimientos establecidos.

Las muestras fueron posteriormente transportadas bajo condiciones controladas a Laboratorios Munuera S.L. (Murcia, España), donde se llevaron a cabo los análisis bioquímicos, inmunológicos y hematológicos conforme a protocolos validados.

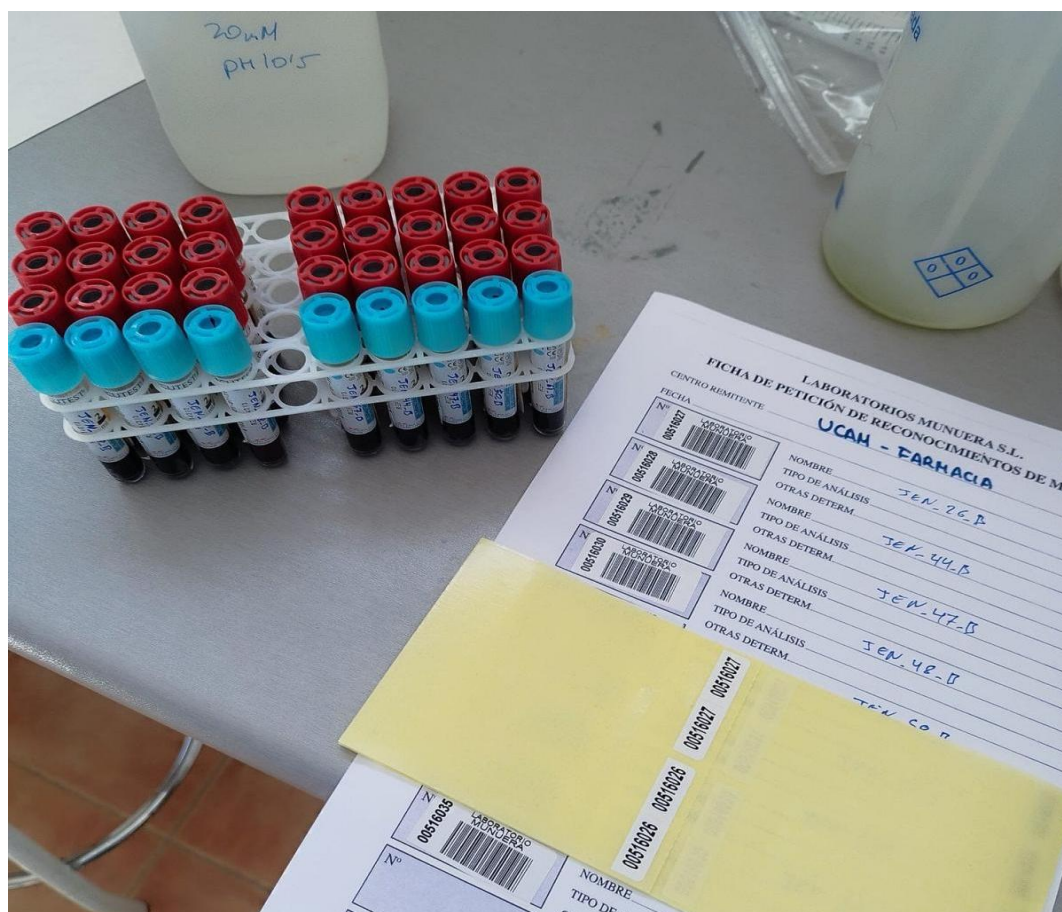


Figura 11. Procesamiento de muestras biológicas

La orina fue recogida como primera micción de la mañana del día de la visita, en condiciones estandarizadas, utilizando recipientes estériles entregados previamente por el equipo investigador. Tras su entrega, las muestras fueron homogeneizadas y alicuotadas en tubos Eppendorf de 1,5 mL, y conservadas a -80°C hasta su análisis. Las muestras de heces también se recogieron el mismo día de la visita clínica, siguiendo instrucciones específicas proporcionadas por el equipo de investigación. Los participantes utilizaron recipientes estériles suministrados con antelación, y las muestras fueron transportadas bajo condiciones controladas a Laboratorios Munuera S.L. (Murcia, España), donde se llevó a cabo el análisis de estos.

4.3.4. Variables a estudio

Este estudio clínico se diseñó con el objetivo de evaluar el efecto del consumo diario de extracto de jengibre, administrado en forma líquida o encapsulada, sobre diversos biomarcadores relacionados con la inflamación crónica de bajo grado, el estrés oxidativo, y el daño endotelial en adultos con exceso de adiposidad, considerados un modelo de riesgo cardiometabólico. Para ello, se definieron un conjunto de variables principales y secundarias, que fueron medidas en condiciones controladas y mediante técnicas bioquímicas validadas, tanto al inicio como al final de la intervención (Día 0 y Día 60), bajo supervisión del equipo investigador.

4.3.4.1. Variable principal

El objetivo fisiopatológico principal de este ensayo clínico fue analizar el efecto del consumo de extracto de *Z. officinale* sobre una serie de biomarcadores relacionados con el estado inflamatorio sistémico de bajo grado, el estrés oxidativo celular y el daño endotelial, procesos interrelacionados que contribuyen al desarrollo de múltiples enfermedades crónicas de origen metabólico y cardiovascular asociadas al exceso de adiposidad.

Biomarcadores de inflamación

- IL-6: citocina proinflamatoria central en el eje adipocito-macrófago.
- IL-1 β : marcador de inflamación crónica asociado al reclutamiento celular y respuesta inmune.

- TNF- α : mediador clave de inflamación, resistencia a la insulina y disfunción endotelial.
- PCR: reactante de fase aguda, considerado un marcador indirecto del estado inflamatorio sistémico.

Biomarcadores de estrés oxidativo

- Homocisteína: aminoácido azufrado cuyo exceso plasmático genera especies reactivas de oxígeno, altera la función endotelial y favorece la oxidación lipídica.
- Fibrinógeno: su elevación plasmática refleja tanto inflamación como activación del sistema protrombótico en un entorno oxidativo.

Biomarcadores de daño endotelial

- Índice aterogénico (LDL/HDL): indicador indirecto del equilibrio lipoproteico, útil como aproximación a la salud endotelial.
- TNF- α y homocisteína también cumplen un papel relevante en la alteración de la función endotelial, por lo que su análisis se considera integrado en este apartado.

Estos biomarcadores permiten caracterizar de manera integrada la evolución del perfil inflamatorio-oxidativo de los participantes y valorar el efecto potencial del extracto de jengibre como agente nutracéutico modulador.

Además de los biomarcadores plasmáticos descritos, y con el fin de completar la caracterización del estado oxidativo e inflamatorio sistémico, se procedió a la recolección y análisis de muestras biológicas complementarias, Isoprostanos en orina, como marcador de peroxidación lipídica in vivo, y calprotectina fecal, como indicador de inflamación intestinal. Estos resultados se describen de forma detallada en el apartado 4.4.

4.3.4.2. Variables secundarias

Como variables secundarias se establecieron marcadores clínicos y bioquímicos de función hepática, metabolismo lipídico y glucémico, así como parámetros antropométricos y hemodinámicos, con el objetivo de evaluar la seguridad del producto, su tolerabilidad, y explorar posibles efectos beneficiosos adicionales.

- Perfil lipídico: colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos (mg/dL).
- Perfil glucémico: glucosa basal en ayunas (mg/dL).
- Enzimas hepáticas: aspartato aminotransferasa (GOT/AST) y alanina aminotransferasa (GPT/ALT) (U/L) analizadas para evaluar el impacto hepático potencial de la intervención.

Variables antropométricas y hemodinámicas

Además de los biomarcadores plasmáticos, el estudio incluyó la evaluación de una serie de parámetros antropométricos y hemodinámicos con el objetivo de valorar los posibles efectos de la intervención sobre la composición corporal y la presión arterial, que son indicadores clínicos relevantes en el contexto de exceso de adiposidad y procesos inflamatorios crónicos.

La composición corporal fue determinada mediante un análisis de bioimpedancia eléctrica, para evaluar las variaciones en la composición corporal de los individuos del ensayo a lo largo del estudio. Esta técnica se basa en la diferente resistencia que presentan los tejidos corporales al paso de una corriente eléctrica de baja intensidad, lo cual permite inferir el estado nutricional e hídrico del paciente con una alta precisión. Dicha medición se llevó a cabo en condiciones de ayuno, en el comienzo del estudio (Día 0) y al finalizar el mismo (Día 60).

Para ello se utilizó un Analizador de la Composición Corporal BC-420MA TANITA, donde se debía de conocer la altura y la fecha de nacimiento del sujeto, además debían estar en posición erguida y sin calzado. Los datos que fueron analizados son el peso corporal (Kg), y el porcentaje (%) de masa magra y masa grasa. Asimismo, se tomaron medidas del perímetro de la cintura con una cinta métrica flexible, a la altura del ombligo, con el paciente en posición anatómica y al final de una espiración normal. Estas variables permitieron complementar los datos del IMC y ofrecer un perfil antropométrico más completo.

Por otro lado, la presión arterial fue medida en ambas visitas, utilizando un monitor OMRON HEM-907 de presión arterial automático y digital, tras cinco minutos de reposo con el sujeto en posición sentada y el brazo a la altura del corazón. Se realizó una medición, y si era necesario, una segunda, y se registró dicho valor. Tanto la presión sistólica como la diastólica se consideraron variables secundarias del estudio, dada su relevancia clínica como parámetros relacionados con la función cardiovascular y el estado inflamatorio sistémico.

4.3.5. Consideraciones éticas y protección de datos

El presente ensayo clínico se desarrolló conforme a los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki y las directrices de BPC, cumpliendo con la legislación nacional y europea vigente en materia de investigación con seres humanos.

Todos los datos obtenidos durante el estudio fueron tratados con el máximo nivel de confidencialidad y profesionalidad, siguiendo lo estipulado en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016. La identidad de los sujetos fue codificada de forma confidencial mediante un sistema de numeración interna, garantizando el anonimato de los participantes. Solo el personal autorizado tuvo acceso a los datos personales, en caso necesario para la verificación del cumplimiento del protocolo.

Antes de su inclusión en el estudio, todos los participantes recibieron información detallada sobre el diseño, los objetivos, procedimientos y posibles riesgos del ensayo mediante la hoja de información del estudio al participante. Posteriormente, firmaron el Documento de Consentimiento Informado adjunto en el que declaraban su participación libre y voluntaria, conforme a los requerimientos del Comité de Ética de la UCAM (Anexos 2 y 3). Se conservó una copia firmada de cada consentimiento, mientras que los participantes recibieron un duplicado junto con los datos de contacto del equipo investigador.

4.4. BIOMARCADORES ADICIONALES DETERMINADOS EN MUESTRAS BIOLÓGICAS HUMANAS

Además de los biomarcadores plasmáticos relacionados con inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial, se incluyeron en el presente estudio otros biomarcadores secundarios determinados en matrices biológicas alternativas, con el objetivo de obtener una visión más integradora del estado fisiopatológico de los participantes. En concreto, se analizaron los niveles urinarios de 8-iso-PGF2 α como indicador de peroxidación lipídica *in vivo* y estrés oxidativo sistémico, y la concentración fecal de calprotectina como marcador de inflamación intestinal.

4.4.1. Análisis de 8-isoprostanos en orina

La cuantificación de 8-isoprostanos en orina se realizó como parte de la evaluación del estado oxidativo sistémico de los participantes, antes y después de la intervención nutricional con jengibre. El analito determinado fue el 8-iso-PGF 2α , un producto de la peroxidación no enzimática del ácido araquidónico ampliamente validado como biomarcador de estrés oxidativo en estudios clínicos (35,36,137). La especificidad de este inmunoensayo para la detección del 8-iso-PGF 2α , junto con su validación clínica como marcador de peroxidación lipídica, respalda su empleo en estudios de intervención nutricional (36,137).

Recolección, procesamiento y conservación de las muestras

Las muestras de orina se recogieron en condiciones estandarizadas, correspondientes a la primera micción matutina de los días programados (Día 0 y Día 60), utilizando recipientes estériles previamente entregados a los participantes. Tras su entrega al equipo investigador, las muestras fueron homogeneizadas, alicuotadas en tubos Eppendorf de 1,5 mL y almacenadas a -80°C , tal y como se especificó en el protocolo experimental del presente estudio.

Método de análisis

La determinación cuantitativa de 8-iso-PGF 2α se llevó a cabo mediante un ensayo inmunoenzimático competitivo tipo ELISA, utilizando el kit comercial 8-Isoprostane Express ELISA Kit (Cayman Chemical Company, Ref. 516360) (138). El análisis se realizó conforme a las especificaciones del fabricante.

El principio del ensayo se basa en la competencia entre el 8-isoprostano presente en la muestra y un conjugado de 8-isoprostano-acetilcolinesterasa (8-iso-PGF 2α -AChE) por un número limitado de sitios de unión de un anticuerpo policlonal específico inmovilizado sobre una placa de microtitulación. Tras una incubación de 2 horas a temperatura ambiente, se eliminan los componentes no unidos mediante lavados sucesivos y se añade el reactivo de Ellman como sustrato cromogénico. La intensidad del color amarillo desarrollado, medida a 412 nm, es inversamente proporcional a la concentración de 8-isoprostano libre en la muestra.

Preparación de estándares y reactivos

Se preparó una curva estándar mediante diluciones seriadas 1:2 del estándar de 8-isoprostano, obteniendo un rango de concentraciones entre 1.500 y 2,5 pg/mL. Los reactivos específicos del ensayo, trazador acetilcolinesterasa (AChE), antisuero, reactivo de Ellman y tampones, se reconstituyeron y diluyeron según las instrucciones del fabricante.

Las muestras de orina fueron descongeladas del almacenamiento a -80°C el día previo al análisis y conservadas a 4°C durante la noche. Previamente a su preparación, se homogenizaron en su tubo original mediante agitación en un vortex (Vortex-Genie 2, Scientific Industries, Bohemia, NY, EE. UU.). A continuación, se transfirieron 300 μL de orina a un nuevo tubo eppendorf rotulado (por ejemplo, “voluntario código 37”), al cual se añadieron 300 μL de KOH al 15%. La mezcla fue de nuevo homogenizada, y posteriormente incubada en una estufa a 37°C durante 60 minutos. Tras la hidrólisis, se añadieron 600 μL de HCl 1N para detener la reacción, y se procedió a una última homogenización.

Procedimiento del ensayo

El análisis se realizó en placas de 96 pocillos, incluyendo blancos, controles de unión no específica (NSB), controles de unión máxima (B₀), estándar en duplicado y muestras en duplicado. A cada pocillo se añadieron: 50 μL de muestra diluida o estándar, 50 μL del trazador AChE, y 50 μL del antisuero específico. Tras incubación de 2 horas a temperatura ambiente en un agitador orbital, la placa se lavó cinco veces con tampón de lavado (1X), y posteriormente se añadió 200 μL del reactivo de Ellman. La placa se incubó 70 minutos a temperatura ambiente y en oscuridad hasta el desarrollo completo del color. La absorbancia se leyó a 412 nm en un lector de microplacas UV-Vis (modelo BioTek ELx800, Agilent Technologies, EE. UU.).

Cálculo de resultados

La concentración de 8-iso-PGF₂ α en cada muestra se obtuvo interpolando los valores de absorbancia en una curva estándar construida mediante regresión logística de cuatro parámetros (modelo 4PL), graficando el porcentaje de unión relativa (%B/B₀) frente a la concentración conocida del analito. El intervalo dinámico del ensayo se situó entre 2,5 y 1.500 pg/mL, con una sensibilidad aproximada de 10 pg/mL. Los resultados finales se expresaron en pg/mL, corrigiéndose por el factor de dilución aplicado a cada muestra.

4.4.2. Determinación de calprotectina fecal

La determinación de calprotectina fecal se llevó a cabo como biomarcador complementario para evaluar la presencia de procesos inflamatorios intestinales antes y después de la intervención nutricional con jengibre (53,101,139). La calprotectina es una proteína del complejo S100 localizada en los neutrófilos y macrófagos activados, cuya concentración en heces se correlaciona con la actividad inflamatoria de la mucosa intestinal. Su estabilidad en heces y elevada sensibilidad la convierten en un marcador no invasivo ampliamente utilizado para la monitorización del estado inflamatorio (53).

Recolección, procesamiento y conservación de las muestras

Las muestras fecales se recogieron en condiciones estandarizadas, correspondientes al mismo día de las visitas clínicas (Día 0 y Día 60), utilizando recipientes estériles de un solo uso proporcionados por el equipo investigador. Una vez recolectadas, se transportaron bajo condiciones controladas a Laboratorios Munuera S.L. (Murcia, España). Las muestras fueron almacenadas temporalmente a 2–8 °C hasta su análisis, siguiendo las condiciones de conservación especificadas por el fabricante del kit diagnóstico.

Método de análisis

El análisis cuantitativo de calprotectina fecal se realizó mediante un ensayo inmunoenzimático tipo ELISA (*Calprotectin ELISA Kit*, Ref. IC7300, ImmuChrom GmbH, Alemania) (140), validado para la determinación específica de calprotectina en heces humanas. El método se basa en el principio de “sándwich ELISA”, en el que la calprotectina fecal presente en la muestra es capturada por anticuerpos monoclonales fijados a una placa de microtitulación, seguida de la unión de un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa. La reacción enzimática con tetrametilbenzidina (TMB) genera un producto coloreado cuya intensidad se mide a 450 nm, con referencia a 620 nm.

Preparación de muestras y reactivos

El procesamiento inicial y la extracción de calprotectina fecal fueron realizados por personal técnico cualificado del laboratorio analítico. A cada

muestra fecal se le aplicó el procedimiento descrito por el fabricante: se tomaron aproximadamente 15 mg de heces mediante un dispositivo de dosificación calibrado (Simplix®, Gaudlitz GmbH, Alemania) (141) y se mezclaron con 1,5 mL del tampón de extracción (EXT) en un vial adecuado. La mezcla se vortexó hasta homogeneización y se centrifugó durante 10 minutos a $3.000 \times g$. El sobrenadante se diluyó en una proporción 1:38,5 (20 μ L de muestra + 750 μ L de tampón de muestra) y se utilizaron 100 μ L de esta dilución por pocillo.

Todos los reactivos empleados fueron suministrados listos para su uso y se manipularon conforme al manual de instrucciones del fabricante, respetando las condiciones de estabilidad y las pautas de calidad interna.

Procedimiento del ensayo

Las muestras diluidas, los estándares y los controles fueron pipeteados en duplicado en las placas de microtitulación. La incubación se llevó a cabo durante 60 minutos a 20–30 °C bajo agitación (400 rpm), seguida de tres lavados con tampón específico. Posteriormente, se añadió el conjugado enzimático, se repitió la incubación bajo las mismas condiciones, y tras nuevos lavados, se aplicó el sustrato TMB. Tras 10–15 minutos de incubación en oscuridad, la reacción se detuvo con una solución ácida y se realizó la lectura a 450/620 nm.

Cálculo de resultados

Las concentraciones de calprotectina fecal se determinaron mediante interpolación en una curva estándar construida por regresión de cuatro parámetros (4PL). Los valores obtenidos se multiplicaron por el factor de dilución total ($\times 3,85$) y se expresaron en μ g/g de heces. El rango de medición del método se sitúa entre 12,5 y 800 μ g/g, con un límite de detección de 1,0 ng/mL y una precisión intraensayo inferior al 8 %.

4.5. BIODISPONIBILIDAD *IN VIVO*

La biodisponibilidad *in vivo* de los principales compuestos bioactivos de *Z. officinale* se evaluó tras la administración oral de la formulación líquida

seleccionada como bebida funcional definitiva (descrita en el apartado 4.1), en un subgrupo de participantes incluidos en el ensayo clínico.

Diseño del estudio de biodisponibilidad

El subestudio farmacocinético incluyó a 12 voluntarios con sobrepeso (IMC 28–30 kg/m²), previamente reclutados en el ensayo clínico aleatorizado. La selección se realizó conforme a los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo general del estudio. Todos los participantes firmaron consentimiento informado para este procedimiento.

Los sujetos fueron citados en las instalaciones de la UCAM en horario de mañana, tras un ayuno nocturno de 12 horas. Previamente a la administración del producto se obtuvo una muestra basal de sangre venosa (tiempo 0).

A continuación, se administró una dosis única oral de la bebida funcional (300 mL), equivalente a 1 g de extracto de jengibre titulado al 6 %. El momento exacto de la ingesta fue registrado para establecer el perfil concentración-tiempo.

Se realizó un muestreo seriado de sangre venosa en los siguientes tiempos post-ingesta: 30 minutos, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h y 24 h.

Durante el periodo de seguimiento se permitió la ingesta de agua y alimentación habitual, estableciéndose como única restricción la no ingesta de productos que contuvieran jengibre. No se aplicó estandarización dietética específica durante la jornada de muestreo.

Procesamiento y análisis de muestras

Las muestras sanguíneas fueron centrifugadas inmediatamente tras su obtención para la separación del plasma. El plasma fue alíquotado y almacenado a –80 °C hasta su análisis.

La cuantificación analítica se realizó en la Human Nutrition Unit, Department of Food and Drug, University of Parma (Italia).

La extracción plasmática se llevó a cabo siguiendo el protocolo descrito por Ludwig et al. (142), con modificaciones. Se mezclaron 400 µL de plasma con 1 mL de ácido fórmico al 0,1 % (v/v) en acetonitrilo. Tras agitación y ultrasonido, las muestras fueron centrifugadas a 15.000 rpm durante 15 minutos. El sobrenadante

se evaporó a sequedad mediante concentrador al vacío (SpeedVac) y el residuo se reconstituyó en metanol:agua:ácido fórmico (50:49,9:0,1; v/v/v) antes del análisis instrumental.

La identificación y cuantificación de los compuestos bioactivos se realizó mediante cromatografía líquida de ultra-alta eficacia acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS), utilizando un sistema Acquity UPLC™ acoplado a un espectrómetro Xevo TQ-S (Waters, Milford, MA, USA) con fuente de ionización por electrospray (ESI) en modos positivo y negativo.

La separación cromatográfica se efectuó en una columna Acquity Premier HSS T3 (100 × 2,1 mm; 1,8 µm), empleando un gradiente binario con fase móvil acuosa (ácido fórmico 0,01 %) y acetonitrilo (ácido fórmico 0,01 %), bajo las condiciones descritas en el protocolo analítico del laboratorio receptor.

La cuantificación se realizó en modo MRM (multiple reaction monitoring), empleando curvas de calibrado construidas con estándares estructuralmente relacionados. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol y 6-shogaol, incluyendo formas libres y conjugadas detectables en plasma. Las concentraciones se expresaron en nmol/L.

Análisis farmacocinético

A partir de los perfiles concentración-tiempo obtenidos se estimaron los parámetros farmacocinéticos principales: concentración máxima observada (C_{max}), tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T_{max}) y área bajo la curva concentración-tiempo hasta 24 horas (AUC_{0-24h}), mediante análisis no compartimental.

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el presente trabajo de tesis, las variables continuas se presentan como media ± DE, y las variables categóricas se expresan como porcentajes con el tamaño de muestra que contribuye a ese porcentaje entre paréntesis. En las variables cuantitativas, se utilizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilks y su p-valor como base para la selección de pruebas estadísticas paramétricas o no paramétricas. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para evaluar las diferencias entre grupos. Las frecuencias se compararon utilizando la prueba de Chi-cuadrado, con la

corrección de continuidad de Yates cuando correspondía. Se han realizado comparaciones en el momento inicial del experimento, para comprobar que los grupos de tratamiento son comparables entre sí al inicio (p.ej., mismos valores de glucosa, o IMC en los diferentes grupos), por otro lado, se han realizado comparaciones entre grupos en el tiempo final del experimento. Además, se han comparado intragrupo la evolución de los parámetros analizados, y cuando las muestras lo han permitido se han realizado análisis de muestras dependientes, es decir, sujeto a sujeto los cambios o no que se han producido del momento inicial al final del estudio. Para las comparaciones intragrupo entre el momento basal y final se empleó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas. Para las comparaciones entre grupos en los distintos momentos temporales (basal y final), se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes. Todos los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS Statistics 29.0.0; los valores de $p < 0.05$ se consideraron indicativos de significación para todos los análisis.

V – RESULTADOS Y DISCUSIÓN

V - RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN FUNCIONAL *IN VITRO* DE FORMULACIONES DE JENGIBRE

Se realizó una caracterización integral de las formulaciones desarrolladas (cápsulas, extracto puro y formulación líquida (bebida funcional)) que incluyó la evaluación sensorial, el análisis cromatográfico y la valoración funcional *in vitro*. Este planteamiento permitió comparar las distintas matrices desde un punto de vista químico y biológico, y fundamentar la selección de la formulación líquida como matriz principal de intervención en el ensayo clínico, incorporando el formato encapsulado como grupo comparativo.

5.1.1. Evaluación sensorial y selección del prototipo de la bebida funcional

La aceptabilidad organoléptica de las dos formulaciones líquidas desarrolladas (Bebida 1, sin edulcorante; Bebida 2, con sucralosa) se evaluó mediante un test hedónico de consumidores, de acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado de Materiales y Métodos y el formulario recogido en el Anexo 1. La escala hedónica se emplea como herramienta de apoyo en la selección de prototipos durante el desarrollo de alimentos funcionales (143,144).

Los resultados de la cata se resumen en la tabla 1, donde se presentan los valores medios $\pm$ desviación estándar de los atributos aspecto, olor, textura, sabor, color y aceptación global. De forma general, la Bebida 1 mostró puntuaciones superiores en todos los parámetros evaluados. El análisis estadístico evidenció diferencias significativas entre ambas formulaciones en los atributos olor, sabor y aceptación global, mientras que no se observaron diferencias significativas en aspecto, textura ni color.

Tabla 1. Evaluación sensorial comparativa de las dos bebidas funcionales mediante escala hedónica ($n = 20$). Los valores están expresados como media $\pm$ desviación estándar; escala 1-5, donde 1 = “me disgusta mucho” y 5 = “me gusta mucho”.

Atributo	Bebida 1	Bebida 2	p-valor
Aspecto	3.55 $\pm$ 1.00	3.30 $\pm$ 1.08	0.096
Olor	4.50 $\pm$ 0.76	3.90 $\pm$ 0.72	0.0067
Textura	4.15 $\pm$ 0.75	3.95 $\pm$ 0.83	0.204
Sabor	3.75 $\pm$ 0.91	2.40 $\pm$ 1.23	<0.001
Color	3.90 $\pm$ 0.97	3.65 $\pm$ 1.09	0.171
Aceptación global	3.95 $\pm$ 0.76	2.85 $\pm$ 1.09	<0.001

Los p-valores corresponden a la comparación entre bebidas mediante la prueba t de Student para muestras pareadas ($p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo).

La figura 12 muestra el perfil sensorial de ambas bebidas mediante un diagrama de araña que integra los seis atributos evaluados en la misma escala. En dicha representación se aprecia una mayor superficie asociada a la Bebida 1, reflejando una respuesta sensorial global más favorable, con una diferencia especialmente marcada en el atributo sabor, en concordancia con los resultados estadísticos.

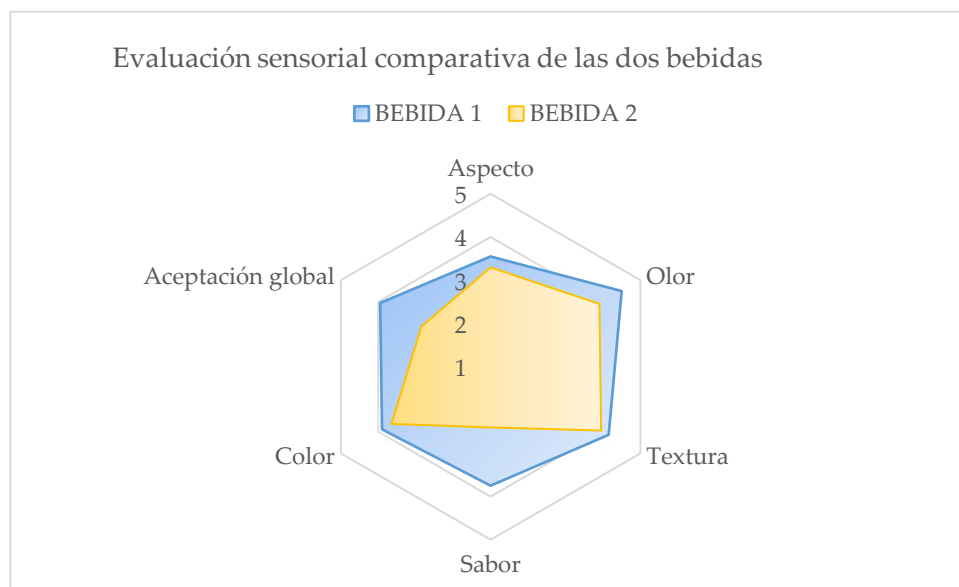


Figura 12. Diagrama de araña del perfil sensorial de las dos bebidas funcionales evaluadas.

La relevancia del sabor como principal determinante de la aceptación de bebidas funcionales a base de jengibre ha sido descrita previamente (115,145). Los compuestos bioactivos característicos de *Z. officinale*, como los gingeroles y shogaoles, confieren a estas formulaciones un perfil sensorial intenso que puede condicionar la valoración global del producto si no se integra adecuadamente en la matriz líquida (143,146).

En este contexto, la incorporación de sucralosa en la Bebida 2 no se asoció a una mejora de la respuesta sensorial, sino a una reducción significativa de la valoración del sabor y de la aceptación global. Este comportamiento ha sido descrito en bebidas formuladas con extractos vegetales que incorporan edulcorantes no calóricos, donde se han observado modificaciones del perfil gustativo y la aparición de notas residuales que afectan a la percepción global (144,145,147).

Por el contrario, la formulación sin edulcorante (Bebida 1) presentó un perfil sensorial más equilibrado y una mayor aceptación por parte de los consumidores. En conjunto, los resultados confirman que la Bebida 1 presenta una aceptabilidad organoléptica superior, motivo por el cual fue seleccionada como prototipo definitivo de bebida funcional para las etapas posteriores de caracterización fisicoquímica, evaluación funcional in vitro y ensayo clínico de intervención.

5.1.2. Perfil cromatográfico y cuantificación de compuestos bioactivos mediante HPLC-DAD

El análisis cromatográfico mediante HPLC-DAD permitió identificar y cuantificar los principales compuestos bioactivos de *Z. officinale* (6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol y 6-shogaol) en las distintas formulaciones desarrolladas (cápsulas, extracto puro y formulación líquida [bebida funcional]), con el objetivo de comparar cuantitativamente las matrices y evaluar su contenido funcional.

Los resultados se presentan de forma resumida en la tabla 2, donde se expresan como media $\pm$ desviación estándar, tanto en unidades absolutas (mg por cápsula o por 300 mL) como normalizados por gramo de rizoma fresco equivalente. Esta doble expresión permite una comparación homogénea entre matrices y facilita la interpretación del contenido funcional de cada formulación.

Tabla 2. Contenido total de gingeroles y compuestos bioactivos en las diferentes formulaciones de jengibre

Muestra	Compuestos bioactivos	Resultado	Gingerol es totales	Rizoma Eq.	Compuestos bioactivos	Rizoma equivalente
Cápsula de 20 mg (500 mg de rizoma de jengibre)	6 - Gingerol	0.26 ± 0.01	0.44 ± 0.03	0.87 ± 0.06	0.84 ± 0.03	1.69 ± 0.07
	8 - Gingerol	0.04 ± 0.01				
	10 - Gingerol	0.13 ± 0.02				
	6 - Shogaol	0.41 ± 0.02				
Cápsula de 40 mg (1000 mg de rizoma de jengibre)	6 - Gingerol	0.50 ± 0.02	0.81 ± 0.04	0.81 ± 0.04	1.63 ± 0.07	1.63 ± 0.07
	8 - Gingerol	ND				
	10 - Gingerol	0.31 ± 0.02				
	6 - Shogaol	0.82 ± 0.04				
Cápsula de 80 mg (2000 mg de rizoma de jengibre)	6 - Gingerol	1.04 ± 0.14	1.60 ± 0.24	0.80 ± 0.12	3.32 ± 0.48	1.66 ± 0.24
	8 - Gingerol	0.10 ± 0.04				
	10 - Gingerol	0.47 ± 0.06				
	6 - Shogaol	1.72 ± 0.24				
Extracto puro (6% pureza)	6 - Gingerol	1.187 ± 0.006	1.84 ± 0.01	1.84 ± 0.01	4.02 ± 0.01	4.02 ± 0.01
	8 - Gingerol	0.215 ± 0.005				
	10 - Gingerol	0.442 ± 0.013				
	6 - Shogaol	2.173 ± 0.006				
Bebida funcional 300 mL (1000 mg de rizoma de jengibre)	6 - Gingerol	13.57 ± 0.13	20.50 ± 0.30	1.17 ± 0.02	45.55 ± 0.30	2.60 ± 0.02
	8 - Gingerol	2.56 ± 0.10				
	10 - Gingerol	4.37 ± 0.39				
	6 - Shogaol	25.05 ± 0.49				

Valores expresados como media ± desviación estándar (n = 3). En las cápsulas, los resultados se expresan en mg por unidad; en la bebida, en mg por 300 mL; y en el extracto puro, en porcentaje (%). Los valores normalizados por rizoma equivalente (Eq.) se expresan como mg/g de rizoma fresco, considerando la equivalencia 1 g de extracto seco ≈ 17,5 g de rizoma fresco. ND: no detectado.

Cápsulas y extracto puro

En las formulaciones sólidas se observó una relación directamente proporcional entre la cantidad de extracto incorporado y el contenido total de gingeroles y compuestos bioactivos. El contenido total de gingeroles osciló entre $0,44 \pm 0,03$ mg y $1,60 \pm 0,24$ mg por cápsula, en función de la dosis empleada, lo que confirma la homogeneidad del proceso de formulación y la reproducibilidad del contenido de principios activos.

El análisis cromatográfico mostró que 6-gingerol y 6-shogaol fueron los compuestos mayoritarios en todas las matrices sólidas, en concordancia con su papel predominante dentro de la fracción bioactiva del jengibre (148). La expresión de los resultados en términos de rizoma equivalente permitió contextualizar el contenido funcional de las cápsulas y compararlo con valores descritos para *Z. officinale* obtenidos mediante distintos métodos de extracción y procesado (149,150).

El extracto puro presentó la mayor concentración relativa de compuestos bioactivos, actuando como referencia analítica. Las diferencias observadas entre el extracto y las cápsulas se atribuyen a incorporación de excipientes, sin evidencias de degradación durante el proceso de encapsulación (148,149,151). En este sentido, los resultados confirman que la formulación encapsulada preserva el perfil cualitativo del extracto y permite una dosificación reproducible.

Formulación líquida

El análisis cromatográfico de la formulación líquida evidenció un contenido total de $20,50 \pm 0,30$ mg de gingeroles y $45,55 \pm 0,30$ mg de compuestos bioactivos por 300 mL. Expresados en términos de concentración, esto corresponde a 68,33 mg/L de gingeroles y 151,83 mg/L de compuestos bioactivos totales. La normalización por rizoma equivalente mostró que la formulación líquida aporta $1,17 \pm 0,02$ mg de gingeroles totales/g y $2,60 \pm 0,02$ mg de compuestos bioactivos/g de rizoma.

En comparación con las formulaciones encapsuladas, la formulación líquida presentó un incremento del contenido total de gingeroles y de compuestos bioactivos cuando los resultados se expresan por gramo de rizoma equivalente, lo que refleja una mayor densidad de principios activos en la matriz líquida. Este comportamiento se relaciona con las características propias de la formulación en forma de bebida, que favorece la dispersión y solubilización de los compuestos fenólicos del jengibre. Asimismo, la ausencia de procesos de compresión o encapsulación podría facilitar una liberación más inmediata de los compuestos activos, aspecto descrito previamente para formulaciones líquidas de extractos vegetales (152,153).

Cuando se compara con el extracto puro, la formulación líquida presenta valores ligeramente inferiores por gramo de rizoma equivalente. Estas diferencias se sitúan dentro de la variabilidad analítica esperable y confirman que la matriz líquida preserva el perfil cualitativo del extracto de partida, manteniendo la presencia predominante de 6-gingerol y 6-shogaol, compuestos reconocidos como principales responsables de la actividad biológica del jengibre (148–150)

La comparación con bebidas tradicionales y comerciales descritas en la literatura indica que la formulación desarrollada alcanza concentraciones superiores de gingeroles respecto a infusiones y decocciones convencionales, en las que los niveles de 6-gingerol suelen situarse en rangos inferiores (88,154). Aunque determinadas técnicas de extracción intensificada permiten obtener concentraciones elevadas en materia prima (155), la incorporación de dichos niveles en una matriz líquida lista para consumo constituye un reto tecnológico. En este contexto, los resultados obtenidos ponen de manifiesto la capacidad de la formulación desarrollada para integrar una elevada concentración de compuestos bioactivos en un formato estable y directamente utilizable.

En conjunto, el perfil cromatográfico confirma que la formulación líquida mantiene el patrón cualitativo de los principales compuestos bioactivos de *Z. officinale* y presenta una mayor densidad relativa de principios activos en comparación con las matrices sólidas. Desde el punto de vista analítico y funcional, estos resultados respaldan su selección como matriz principal de intervención en el ensayo clínico, permitiendo además la comparación con el formato encapsulado para evaluar el posible efecto diferencial del tipo de administración sobre los biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial.

5.1.3. Capacidad antioxidante *in vitro*

La capacidad antioxidante de las distintas formulaciones de *Z. officinale* (cápsulas, extracto puro y formulación líquida [bebida funcional]) se evaluó mediante los ensayos DPPH y ORAC, con el fin de estimar su potencial neutralizador de especies reactivas a través de mecanismos complementarios de transferencia electrónica (SET) y de transferencia de átomos de hidrógeno (HAT).

Los resultados se expresaron como $\mu\text{mol TE}$ por unidad de consumo, lo que permitió realizar una comparación funcional directa entre matrices y analizar la influencia de la forma farmacéutica sobre la actividad antioxidante *in vitro*.

5.1.3.1. Actividad antioxidante mediante el ensayo DPPH

Los valores obtenidos mediante el ensayo DPPH para las distintas formulaciones de *Z. officinale* se presentan en la tabla 3, expresados como $\mu\text{mol TE}$ por unidad de consumo (media $\pm$ DE, $n = 3$).

Tabla 3. Actividad antioxidante de las formulaciones de *Z. officinale* determinada mediante el ensayo DPPH en distintos disolventes.

Muestra	Metanol	Agua	Metanol/Agua
Cápsula de 20 mg (500 mg de rizoma de jengibre)	8.28 ± 0.03	0.90 ± 0.01	6.61 ± 0.01
Cápsula de 40 mg (1000 mg de rizoma de jengibre)	15.30 ± 0.20	1.86 ± 0.01	12.09 ± 0.35
Cápsula de 80 mg (2000 mg de rizoma de jengibre)	28.20 ± 0.80	2.71 ± 0.02	21.42 ± 0.15
Extracto puro (0.3 g)	54.90 ± 0.40	2.44 ± 0.02	39.21 ± 0.08
Bebida funcional (300 mL)	426.00 ± 0.05	ND	314.00 ± 0.04

Valores expresados como $\mu\text{mol TE}$ por unidad de consumo (por cápsula, por 0,3 g de extracto puro o por 300 mL de formulación líquida). Los resultados se presentan como media $\pm$ desviación estándar ($n = 3$). ND: no detectado bajo las condiciones del ensayo.

La capacidad antioxidante determinada mediante el método DPPH varió en función del sistema extractivo. Los valores más elevados se obtuvieron en metanol, seguidos de la mezcla metanol/agua (50:50), mientras que el medio exclusivamente acuoso mostró valores claramente inferiores en todas las formulaciones.

Este comportamiento es coherente con la naturaleza química de los principales compuestos fenólicos del jengibre, cuya solubilidad es mayor en medios orgánicos o hidroalcohólicos que en agua. En consecuencia, la polaridad del disolvente condiciona la recuperación de la fracción con mayor capacidad reductora y, por tanto, la estimación de la actividad antioxidante frente al radical DPPH• (156–159).

En relación con la forma farmacéutica, las cápsulas mostraron un comportamiento dependiente de la dosis. Se observó un incremento progresivo de la actividad antioxidante al aumentar la cantidad de extracto incorporado, tanto en metanol como en la mezcla hidroalcohólica. Este patrón es coherente con los resultados cromatográficos expuestos en el apartado 5.1.2, donde se evidenció una mayor concentración de gingeroles y shogaoles en las formulaciones de mayor dosificación.

El extracto puro presentó valores superiores a los observados en las cápsulas, especialmente en medio metanólico. Este resultado se relaciona con su mayor concentración de compuestos bioactivos y con la ausencia de excipientes, lo que favorece una mayor disponibilidad de la fracción fenólica durante el proceso extractivo. Los valores obtenidos se sitúan dentro de los rangos descritos para extractos concentrados de *Z. officinale*, lo que respalda la consistencia del procedimiento aplicado (88,160).

La formulación líquida mostró la mayor actividad antioxidante cuando los resultados se expresaron por unidad de consumo. Aunque su concentración por mililitro es inferior a la del extracto puro, el volumen total administrado (300 mL) determina una mayor cantidad absoluta de compuestos antioxidantes disponibles en el ensayo. Además, la dispersión homogénea de los compuestos fenólicos en la matriz líquida puede favorecer su disponibilidad en el medio de reacción, contribuyendo a una respuesta antioxidante superior (161–163).

Estos resultados ponen de manifiesto que la actividad antioxidante determinada por este método depende de tres factores interrelacionados: el sistema de extracción empleado, la concentración de compuestos bioactivos y la forma farmacéutica de administración. La expresión de los datos por unidad de consumo permite integrar estos elementos en una valoración funcional directa de cada formulación, en coherencia con el enfoque comparativo planteado en la presente tesis.

5.1.3.2. *Actividad antioxidante mediante el método ORAC*

Los valores obtenidos mediante el ensayo ORAC para las distintas formulaciones de *Z. officinale* se presentan en la tabla 4, expresados como $\mu\text{mol TE}$ por unidad de consumo (media $\pm$ DE, $n = 3$).

Tabla 4. Actividad antioxidante de las formulaciones de *Z. officinale* determinada mediante el ensayo ORAC.

Muestra	Capacidad antioxidante
Cápsula de 20 mg	15.65 ± 0.37
Cápsula de 40 mg	33.8 ± 0.57
Cápsula de 80 mg	66.80 ± 0.11
Extracto puro (0.3g)	791.3 ± 1.2
Bebida funcional (300 mL)	$11,336.7 \pm 0.2$

Valores expresados como $\mu\text{mol TE}$ por unidad de consumo (por cápsula, por 0,3 g de extracto puro o por 300 mL de formulación líquida). Los resultados se presentan como media $\pm$ desviación estándar ($n = 3$).

Los valores obtenidos muestran diferencias claras entre las matrices evaluadas. En las cápsulas se observó nuevamente una relación dosis–respuesta, con un incremento progresivo de la capacidad antioxidante conforme aumentó la cantidad de extracto incorporado. Esta tendencia coincide con el mayor contenido de compuestos fenólicos descrito en el apartado 5.1.2 y con la asociación entre gingeroles, shogaols y capacidad de neutralización de radicales peróxido descrita en la literatura (164,165).

El extracto puro presentó un valor notablemente superior al de las cápsulas, lo que refleja su elevada concentración de compuestos bioactivos y la ausencia de excipientes que puedan diluir la fracción activa. Estos valores son comparables con los descritos para extractos concentrados de *Z. officinale* en estudios previos (166,167), lo que respalda la estabilidad funcional del extracto empleado como referencia.

La formulación líquida alcanzó el valor más elevado del conjunto ($11,336,7 \pm 0,20 \mu\text{mol TE}$ por 300 mL), superando ampliamente a las matrices sólidas. Esta diferencia no depende únicamente de la concentración por volumen, sino de la cantidad total de compuestos bioactivos administrados y de las características

fisicoquímicas de la matriz líquida. La dispersión homogénea de los compuestos fenólicos y su adecuada solubilización en medio acuoso favorecen su eficacia frente a radicales peroxilo. Valores similares han sido descritos para formulaciones líquidas estandarizadas obtenidas bajo condiciones optimizadas (168). Asimismo, se ha señalado que la estabilidad y estructura de la matriz pueden modular la respuesta antioxidante determinada mediante ORAC (21). En este sentido, la homogeneidad del sistema y la ausencia de barreras físicas propias de matrices sólidas podrían contribuir a una mayor eficiencia funcional en condiciones acuosas.

En conjunto, los resultados obtenidos mediante ORAC confirman que, en condiciones acuosas, la magnitud de la actividad antioxidante está estrechamente relacionada con la carga total de compuestos bioactivos y con la forma farmacéutica empleada. La formulación líquida presenta un comportamiento diferencial que refuerza su relevancia funcional dentro del diseño experimental de esta tesis.

5.1.3.3. *Análisis comparativo de los métodos DPPH y ORAC*

La aplicación conjunta de los ensayos DPPH y ORAC permite valorar la capacidad antioxidante desde dos mecanismos diferentes. DPPH evalúa la capacidad reductora frente a un radical estable, mientras que ORAC determina la neutralización de radicales peroxilo generados en medio acuoso. Ambos métodos aportan información complementaria sobre el comportamiento antioxidante de las matrices.

La comparación gráfica de los resultados (figura 13) muestra una tendencia uniforme entre formulaciones. En los dos ensayos, la formulación líquida presenta los valores más elevados, seguida del extracto puro y, finalmente, las cápsulas, que mantienen un comportamiento dependiente de la dosis. Esta distribución coincide con el contenido de gingeroles y shogaoles descrito en el apartado 5.1.2.

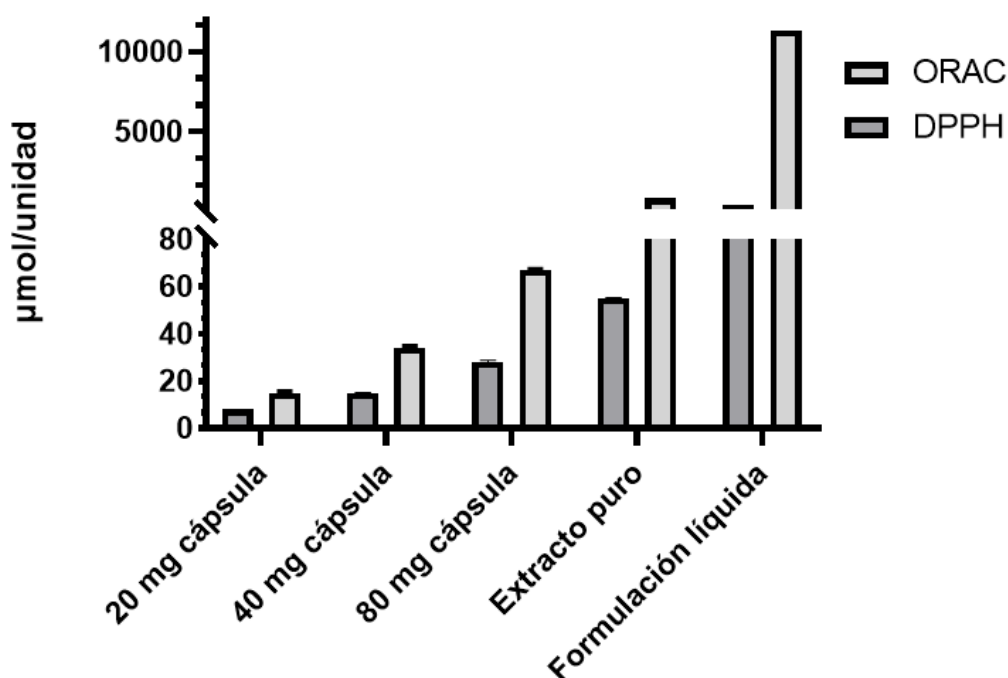


Figura 13. Comparación de la capacidad antioxidante determinada por DPPH (extracción en metanol) y ORAC en las distintas formulaciones de *Z. officinale*. Resultados expresados como $\mu\text{mol TE}$ por unidad de consumo (media $\pm$ DE, $n = 3$).

Los valores obtenidos mediante ORAC fueron superiores a los determinados por DPPH en todas las matrices. Esta diferencia está relacionada con el sistema de medida. El método ORAC se desarrolla en medio acuoso y con generación continua de radicales peroxilo, lo que incrementa la respuesta frente a compuestos fenólicos con buena solubilidad en agua y permite una aproximación más cercana a un

entorno oxidativo acuoso. DPPH, por su parte, depende del sistema extractivo y del comportamiento de los antioxidantes en medio orgánico o hidroalcohólico.

En consecuencia, los resultados de ambos ensayos no deben interpretarse como equivalentes, sino como aproximaciones complementarias del potencial antioxidante de las formulaciones. Aunque ORAC se desarrolla en un entorno acuoso más próximo a determinadas condiciones biológicas, ambos procedimientos son modelos químicos y no reproducen procesos fisiológicos como la absorción, el metabolismo o la biodisponibilidad de los compuestos en el tracto gastrointestinal.

La coincidencia en la jerarquía observada en ambos métodos refuerza la consistencia de los resultados y confirma la relación directa entre la concentración de compuestos bioactivos y la respuesta antioxidante determinada *in vitro*. Sin embargo, la magnitud de esta actividad no permite estimar la fracción potencialmente disponible tras la digestión. En este contexto, el estudio de la bioaccesibilidad constituye una etapa necesaria para avanzar hacia una evaluación funcional más próxima a condiciones fisiológicas.

5.1.4. Bioaccesibilidad gastrointestinal *in vitro*

Los resultados correspondientes a la bioaccesibilidad intestinal de los principales compuestos bioactivos de *Z. officinale* tras la digestión *in vitro* del extracto puro y de la formulación líquida (bebida funcional), se presentan en la tabla 5. Se evaluó la fracción recuperada en el sobrenadante intestinal (Cf) en relación con la cantidad inicial presente en cada muestra (Ci), expresándose los resultados como porcentaje de bioaccesibilidad.

Tabla 5. Contenido y porcentaje de bioaccesibilidad intestinal de los principales compuestos bioactivos de *Zingiber officinale* tras la digestión *in vitro* en el extracto puro y la formulación líquida.

Muestra	Compuestos bioactivos	Ci (mg)	Cf (mg)	Bioaccesibilidad (%)
Extracto puro	6-gingerol	59.36 ± 0.29	1.87 ± 0.29	3.15 ± 0.49
	8-gingerol	10.74 ± 0.23	0.42 ± 0.17	3.88 ± 1.60
	10-gingerol	22.08 ± 0.65	0.27 ± 0.06	1.24 ± 0.30
	6-shogaol	108.64 ± 0.28	2.08 ± 0.54	1.92 ± 0.49
Bebida funcional	6-gingerol	0.23 ± 0.01	0.05 ± 0.03	23.44 ± 1.24
	8-gingerol	0.04 ± 0.01	ND	ND
	10-gingerol	0.07 ± 0.01	ND	ND
	6-shogaol	0.42 ± 0.01	0.05 ± 0.01	11.31 ± 1.24

ND: no detectado en las condiciones del ensayo; Cf representa la cantidad de compuesto bioactivo (mg) en el sobrenadante tras la digestión trifásica, y Ci se refiere a la cantidad inicial (mg) antes de la digestión. Los resultados se expresan como media ± desviación estándar.

En el extracto puro, los cuatro compuestos fueron cuantificados en la fracción intestinal, aunque con porcentajes de bioaccesibilidad bajos. El 6-gingerol y el 8-gingerol se situaron en torno al 3–4 %, mientras que el 10-gingerol y el 6-shogaol presentaron valores inferiores al 2 %. A pesar de su elevada concentración inicial (descrita en el apartado 5.1.2), la fracción potencialmente disponible tras la digestión es reducida cuando el extracto se administra en matriz sólida.

En la formulación líquida se observó una distribución diferente. Tras la digestión simulada, únicamente el 6-gingerol y el 6-shogaol fueron cuantificables

en la fracción intestinal, con porcentajes de bioaccesibilidad superiores a los del extracto. El 6-gingerol alcanzó un $23,44 \pm 1,24$ % y el 6-shogaol presentó un $11,31 \pm 1,24$ %, mientras que los gingeroles de cadena más larga (8- y 10-gingerol) no fueron detectados. Esta diferencia confirma que la forma de administración influye en la liberación intestinal y que, en términos relativos, la matriz líquida favorece una mayor fracción bioaccesible de los compuestos predominantes.

El comportamiento observado puede relacionarse con la estructura de los gingeroles. El 6-gingerol, de cadena más corta, presenta mayor solubilidad que el 8- y el 10-gingerol, lo que facilita su permanencia en la fracción soluble (169,170). Los compuestos de cadena más larga muestran menor solubilidad y mayor susceptibilidad a transformaciones durante la digestión, lo que limita su recuperación. En el caso del 6-shogaol, su presencia en la fase intestinal resulta coherente con su abundancia en la matriz inicial y con su posible formación a partir del 6-gingerol en condiciones ácidas propias del proceso digestivo (22).

Los valores obtenidos son comparables a los descritos en modelos de digestión *in vitro*, lo que apoya que la matriz condiciona la fracción bioaccesible de estos compuestos (132,171). En este sentido, el comportamiento de la formulación líquida es coherente con el mayor contenido funcional por unidad de consumo y con la actividad antioxidante superior observada en los ensayos DPPH y ORAC.

En relación con las cápsulas evaluadas en los apartados anteriores, debe considerarse que contienen el mismo extracto seco caracterizado cromatográficamente. Aunque no fueron sometidas al modelo de digestión *in vitro*, su fracción bioaccesible dependería de la dosis incorporada y de las limitaciones propias de una matriz sólida. Por ello, la interpretación de este apartado se centra en las dos formulaciones evaluadas experimentalmente, manteniéndose el formato encapsulado como elemento comparativo dentro del diseño global del estudio.

La bioaccesibilidad no equivale a biodisponibilidad sistémica, pero permite estimar la fracción potencialmente disponible para absorción intestinal. La formulación líquida mostró una mayor fracción bioaccesible, lo que justifica su elección como matriz principal de intervención. Sobre esta base, se evaluó en humanos el impacto clínico de las formulaciones mediante un ensayo controlado, con el objetivo de analizar su efecto sobre biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial, cuyos resultados se presentan en el apartado siguiente.

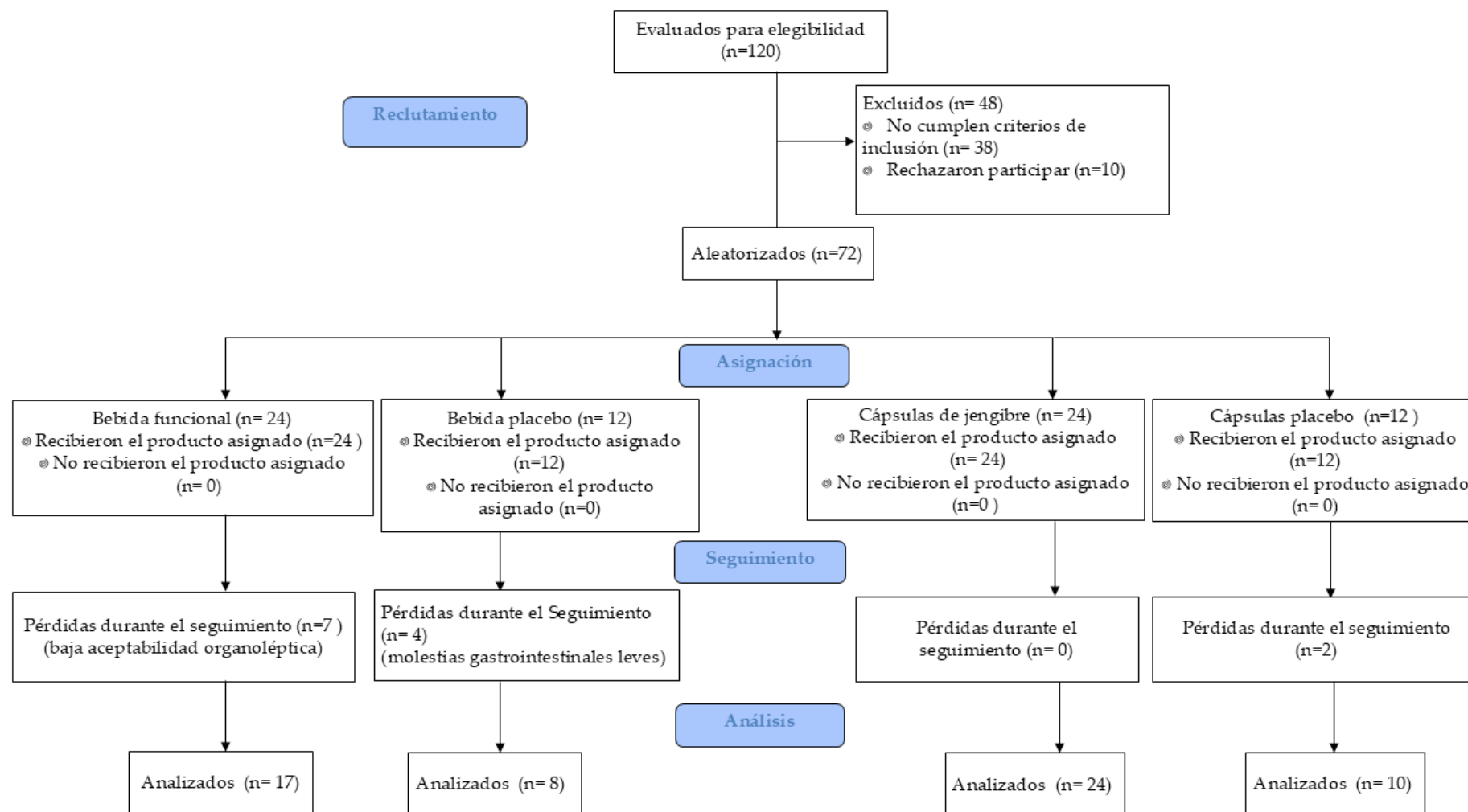
5.2. ENSAYO CLÍNICO

5.2.1. Población de estudio y flujo de participantes

El efecto del consumo diario de extracto de *Zingiber officinale* administrado en forma líquida (bebida funcional) o sólida (cápsulas) sobre biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial se evaluó mediante un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con diseño paralelo, con una duración de 60 días.

Se reclutaron 120 sujetos para el proceso de cribado inicial. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión establecidos, 72 participantes iniciaron la intervención y fueron distribuidos en cuatro brazos de tratamiento: bebida funcional con jengibre, bebida placebo, cápsulas de jengibre y cápsulas placebo. Durante el periodo de seguimiento se registraron 13 abandonos, distribuidos de la siguiente manera: 7 en el grupo de bebida funcional con jengibre, 4 en el grupo de bebida placebo y 2 en el grupo de cápsulas placebo, sin pérdidas en el grupo de cápsulas con jengibre. En consecuencia, un total de 59 participantes (32 hombres y 27 mujeres) completaron la intervención y fueron incluidos en el análisis estadístico final. El flujo de participantes a lo largo del estudio se muestra en la figura 14.

Figura 14. Diagrama de flujo del estudio.



Las características basales de los participantes que completaron la intervención se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Características basales de los participantes que completaron la intervención.

Variable	Bebida funcional	Bebida placebo	Cápsulas jengibre	Cápsulas placebo	p-valor
N	17	8	24	10	-
Hombres, n (%)	10 (58.8)	5 (62.5)	13 (54.2)	4 (40)	-
Edad (años)	38.41 ± 13.59	35.25 ± 11.00	40.29 ± 12.24	53.00 ± 10.33	0.009
Peso (kg)	90.81 ± 15.11	100.33 ± 15.50	89.26 ± 10.38	81.17 ± 13.86	0.079
Estatura (cm)	168.82 ± 9.94	175,63 ± 9,72	171.88 ± 10.28	166.10 ± 11.51	0.189
IMC (kg/m ²)	31.69 ± 3.10	32.48 ± 3.74	30.22 ± 2.55	29.20 ± 1.46	0.079
Perímetro cintura (cm)	90.88 ± 7.43	95.69 ± 6.46	94.60 ± 9.96	89.00 ± 5.03	0.180
Masa grasa (%)	37.99 ± 8.71	37.94 ± 11.13	36.96 ± 9.07	36.69 ± 4.64	0.961
Masa muscular (%)	28.43 ± 5.18	28.45 ± 6.41	28.12 ± 5.34	24.79 ± 2.44	0.369
PAS (mmHg)	122.06 ± 16.57	117.63 ± 8,67	122.50 ± 17.13	123.70 ± 15.58	0.940
PAD (mmHg)	78.53 ± 13.69	77.13 ± 5.22	80.00 ± 11.28	72.50 ± 6.95	0.157

Valores expresados como media ± desviación estándar, excepto el sexo, que se expresa como número de participantes y porcentaje. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. El p-valor corresponde a la comparación entre los cuatro grupos de intervención.

La edad de los participantes osciló entre 21 y 65 años, con valores de IMC comprendidos entre 26,27 y 38,69 kg/m², lo que corresponde a una población con exceso de adiposidad compatible con los criterios de inclusión establecidos.

En términos generales, los grupos presentaron características basales comparables para la mayoría de las variables analizadas. No obstante, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad entre los grupos ($p = 0,009$).

5.2.2. Adherencia, tolerabilidad y seguridad

En los participantes que completaron el estudio, no se registraron incidencias relevantes en la administración de los productos asignados, lo que sugiere un adecuado cumplimiento de la intervención.

Durante el periodo de intervención se registraron un total de 13 abandonos, distribuidos de forma desigual entre los grupos. El mayor número de pérdidas se produjo en el grupo de bebida funcional con jengibre ($n = 7$), asociado principalmente a aspectos relacionados con la aceptabilidad organoléptica del producto. En el grupo de bebida placebo se registraron 4 abandonos, en su mayoría vinculados a molestias gastrointestinales leves y baja aceptabilidad organoléptica. Por su parte, en el grupo de cápsulas placebo se produjeron 2 abandonos por falta de adherencia al tratamiento, mientras que no se observaron pérdidas en el grupo de cápsulas con jengibre.

No se registraron efectos adversos graves durante el desarrollo del estudio. Las incidencias notificadas fueron de carácter leve y no requirieron intervención médica ni la interrupción del tratamiento.

5.2.3. Variables principales

Las variables principales del ensayo clínico se organizaron en tres grupos de biomarcadores: inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial. Esta estructura permite interpretar los resultados en función de los principales ejes fisiopatológicos definidos en los objetivos del estudio.

5.2.3.1. *Biomarcadores de inflamación*

Con el fin de analizar el efecto de la intervención sobre el estado inflamatorio, se evaluaron distintos biomarcadores plasmáticos, incluyendo IL-6, IL-1 β , TNF- α y PCR, en los diferentes grupos de estudio. En la tabla 7 se recoge la evolución de estos parámetros antes y después de la intervención en los grupos de bebida funcional, bebida placebo, cápsulas con jengibre y cápsulas placebo.

Tabla 7. Evolución de los biomarcadores de inflamación en plasma tras la intervención.

Parámetro	BF basal	BF final	p ¹	BP basal	BP final	p ²	CJ basal	CJ final	p ³	CP basal	CP final	p ⁴	p ⁵	p ⁶
IL-6 (pg/mL)	3.54	4.01	0.594	1.66	2.81	ND	2.68	2.97	0.050	2.32	3.59	0.180	0.292	0.744
	±	±		±	±		±	± 0.94		±	±			
	1.75	2.39		ND	0.16		0.89			0.56	0.95			
IL-1β (pg/mL)	9.18	3.19	0.317	3.18	8.84	ND	5.44		0.180	7.05	2.18	0.317	0.458	0.325
	±	±		±	±		±	ND		±	±			
	5.61	1.43		1.73	ND		3.64			4.74	ND			
TNF-α (pg/mL)	5.90	7.60	0.035*	4.78	6.08	0.068	5.91	7.39	0.009**	6.42	9.13	0.021*	0.522	0.022*
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	2.29	2.51		0.52	1.25		1.46	2.27		2.93	1.47			
PCR (mg/L)	6.42	3.04	0.002**	3.45	0.99	0.018*	3.50	2.16	0.004**	2.84	1.82	0.013*	0.077	0.140
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	4.63	2.76		1.15	0.36		1.54	1.86		0.94	0.57			

Los valores están expresados como media ± desviación estándar. BF: bebida funcional; BP: bebida placebo; CJ: cápsulas con jengibre; CP: cápsulas placebo; ND: indica valor no calculable o no disponible. p¹: comparación basal-final en BF; p²: comparación basal-final en BP; p³: comparación basal-final en CJ; p⁴: comparación basal-final en CP; p⁵: comparación intergrupo en el momento basal; p⁶: comparación intergrupo en el momento final. * Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final (p < 0.05). ** Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final (p < 0.01). El número de observaciones válidas varió entre variables debido a que el rango obtenido está por debajo de la precisión de la medida.

En conjunto, los resultados muestran una reducción consistente de la PCR en todos los grupos, frente a una respuesta más variable en el resto de los biomarcadores, especialmente en el TNF- α . Este patrón es coherente con la inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad, donde la PCR refleja el estado inflamatorio sistémico, mientras que otras citoquinas dependen de mecanismos más específicos relacionados con la activación de células inmunes y del tejido adiposo (59,90,173,174). Esto sugiere que la inflamación sistémica quedó mejor reflejada por la evolución de la PCR que por la respuesta del TNF- α y del resto de citoquinas, cuya variabilidad fue mayor.

5.2.3.2. *Biomarcadores de estrés oxidativo*

La evolución de los biomarcadores de estrés oxidativo en plasma tras la intervención con bebida funcional y cápsulas de jengibre, así como sus respectivos placebos, se muestra en la tabla 8. Los parámetros analizados incluyeron la homocisteína y el fibrinógeno, evaluados en los momentos basal y final, junto con las comparaciones intra e intergrupo.

Tabla 8. Evolución de los biomarcadores de estrés oxidativo en plasma tras la intervención.

Parámetro	BF basal	BF final	p ¹	BP basal	BP final	p ²	CJ basal	CJ final	p ³	CP basal	CP final	p ⁴	p ⁵	p ⁶
Homocisteína (μmol/L)	8.01 ± 1.92	8.88 ± 2.49	0.034*	10.10 ± 2.02	11.17 ± 2.38	0.093	9.09 ± 1.61	9.24 ± 1.87	0.543	10.34 ± 2.12	9.36 ± 2.57	0.508	0.028*	0.169
Fibrinógeno (mg/dL)	232.24 ± 32.68	236.76 ± 43.48	0.687	208.25 ± 34.24	227.63 ± 58.19	0.484	223.83 ± 28.58	237.29 ± 45.97	0.394	232.50 ± 28.66	218.00 ± 31.46	0.114	0.306	0.739

Los valores están expresados como media ± desviación estándar. BF: bebida funcional; BP: bebida placebo; CJ: cápsulas con jengibre; CP: cápsulas placebo; p¹: comparación basal-final en BF; p²: comparación basal-final en BP; p³: comparación basal-final en CJ; p⁴: comparación basal-final en CP; p⁵: comparación intergrupo en el momento basal; p⁶: comparación intergrupo en el momento final.

* Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final ($p < 0.05$). ** Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final ($p < 0.01$). El número de observaciones válidas varió entre variables debido a que el rango obtenido está por debajo de la precisión de la medida.

En el grupo de bebida funcional, se observó un incremento significativo de la homocisteína ($p = 0.034$), mientras que en el grupo placebo no se detectaron cambios relevantes. Este resultado debe interpretarse considerando que existían diferencias intergrupo en el momento basal ($p_5 = 0.028$), lo que sugiere una cierta heterogeneidad inicial que podría haber condicionado la evolución del parámetro. Cabe destacar que estas diferencias dejaron de ser significativas al final de la intervención ($p_6 = 0.169$), lo que indica una mayor homogeneidad entre grupos tras el periodo de estudio y refuerza la necesidad de interpretar estos resultados con cautela. Además, la homocisteína es un biomarcador influido por múltiples factores metabólicos y nutricionales, como el estado vitamínico y la composición corporal, por lo que su variación no refleja necesariamente de forma directa cambios en el estado oxidativo inducidos por la intervención (28). Por otro lado, los niveles de fibrinógeno no mostraron cambios significativos tras la intervención con la bebida funcional ($p = 0.687$), ni en el grupo placebo, lo que sugiere que este biomarcador, estrechamente relacionado con procesos inflamatorios y estado protrombótico, podría requerir intervenciones de mayor duración o intensidad para evidenciar modificaciones detectables. Este hallazgo es coherente con el hecho de que el fibrinógeno actúa como reactante de fase aguda y su regulación depende de mecanismos inflamatorios sistémicos más complejos (54,77,78).

En el caso de las cápsulas de jengibre, no se observaron cambios significativos en los niveles de homocisteína ni fibrinógeno tras la intervención ($p > 0.05$ en ambos casos), lo que sugiere menor efecto detectable de esta forma farmacéutica sobre estos biomarcadores en las condiciones del estudio. Esta diferencia respecto a la bebida funcional podría estar relacionada con la biodisponibilidad de los compuestos fenólicos del jengibre, ya que la matriz líquida favorece su solubilización y absorción intestinal, tal y como se ha descrito en estudios previos sobre gingeroles y shogaoles (111,175,176). Además, factores individuales como la edad o la composición corporal pudieron contribuir a una respuesta menos homogénea, especialmente en un biomarcador tan influido por el metabolismo sistémico como la homocisteína. En conjunto, la ausencia de cambios consistentes en estos biomarcadores sugiere que su modulación puede ser limitada en intervenciones de esta duración. Este comportamiento es coherente con la naturaleza de la homocisteína y el fibrinógeno, ya que ambos dependen de

múltiples factores metabólicos y no reflejan de forma directa cambios en el estado oxidativo (73,76).

En contraste con la elevada capacidad antioxidante previamente observada en la bebida funcional, especialmente mediante el ensayo ORAC, los resultados obtenidos en este apartado sugieren que el efecto del jengibre podría manifestarse de forma más sutil a nivel del equilibrio redox celular, sin traducirse necesariamente en modificaciones detectables en biomarcadores plasmáticos indirectos como la homocisteína o el fibrinógeno en el periodo de intervención evaluado.

5.2.3.3. *Biomarcadores de daño endotelial*

Se evaluaron el índice aterogénico (relación LDL/HDL), junto con los niveles de TNF- α y homocisteína, en los distintos grupos de intervención. La tabla 9 recoge la evolución de estos parámetros en los momentos basal y final, así como las comparaciones intra e intergrupo.

Tabla 9. Evolución de los biomarcadores de daño endotelial y variables asociadas tras la intervención.

Parámetro	BF basal	BF final	p ¹	BP basal	BP final	p ²	CJ basal	CJ final	p ³	CP basal	CP final	p ⁴	p ⁵	p ⁶
LDL/HDL	4.02	4.07	0.679	4.83	5.05	0.161	3.53	3.54	0.954	3.82	4.16	0.093	0.042*	0.031*
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	1.18	1.11		1.26	1.39		0.59	0.64		1.23	1.55			
TNF-α (pg/mL)	5.90	7.60	0.035*	4.78	6.08	0.068	5.91	7.39	0.009**	6.42	9.13	0.021*	0.522	0.022*
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	2.29	2.51		0.52	1.25		1.46	2.27		2.93	1.47			
Homocisteína (μmol/L)	8.01	8.88	0.034*	10.10	11.17	0.093	9.09	9.24	0.543	10.34	9.36	0.508	0.028*	0.169
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	1.92	2.49		2.02	2.38		1.61	1.87		2.12	2.57			

Los valores están expresados como media ± desviación estándar. BF: bebida funcional; BP: bebida placebo; CJ: cápsulas con jengibre; CP: cápsulas placebo; LDL/HDL: índice aterogénico. p¹: comparación basal-final en BF; p²: comparación basal-final en BP; p³: comparación basal-final en CJ; p⁴: comparación basal-final en CP; p⁵: comparación intergrupo en el momento basal; p⁶: comparación intergrupo en el momento final. * Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final (p < 0.05). ** Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final (p < 0.01). El número de observaciones válidas varió entre variables debido a que el rango obtenido está por debajo de la precisión de la medida.

En relación con el índice aterogénico, no se observaron cambios significativos tras la intervención en ninguno de los grupos ($p > 0.05$ en todos los casos). Sin embargo, se detectaron diferencias intergrupo tanto en el momento basal ($p_5 = 0.042$) como al final del estudio ($p_6 = 0.031$). La figura 15 permite visualizar esta diferencia entre grupos en el momento final.

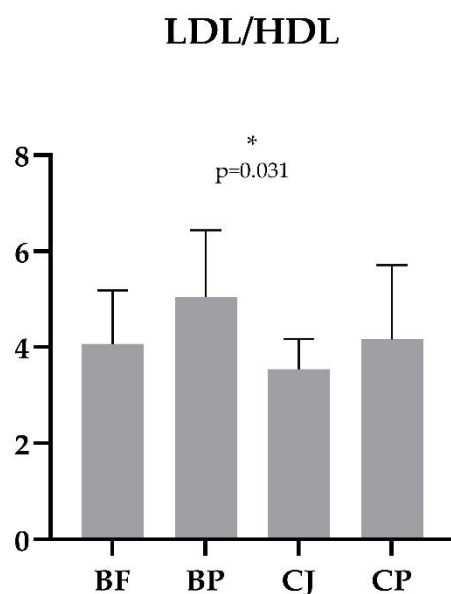


Figura 15. Comparación intergrupo del índice aterogénico (relación LDL/HDL) al final de la intervención en los distintos grupos de tratamiento.

En el grupo que consumió la bebida funcional, no se observaron cambios significativos en el índice aterogénico ($p = 0.679$), manteniéndose valores similares entre el inicio y el final de la intervención. En paralelo, la homocisteína mostró un incremento significativo ($p = 0.034$), al igual que el $\text{TNF-}\alpha$ ($p = 0.035$), en línea con lo descrito previamente en el apartado de inflamación. En conjunto, estos resultados indican que la intervención en forma líquida no produjo modificaciones detectables en estos biomarcadores en el periodo evaluado.

Este comportamiento puede relacionarse con la naturaleza de los parámetros analizados, ya que el índice LDL/HDL refleja un estado metabólico más estable, mientras que la homocisteína y el $\text{TNF-}\alpha$ presentan una mayor variabilidad y están influenciados por procesos inflamatorios y oxidativos (64,70).

En el caso de las cápsulas de jengibre, tampoco se observaron cambios significativos en el índice aterogénico ($p = 0.954$) ni en los niveles de homocisteína ($p = 0.543$), mientras que el TNF- α mostró un incremento significativo ($p = 0.009$), similar al observado en otros grupos. En conjunto, este patrón sugiere que la forma farmacéutica puede influir en la magnitud de la respuesta, probablemente en relación con la disponibilidad real de los compuestos bioactivos tras la digestión (95,96,177). En este sentido, los resultados de caracterización y digestión *in vitro* obtenidos en este estudio muestran que la liberación de estos compuestos varía en función de la matriz.

De forma global, los resultados indican que la respuesta vascular observada debe interpretarse junto con los cambios en inflamación y estrés oxidativo. Mientras que el índice aterogénico mostró una mayor dependencia de la situación metabólica basal, la homocisteína y el TNF- α presentaron un comportamiento más dinámico. En este contexto, la respuesta parece estar condicionada tanto por la interacción entre inflamación, estrés oxidativo y perfil lipídico como por la disponibilidad real de los compuestos bioactivos, influida por la forma farmacéutica (19). Este conjunto de hallazgos ayuda a entender por qué algunos biomarcadores permanecen estables a corto plazo, pese al mayor potencial funcional mostrado previamente por la bebida funcional. Del mismo modo, la distribución desigual de los grupos debe tenerse en cuenta al interpretar las diferencias intergrupo.

5.2.4. Variables secundarias

Las variables secundarias del ensayo clínico se organizaron en tres bloques: perfil lipídico y glucémico, enzimas hepáticas y parámetros antropométricos y hemodinámicos. Esta estructura permite complementar la interpretación de los resultados en relación con los principales ejes fisiopatológicos previamente analizados, aportando una visión más integradora del efecto del jengibre en personas con exceso de adiposidad.

5.2.4.1. *Perfil lipídico y glucémico*

En continuidad con los hallazgos observados en los biomarcadores principales, el análisis del perfil lipídico y glucémico tras la intervención (tabla 10) permitió evaluar la respuesta metabólica de los participantes en los distintos grupos de estudio, atendiendo tanto a la evolución intraindividual como a las posibles diferencias asociadas a la forma de administración.

Tabla 10. Evolución del perfil lipídico y glucémico en plasma tras la intervención.

Parámetro	BF basal	BF final	p ¹	BP basal	BP final	p ²	CJ basal	CJ final	p ³	CP basal	CP final	p ⁴	p ⁵	p ⁶
Colesterol total (mg/dL)	192.08	202.13	0.049*	214.88	81.33	0.398	183.54	187.82	0.412	188.96	190.05	0.878	0.183	0.067
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	29.68	31.67		36.97	6.88		24.30	22.98		37.04	36.29			
LDL (mg/dL)	124.34	128.51	0.163	147.45	150.47	0.575	115.99	116.48	0.855	117.12	123.99	0.139	0.076	0.03*
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	25.30	27.70		33.00	28.82		20.82	18.64		31.92	30.63			
HDL (mg/dL)	51.3	52.89	0.435	45.99	45.86	1.000	53.23	55.60	0.170	53.82	48.83	0.037**	0.352	0.209
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	15.14	14.99		9.93	11.97		10.57	11.69		12.49	12.09			
Triglicéridos (mg/dL)	74.5	52.89	0.017**	107.19	116.39	0.484	71.79	81.15	0.137	70.89	62.26	0.546	0.160	0.004**
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	34.20	14.99		44.86	29.52		21.11	30.74		25.60	11.48			
Glucemia basal (mg/dL)	85.78	81.33	0.006**	88.98	86.09	0.575	91.15	85.96	0.009**	87.52	89.55	0.799	0.422	0.465
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	6.32	6.88		8.24	9.30		10.76	8.63		12.53	16.93			

Los valores están expresados como media $\pm$ desviación estándar. BF: bebida funcional; BP: bebida placebo; CJ: cápsulas con jengibre; CP: cápsulas placebo; p¹: comparación basal-final en BF; p²: comparación basal-final en BP; p³: comparación basal-final en CJ; p⁴: comparación basal-final en CP; p⁵: comparación intergrupo en el momento basal; p⁶: comparación intergrupo en el momento final.

* Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final ($p < 0.05$). ** Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final ($p < 0.01$). El número de observaciones válidas varió entre variables debido a que el rango obtenido está por debajo de la precisión de la medida.

Dado que la glucemia basal fue el parámetro que mostró un comportamiento más consistente entre las dos formas activas de intervención, la figura 16 permite visualizar su evolución en los distintos grupos de estudio.

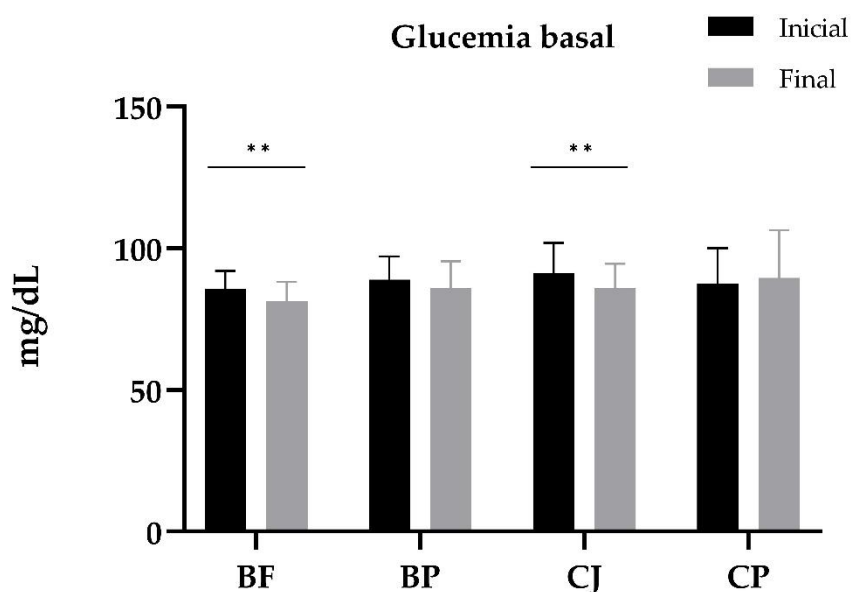


Figura 16. Evolución de los niveles de glucemia basal (mg/dL) en los diferentes grupos de intervención antes y después del ensayo.

En el grupo que consumió la bebida funcional, la respuesta fue desigual según el parámetro analizado. En el ámbito lipídico, destacó una disminución significativa de los triglicéridos ($p = 0.017$), mientras que el colesterol total mostró un incremento leve pero significativo ($p = 0.049$), sin modificaciones relevantes en LDL ni HDL. Este incremento no se acompañó de cambios en las fracciones lipoproteicas, lo que dificulta su interpretación en términos de riesgo cardiovascular. Este comportamiento apunta a una modulación selectiva del metabolismo lipídico, donde la reducción de triglicéridos podría reflejar una mayor utilización de ácidos grasos o una regulación más eficiente del metabolismo energético, sin una respuesta paralela en el resto de fracciones. En contraste con

este patrón lipídico, se observó una disminución significativa de la glucemia basal ($p = 0.006$), lo que indica una respuesta metabólica más evidente a nivel glucídico (63,107). En conjunto, estos resultados sugieren que la intervención actúa preferentemente sobre aquellos parámetros metabólicos con una respuesta más rápida, especialmente la glucemia y los triglicéridos.

En el grupo tratado con cápsulas de jengibre, la respuesta en el perfil lipídico fue más discreta, ya que no se observaron cambios significativos en colesterol total, LDL ni triglicéridos. Del mismo modo, la disminución significativa del HDL en el grupo cápsulas placebo ($p = 0.037$) obliga a interpretar este marcador con cautela, al no acompañarse de un patrón comparable en el grupo activo. Sin embargo, al igual que en la bebida funcional, se detectó una reducción significativa de la glucemia basal ($p = 0.009$), lo que refuerza la consistencia del efecto del jengibre sobre el metabolismo de la glucosa, independientemente de la forma farmacéutica. Este comportamiento es coherente con la capacidad descrita para los compuestos bioactivos del jengibre de intervenir en rutas metabólicas relacionadas con la captación de glucosa y la sensibilidad a la insulina (178–180). En este sentido, se ha propuesto que compuestos como los gingeroles pueden favorecer una utilización más eficiente de la glucosa por los tejidos periféricos y mejorar la respuesta insulínica, lo que ayudaría a explicar la disminución observada en la glucemia basal.

El análisis conjunto de los cuatro grupos indica que la glucemia basal fue el parámetro que mostró una respuesta más consistente a la intervención, con una reducción significativa en ambas formas activas de administración. Como se observa en la figura 15, este comportamiento no se reproduce de la misma manera en los grupos placebo, lo que refuerza la implicación del jengibre en esta respuesta. Por el contrario, el perfil lipídico mostró una respuesta más heterogénea, sin un patrón uniforme entre grupos. En conjunto, estos resultados apuntan a un efecto metabólico más evidente a nivel glucídico que lipídico, en línea con el potencial funcional previamente descrito para el jengibre (100,181,182).

5.2.4.2. *Enzimas hepáticas*

El análisis de las enzimas hepáticas tras la intervención (tabla 11) permitió explorar la posible implicación del jengibre sobre la función hepática en el contexto

metabólico del estudio, complementando los resultados previamente observados en otros biomarcadores.

Tabla 11. Evolución de las enzimas hepáticas en plasma tras la intervención.

Parámetro	BF basal	BF final	p ¹	BP basal	BP final	p ²	CJ basal	CJ final	p ³	CP basal	CP final	p ⁴	p ⁵	p ⁶
GOT/AST (U/L)	18.83	18.14	0.551	20.05	20.74	1.000	18.47	16.25	<0.001**	16.49	16.56	0.594	0.531	0.631
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	3.89	5.04		7.19	10.82		4.74	4.81		5.45	6.01			
GPT/ALT (U/L)	23.05	27.72	0.170	23.25	23.08	1.000	23.81	19.20	0.003**	18.75	17.40	0.314	0.711	0.218
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	10.70	15.79		6.31	10.74		13.70	9.43		4.91	4.68			

Los valores están expresados como media ± desviación estándar. BF: bebida funcional; BP: bebida placebo; CJ: cápsulas con jengibre; CP: cápsulas placebo; GOT/AST: aspartato aminotransferasa; GPT/ALT: alanina aminotransferasa; p¹: comparación basal-final en BF; p²: comparación basal-final en BP; p³: comparación basal-final en CJ; p⁴: comparación basal-final en CP; p⁵: comparación intergrupo en el momento basal; p⁶: comparación intergrupo en el momento final.

* Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final ($p < 0.05$). ** Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final ($p < 0.01$). El número de observaciones válidas varió entre variables debido a que el rango obtenido está por debajo de la precisión de la medida.

En el grupo que consumió la bebida funcional, no se observaron cambios significativos en los niveles de GOT ni GPT ($p > 0.05$ en ambos casos), manteniéndose valores estables entre el inicio y el final de la intervención. Esta estabilidad sugiere que, en las condiciones del estudio, la formulación líquida no indujo modificaciones detectables en estos marcadores hepáticos. No obstante, este resultado debe interpretarse teniendo en cuenta que se trata de enzimas relativamente conservadas en ausencia de alteración hepática manifiesta, por lo que su comportamiento no necesariamente reproduce la sensibilidad observada en otros parámetros metabólicos más dinámicos.

En contraste, en el grupo tratado con cápsulas de jengibre se observó una disminución significativa tanto de GOT ($p < 0.001$) como de GPT ($p = 0.003$), lo que indica que la respuesta hepática podría estar modulada por la forma de administración. Este descenso, no observado en los grupos placebo, apunta a un posible efecto beneficioso del jengibre sobre la función hepática, reflejado en una reducción de enzimas asociadas al daño hepatocelular (183,184). Desde un punto de vista fisiológico, la disminución de transaminasas se ha asociado con una mejora en el estado hepático y una menor presencia de estrés celular, lo que podría estar relacionado con las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias descritas para los compuestos bioactivos del jengibre (169,185).

Estos resultados muestran que la respuesta al jengibre varió según el sistema fisiológico evaluado y la forma de administración. Mientras que el perfil glucídico mostró una mejoría consistente en ambas formas de administración, el comportamiento de las enzimas hepáticas fue dependiente de la formulación, con un efecto detectable únicamente en cápsulas. Esta diferencia refuerza la idea de que el efecto hepático del jengibre puede depender en mayor medida de la formulación que otros efectos metabólicos observados en el ensayo, posiblemente en relación con la biodisponibilidad y la exposición tisular efectiva de sus compuestos bioactivos.

5.2.4.3. *Variables antropométricas y hemodinámicas*

En este último bloque de variables secundarias se examinó la evolución de los parámetros antropométricos y hemodinámicos, con el fin de comprobar si los cambios observados en los biomarcadores se acompañaban de modificaciones a

nivel corporal y tensional. La tabla 12 recoge los valores basales y finales en los distintos grupos de intervención.

Tabla 12. Evolución de los parámetros antropométricos y hemodinámicos tras la intervención.

Parámetro	BF basal	BF final	p ¹	BP basal	BP final	p ²	CJ basal	CJ final	p ³	CP basal	CP final	p ⁴	p ⁵	p ⁶
Peso (kg)	90.81	91.14	0.449	100.33	100.30	1.000	89.26	88.99	0.570	81.17	80.66	0.515	0.079	0.065
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	15.11	15.68		15.50	16.67		10.38	11.42		13.86	13.67			
Masa magra (%)	28.43	28.91	0.308	28.45	29.00	0.672	28.12	29.07	0.018*	24.79	26.24	0.093	0.369	0.566
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	5.18	5.57		6.41	5.96		5.34	4.82		2.44	3.25			
Masa grasa (%)	37.99	37.28	0.331	37.94	37.36	0.575	36.96	36.21	0.196	36.69	34.06	0.052	0.961	0.810
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	8.71	9.38		11.13	9.76		9.07	8.73		4.64	5.12			
Perímetro cintura (cm)	90.88	91.69	0.035*	95.69	95.78	0.735	94.60	94.05	0.756	89.00	88.14	0.260	0.180	0.191
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	7.43	8.10		6.46	6.43		± 9.96	10.57		5.03	5.59			
IMC (kg/m ²)	31.69	31.77	0.492	32.48	32.42	1.000	30.22	30.09	0.548	29.20	29.02	0.515	0.079	0.018*
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	3.10	2.93		3.74	3.81		2.55	2.63		1.46	1.41			
PAS (mmHg)	122.06	125.71	0.309	117.63	125.50	0.208	122.50	123.50	0.475	123.70	120.60	0.221	0.940	0.909
	±	±		±	±		±	±		±	±			
	16.57	18.54		8.67	19.52		17.13	18.73		15.58	14.59			
PAD (mmHg)	78.53	79.82	0.463	77.13	81.75	0.176	80.00	81.71	0.287	72.50	71.60	0.438	0.157	0.073
	±	±		±	±		±	±		± 6.95	±			
	13.69	11.77		5.22	14.39		11.28	11.96		6.74	6.74			

Los valores están expresados como media ± desviación estándar. BF: bebida funcional; BP: bebida placebo; CJ: cápsulas con jengibre; CP: cápsulas placebo; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. p¹: comparación basal-final en BF; p²: comparación basal-final en BP; p³:

comparación basal-final en CJ; p⁴: comparación basal-final en CP; p⁵: comparación intergrupo en el momento basal; p⁶: comparación intergrupo en el momento final. * Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final ($p < 0.05$). ** Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final ($p < 0.01$). El número de observaciones válidas varió entre variables debido a que el rango obtenido está por debajo de la precisión de la medida.

En el grupo que consumió la bebida funcional, no se observaron cambios significativos en el peso, la masa magra, la masa grasa, el IMC ni en los valores de presión arterial. Únicamente se detectó un incremento significativo del perímetro de cintura ($p = 0.035$). Este resultado apareció de forma aislada, sin cambios paralelos en el peso corporal ni en la composición corporal, por lo que no parece reflejar una modificación antropométrica global asociada a la intervención. Este comportamiento sugiere que los posibles efectos metabólicos observados previamente no se traducen de forma inmediata en modificaciones corporales o hemodinámicas. Los resultados indican que la bebida funcional no mostró un efecto claro sobre estas variables durante el periodo evaluado.

En el grupo tratado con cápsulas de jengibre tampoco se observaron cambios significativos en peso, IMC, masa grasa, perímetro de cintura, PAS o PAD. Sin embargo, se registró un incremento significativo de la masa magra (%) ($p = 0.018$), sin cambios paralelos en el resto de variables antropométricas. Este hallazgo, al no acompañarse de modificaciones en el peso corporal o la masa grasa, no permite establecer un cambio corporal consistente asociado a la intervención. A diferencia de lo observado en otros apartados, donde las cápsulas mostraron una respuesta más clara sobre enzimas hepáticas, en este caso el efecto sobre variables antropométricas y hemodinámicas fue limitado, lo que sugiere una menor sensibilidad de estos parámetros para detectar cambios a corto plazo.

Los resultados muestran una notable estabilidad en las variables antropométricas y hemodinámicas en los cuatro grupos de intervención. Aunque se observaron algunos cambios puntuales, no se identificó un patrón consistente que permitiera atribuir a la intervención un efecto claro sobre el peso corporal, la composición corporal o la presión arterial. Este comportamiento es coherente con la naturaleza de estas variables, que suelen requerir intervenciones más prolongadas o cambios más intensos en el balance energético para evidenciar modificaciones detectables. En este contexto, la ausencia de cambios no contradice los hallazgos observados previamente en biomarcadores metabólicos e inflamatorios, sino que los sitúa en un plano fisiológico más estable. Estos resultados permiten cerrar el bloque de variables secundarias desde una perspectiva integradora y enlazar con el análisis de biomarcadores adicionales, potencialmente más sensibles a cambios tempranos inducidos por la intervención.

5.2.5. Biomarcadores adicionales en muestras biológicas

Con el objetivo de ampliar la interpretación de los efectos de la intervención más allá de los parámetros previamente evaluados, se analizaron biomarcadores determinados en matrices biológicas distintas del plasma, capaces de aportar información complementaria sobre procesos que pueden no reflejarse con la misma sensibilidad en los biomarcadores primarios y secundarios considerados en el estudio. La determinación de 8-isoprostanos en orina y calprotectina fecal permitió así incorporar indicadores más específicos de peroxidación lipídica e inflamación intestinal, permitiendo profundizar en la evaluación del estrés oxidativo y complementar los resultados obtenidos en los apartados anteriores.

5.2.5.1. 8- Isoprostanos en orina

La evaluación de los niveles urinarios de 8-iso-PGF₂ α permitió analizar de forma específica la evolución de la peroxidación lipídica *in vivo* tras la intervención (tabla 13, figura 17). Este biomarcador, derivado de la oxidación no enzimática del ácido araquidónico en fosfolípidos de membrana, se considera uno de los indicadores más robustos, estables y específicos del daño oxidativo sistémico, al reflejar directamente la acción de especies reactivas sobre los lípidos celulares (186–188).

Tabla 13. Evolución de los niveles urinarios de 8-isoprostanos tras la intervención.

Parámetro	BF basal	BF final	p ¹	BP basal	BP final	p ²	CJ basal	CJ final	p ³	CP basal	CP final	p ⁴	p ⁵	p ⁶
8-iso-PGF2 α urinario (pg/mL)	599.04 ± 219.10	523.15 ± 179.39	0.255	596.39 ± 198.14	447.13 ± 207.18	0.263	678.37 ± 299.47	575.78 ± 245.97	0.021*	730.85 ± 187.03	379.66 ± 156.95	0.063	0.441	0.137

Los valores están expresados como media $\pm$ desviación estándar. BF: bebida funcional; BP: bebida placebo; CJ: cápsulas con jengibre; CP: cápsulas placebo. p¹: comparación basal-final en BF; p²: comparación basal-final en BP; p³: comparación basal-final en CJ; p⁴: comparación basal-final en CP; p⁵: comparación intergrupo en el momento basal; p⁶: comparación intergrupo en el momento final. * Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final ($p < 0.05$). ** Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final ($p < 0.01$). El número de observaciones válidas varió entre variables debido a que el rango obtenido está por debajo de la precisión de la medida.

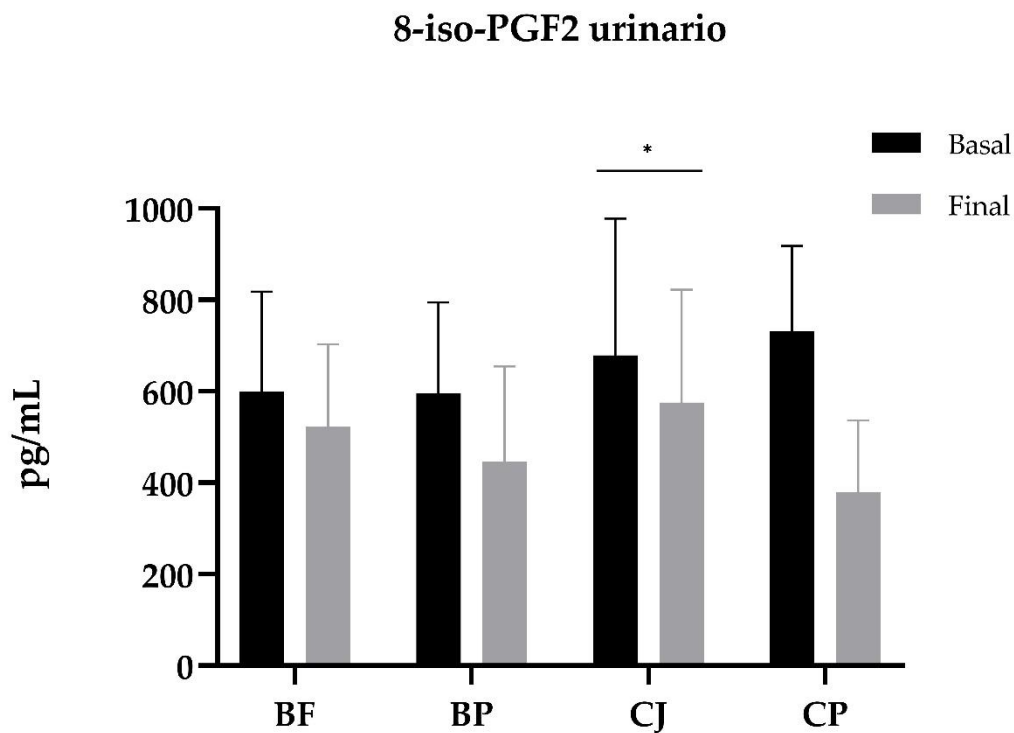


Figura 17. Evolución de los niveles urinarios de 8-isoprostanos (8-iso-PGF2 α) tras la intervención en los distintos grupos de tratamiento.

En el grupo que consumió la bebida funcional, los niveles de 8-isoprostanos en orina mostraron una disminución moderada, pasando de $599,04 \pm 219,10$ a $523,15 \pm 179,39$ pg/mL. Aunque este cambio no fue significativo ($p = 0,255$), la dirección del efecto resulta relevante, ya que apunta a una reducción de la peroxidación lipídica *in vivo*, en consonancia con la orientación antioxidante observada en otros resultados del ensayo. Dado que los 8-isoprostanos constituyen un marcador más específico del daño oxidativo sobre lípidos de membrana que otros indicadores plasmáticos indirectos, esta tendencia sugiere que la bebida funcional pudo asociarse a una modulación biológica, aunque no alcanzó significación estadística. Desde esta perspectiva, el resultado de la bebida no debe

interpretarse como ausencia de efecto, sino como una respuesta atenuada o menos definida que la observada en la formulación encapsulada.

En el grupo tratado con cápsulas de jengibre, se observó una reducción significativa de los niveles urinarios de 8-isoprostanos, desde $678,37 \pm 299,47$ hasta $575,78 \pm 245,97$ pg/mL ($p = 0,021$), tal como se aprecia en la figura 16. Este descenso indica una disminución de la peroxidación lipídica *in vivo* y constituye uno de los hallazgos más consistentes del ensayo en relación con el estrés oxidativo. Este efecto es compatible con la actividad antioxidante atribuida a los principales compuestos bioactivos de *Z. officinale*, como los gingeroles y shogaoles, descritos por su capacidad para limitar la propagación del daño oxidativo y modular el equilibrio redox celular (189,190). De forma complementaria, se ha señalado que estos compuestos pueden favorecer la respuesta antioxidante endógena y reducir la generación secundaria de especies reactivas, aportando coherencia biológica a la disminución observada en un marcador tan específico de peroxidación lipídica (88,191). Asimismo, la evidencia disponible en ensayos clínicos respalda que la suplementación con jengibre puede reducir marcadores de peroxidación lipídica y mejorar el sistema antioxidante endógeno, en línea con la tendencia observada en este estudio (192).

Al considerar conjuntamente los cuatro brazos de intervención, también se observó una disminución de los niveles de 8-isoprostanos en los grupos placebo, más acusada en el grupo cápsulas placebo, aunque sin alcanzar significación estadística. Este patrón puede estar influido por la variabilidad biológica propia de este tipo de biomarcadores, así como por factores asociados a la participación en el estudio. La ausencia de diferencias significativas entre grupos al final de la intervención indica que, aunque el cambio observado en el grupo de cápsulas de jengibre es consistente, su interpretación debe integrarse dentro del conjunto de respuestas registradas en el ensayo. Aun así, la forma de administración parece haber condicionado la magnitud de la respuesta, ya que la formulación encapsulada fue la que mostró un efecto más definido sobre la peroxidación lipídica.

La determinación de 8-isoprostanos aporta una evidencia más próxima al daño oxidativo lipídico *in vivo* y refuerza la interpretación del efecto antioxidante del jengibre en condiciones fisiológicas. Estos resultados ponen de manifiesto una modulación del estrés oxidativo a nivel sistémico, especialmente en lo relativo a la

peroxidación lipídica. Sin embargo, dado que una parte relevante de los procesos inflamatorios y oxidativos asociados a la obesidad se originan o se modulan en el entorno intestinal, resulta de interés evaluar si esta respuesta sistémica se acompaña de cambios en marcadores de inflamación local. De este modo, la determinación de calprotectina fecal permite complementar la interpretación de los efectos del jengibre, aportando información sobre la posible implicación de la mucosa intestinal y permitiendo explorar una posible interacción entre el estado redox sistémico y la inflamación intestinal.

5.2.5.2. *Calprotectina fecal*

La determinación de calprotectina fecal permitió evaluar la posible implicación de la intervención sobre la inflamación intestinal, aportando una perspectiva complementaria a los biomarcadores plasmáticos previamente analizados (tabla 14). Este marcador, utilizado como indicador de inflamación de la mucosa intestinal, refleja la infiltración de neutrófilos en el lumen intestinal y se asocia con procesos inflamatorios locales, especialmente en contextos de mayor activación inmunitaria (193,194).

Tabla 14. Evolución de los niveles de calprotectina fecal tras la intervención.

Parámetro	BF basal	BF final	p ¹	BP basal	BP final	p ²	CJ basal	CJ final	p ³	CP basal	CP final	p ⁴	p ⁵	p ⁶
Calprotectina fecal (µg/g)	22.32	33.27	0.331	10.98	17.33	0.345	19.38	20.72	0.592	26.76	24.31	0.866	0.891	0.424
	± 25.88	± 30.18		± 6.54	± 15.45		± 20.58	± 23.32		± 27.57	± 13.79			

Los valores están expresados como media ± desviación estándar. BF: bebida funcional; BP: bebida placebo; CJ: cápsulas con jengibre; CP: cápsulas placebo. p¹: comparación basal-final en BF; p²: comparación basal-final en BP; p³: comparación basal-final en CJ; p⁴: comparación basal-final en CP; p⁵: comparación intergrupo en el momento basal; p⁶: comparación intergrupo en el momento final. * Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final ($p < 0.05$). ** Indica diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y final ($p < 0.01$). El número de observaciones válidas varió entre variables debido a que el rango obtenido está por debajo de la precisión de la medida.

En el grupo que consumió la bebida funcional, los niveles de calprotectina fecal mostraron un incremento moderado, pasando de $22,32 \pm 25,88$ a $33,27 \pm 30,18$ $\mu\text{g/g}$, sin alcanzar significación estadística ($p = 0,331$). Este marcador no reproduce la tendencia observada en otros parámetros analizados, lo que apunta a una menor capacidad para reflejar cambios inducidos por la intervención cuando no existe previamente una alteración inflamatoria intestinal más marcada. Aunque diversos estudios han descrito que los compuestos bioactivos del jengibre pueden modular la inflamación intestinal mediante la inhibición de vías proinflamatorias como NF- κB , la reducción de citoquinas como TNF- α , IL-6 o IL-1 β y la interacción con la microbiota intestinal y sus metabolitos (65,101), estos efectos se han evidenciado principalmente en condiciones de inflamación intestinal activa, lo que puede limitar su traducción a cambios detectables en calprotectina en la población estudiada (66,193,195). Este patrón difiere del observado en biomarcadores sistémicos, que mostraron una mayor sensibilidad a la intervención.

En el grupo tratado con cápsulas de jengibre, los niveles de calprotectina fecal se mantuvieron prácticamente estables a lo largo de la intervención, este resultado refuerza la limitada respuesta de este biomarcador en las condiciones evaluadas. Aunque compuestos como 6-gingerol o 6-shogaol han demostrado efectos antiinflamatorios locales en modelos experimentales (incluyendo la disminución de citoquinas proinflamatorias y el aumento de mediadores antiinflamatorios como IL-10 e IL-22) (195,196), estos mecanismos no necesariamente se traducen en modificaciones medibles en ausencia de inflamación intestinal clínicamente relevante.

Al analizar los cuatro brazos de intervención, no se observaron cambios significativos en los niveles de calprotectina fecal ni diferencias intergrupo en los momentos basal ($p_5 = 0,891$) o final ($p_6 = 0,424$). Aunque se registraron ligeras variaciones en todos los grupos, estas no siguieron un patrón consistente ni permitieron atribuir un efecto específico a la intervención. Este comportamiento es coherente con la naturaleza del biomarcador, cuya elevación se asocia principalmente a procesos inflamatorios intestinales más pronunciados, mostrando una capacidad limitada para detectar modificaciones sutiles en contextos de inflamación de bajo grado (194).

Los resultados indican que la intervención no indujo cambios relevantes en la inflamación intestinal evaluada mediante calprotectina fecal. Este hallazgo no contradice los efectos observados en otros biomarcadores, sino que los sitúa en un plano fisiológico diferente, donde la respuesta al jengibre parece manifestarse con mayor claridad a nivel sistémico o en procesos relacionados con el estrés oxidativo. De este modo, la inclusión de este biomarcador contribuye a completar la interpretación del ensayo, mostrando que la respuesta biológica no es uniforme entre compartimentos, sino dependiente del tejido, del marcador analizado y del estado basal de los participantes.

5.2.6. Biodisponibilidad *in vivo* y caracterización de metabolitos plasmáticos tras la ingesta de *Z. officinale*

La evaluación de la biodisponibilidad *in vivo* permitió confirmar la aparición en plasma de metabolitos derivados de *Z. officinale* tras la ingesta aguda de la bebida funcional. Este análisis aportó información sobre la absorción, biotransformación y persistencia plasmática de los metabolitos derivados del jengibre, así como sobre su utilidad como potenciales marcadores de exposición aguda tras el consumo. La integración de estos resultados con la caracterización fitoquímica, la capacidad antioxidante *in vitro* y la bioaccesibilidad gastrointestinal proporciona una visión más completa sobre el comportamiento biológico de la formulación desarrollada.

5.2.6.1. Identificación de metabolitos plasmáticos

El análisis plasmático realizado tras la ingesta aguda de la bebida funcional permitió identificar y cuantificar un total de seis metabolitos derivados de *Z. officinale* de los 104 compuestos monitorizados mediante UPLC-MS/MS (anexo 5), cuyas propiedades cromatográficas y espectrométricas se resumen en la tabla 15. Los metabolitos detectados correspondieron mayoritariamente a formas conjugadas, concretamente glucurónidos derivados de gingeroles y gingerdioles, lo que indica una rápida biotransformación de los compuestos fenólicos del jengibre tras su absorción intestinal.

Tabla 15. Propiedades cromatográficas y espectrométricas de los metabolitos derivados de *Z. officinale* identificados y cuantificados en plasma tras la ingesta aguda de la bebida funcional.

Compuestos	RT (min)	Ión precursor [M-H] - (m/z)	CV (V)	Iones producidos			Estándar utilizado para la cuantificación
				Cuantificador (m/z)	Calificadores (m/z)	CE (V)	
3'-desmetil-8-gingerdiol glucurónido	7.22	485	32	113	309, 291, 175	20	ácido ferúlico glucurónido
4-shogaol	9.81	247	32	121	247	20	ácido ferúlico
3'-desmetil-8-gingerol glucurónido	7.86	483	32	113	307, 289, 175	20	ácido ferúlico glucurónido
10-gingerdiol glucurónido	7.26	527	32	113	351, 333, 175	20	ácido ferúlico glucurónido
4-gingerdiol glucurónido	7.44	443	32	267	249, 113, 175	20	ácido ferúlico glucurónido
6-gingerol glucurónido	8.86	469	32	113	293, 275, 175	20	ácido ferúlico glucurónido

RT: tiempo de retención; m/z: relación masa/carga; CV: voltaje de cono; CE: energía de colisión.

Entre los metabolitos identificados predominaron formas conjugadas derivadas de gingeroles y gingerdioles, concretamente 3'-desmetil-8-gingerdiol glucurónido (3D-8GDG), 3'-desmetil-8-gingerol glucurónido (3D-8GG), 10-gingerdiol glucurónido (10GDG), 4-gingerdiol glucurónido (4GDG) y 6-gingerol glucurónido (6GG). Este patrón es consistente con la actividad de las enzimas de fase II, especialmente las UDP-glucuronosiltransferasas, responsables de la glucuronidación de compuestos fenólicos tras su absorción intestinal (197,198).

De forma diferencial, 4-shogaol fue el único compuesto detectado en forma libre (aglicón), lo que sugiere un comportamiento metabólico distinto respecto al resto de metabolitos identificados. Este hallazgo adquiere relevancia al considerar que otros shogaoles estructuralmente relacionados, como 6-shogaol, fueron incluidos en el panel analítico, pero no se detectaron en ninguna muestra. Esta diferencia podría estar relacionada con variaciones en estabilidad química, velocidad de biotransformación o susceptibilidad a procesos de conjugación.

Estos resultados muestran que la exposición sistémica tras la ingesta de jengibre se produce principalmente en forma de metabolitos conjugados, como consecuencia del metabolismo presistémico tras la absorción. Este hallazgo refuerza la necesidad de considerar dichos conjugados como los principales biomarcadores de exposición tras la ingesta de jengibre, diferenciándolos de los compuestos originalmente presentes en la matriz alimentaria (142,199).

5.2.6.2. *Perfil farmacocinético plasmático*

El análisis de la evolución temporal de los metabolitos plasmáticos identificados permitió caracterizar su comportamiento farmacocinético tras la ingesta aguda de la bebida funcional (figura 18 y tabla 16). De forma general, todos los metabolitos detectados presentaron una absorción rápida, alcanzando el tiempo hasta la concentración máxima plasmática (T_{max}) a la 1 h post-ingesta. Este patrón indica una aparición temprana de los metabolitos en circulación sistémica.

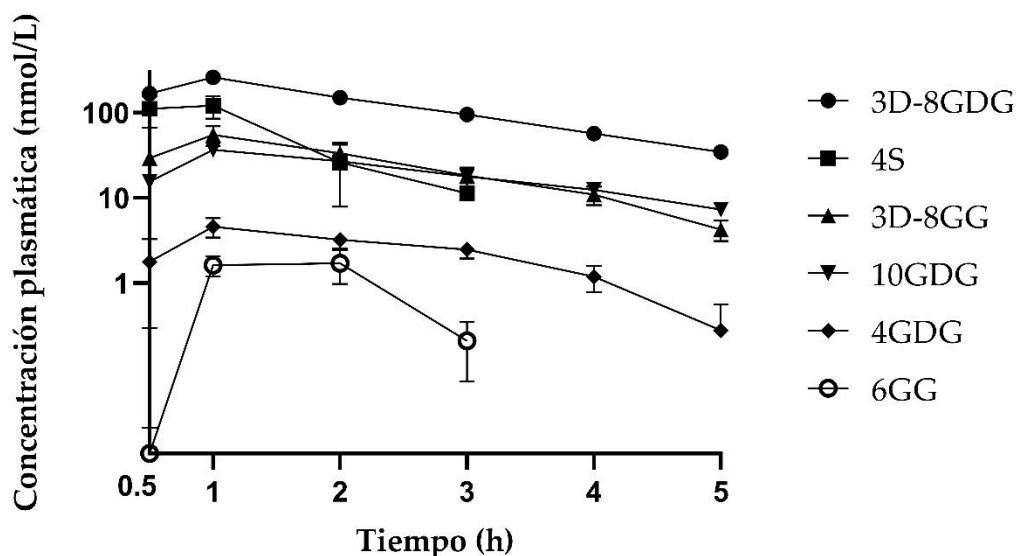


Figura 18. Perfil farmacocinético plasmático de los metabolitos derivados de *Z. officinale* detectados tras la ingesta aguda de la bebida funcional de jengibre.

Los datos se expresan como media $\pm$ error estándar de la media (SEM) ($n = 12$). La concentración plasmática se representa en escala logarítmica ($\log_{10}$) para facilitar la visualización de metabolitos de baja abundancia. Se excluyeron los tiempos 0 y 24 h al no detectarse metabolitos en plasma (ND). 3D-8GDG: 3'-desmetil-8-gingerdiol glucurónido; 4S: 4-shogaol; 3D-8GG: 3'-desmetil-8-gingerol glucurónido; 10GDG: 10-gingerdiol glucurónido; 4GDG: 4-gingerdiol glucurónido; 6GG: 6-gingerol glucurónido.

Tal y como se observa en la figura 18, el comportamiento cinético mostró un patrón homogéneo en el momento de máxima concentración, aunque con diferencias claras en el tiempo de permanencia en plasma. Entre los metabolitos detectados, 3'-desmetil-8-gingerdiol glucurónido presentó la mayor persistencia, siendo detectable durante todo el periodo de seguimiento hasta las 5 h post-ingesta. En contraste, 4-shogaol (4S) presentó una cinética más transitoria, dejando de ser detectable después de las 3 h.

Por su parte, 3'-desmetil-8-gingerol glucurónido, 10-gingerdiol glucurónido y 4-gingerdiol glucurónido también permanecieron detectables durante el periodo de seguimiento, aunque con concentraciones inferiores. En cambio, 6-gingerol glucurónido presentó el perfil más limitado, con la menor C_{max} y detección restringida a las primeras 2 h (tabla 16). Estos resultados reflejan diferencias en la

absorción, biotransformación y eliminación de los distintos derivados fenólicos del jengibre, probablemente condicionadas por sus características estructurales y su distinta afinidad por enzimas metabolizadoras (113,197,200).

Tabla 16. Parámetros farmacocinéticos y utilidad de los metabolitos derivados de *Z. officinale* como marcadores plasmáticos de exposición aguda tras la ingesta de la bebida funcional.

Metabolito	Tmax (h)	Cmax (nmol/L)	Tiempo máximo de detección (h)	Utilidad como marcador de exposición	Limitación principal
3'-desmetil-8-gingerdiol glucurónido	1	260.54 ± 24.52	5	Marcador plasmático más robusto de exposición aguda	Requiere validación en estudios de mayor tamaño
4-shogaol	1	120.75 ± 35.25	3	Marcador secundario de exposición temprana	Ventana corta de detección
3'-desmetil-8-gingerol glucurónido	1	54.78 ± 14.31	5	Marcador complementario de exposición	Menor abundancia plasmática
10-gingerdiol glucurónido	1	36.57 ± 3.53	5	Marcador complementario de exposición	Exposición sistémica intermedia
4-gingerdiol glucurónido	1	4.60 ± 1.18	5	Marcador de baja intensidad	Concentración plasmática reducida
6-gingerol glucurónido	1	1.71 ± 0.73	2	Marcador débil de exposición	Baja Cmax y detección limitada

Tmax: tiempo hasta alcanzar la concentración máxima plasmática; Cmax: concentración máxima plasmática; los datos se expresan como media ± error estándar de la media (SEM) (n = 12).

Los perfiles farmacocinéticos observados concuerdan con estudios previos de biodisponibilidad en humanos, en los que gingeroles, shogaos y sus metabolitos alcanzaron valores de Tmax entre 0,67 y 1,33 h tras administración oral, con predominio de formas conjugadas y rápida eliminación (93,109,201). La ausencia de metabolitos detectables a las 24 h sugiere una exposición transitoria, patrón descrito previamente para compuestos fenólicos derivados del jengibre (108,199).

Además de caracterizar la biodisponibilidad *in vivo*, estos resultados permiten identificar metabolitos con distinta utilidad como marcadores plasmáticos de exposición aguda tras la ingesta de la bebida funcional. Como se muestra en la tabla 16, dicha utilidad depende de la concentración máxima alcanzada y del tiempo de permanencia en circulación.

5.2.6.3. Jerarquía de exposición sistémica de los metabolitos circulantes

La comparación de las concentraciones máximas plasmáticas permitió establecer una jerarquía clara de exposición sistémica entre los metabolitos detectados tras la ingesta aguda de la bebida funcional (figura 19). El metabolito predominante fue 3'-desmetil-8-gingerdiol glucurónido, seguido de 4-shogaol. En un segundo nivel de exposición se situaron 3'-desmetil-8-gingerol glucurónido y 10-gingerdiol glucurónido, mientras que 4-gingerdiol glucurónido y 6-gingerol glucurónido mostraron una exposición sistémica claramente inferior.

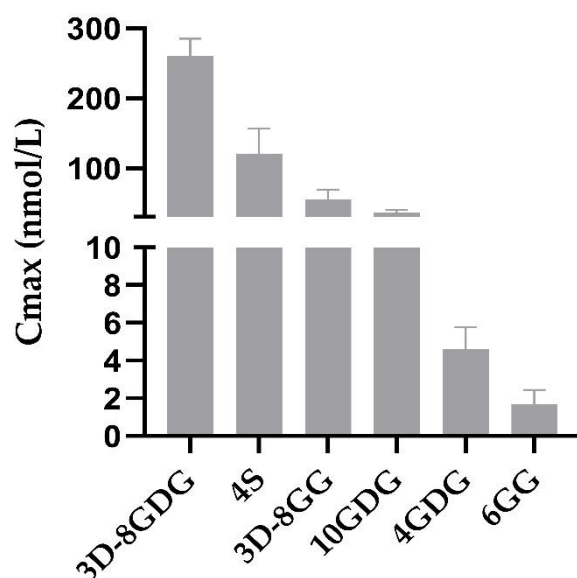


Figura 19. Jerarquía de exposición sistémica de los metabolitos derivados de *Z. officinale* en función de su concentración máxima plasmática (C_{max}) tras la ingesta aguda de la bebida funcional.

Los datos se expresan como media $\pm$ error estándar de la media (SEM) (n = 12). 3D-8GDG: 3'-desmetil-8-gingerdiol glucurónido; 4S: 4-shogaol; 3D-8GG: 3'-desmetil-8-gingerol glucurónido; 10GDG: 10-gingerdiol glucurónido; 4GDG: 4-gingerdiol glucurónido; 6GG: 6-gingerol glucurónido.

Este patrón indica que la presencia plasmática de los compuestos derivados de *Z. officinale* no depende únicamente de su abundancia inicial en la bebida funcional, sino también de su estabilidad durante la digestión, su fracción bioaccesible y su posterior biotransformación tras la absorción. En este sentido, la baja representación plasmática de 6-gingerol glucurónido, pese a que 6-gingerol fue uno de los compuestos mayoritarios de la bebida funcional y mostró una elevada bioaccesibilidad *in vitro*, evidencia que ni la abundancia inicial en la matriz ni la fracción bioaccesible garantizan una mayor exposición sistémica.

Por el contrario, la elevada concentración y persistencia de 3'-desmetil-8-gingerdiol glucurónido sugiere una contribución relevante de los procesos de metabolismo de fase I y fase II en la generación de metabolitos circulantes, en línea con estudios previos que describen una intensa biotransformación intestinal y hepática de gingeroles (93,201). Estas características lo posicionan como el marcador plasmático más robusto de exposición aguda tras la ingesta de jengibre. De forma paralela, la elevada exposición de 4-shogaol, detectado en forma libre, refuerza la hipótesis de que determinados shogaos presentan una mayor estabilidad química y una menor susceptibilidad a la conjugación inmediata, favoreciendo su presencia transitoria en circulación (198,199,202).

5.2.6.4. *Implicación biológica de la exposición sistémica a metabolitos derivados de Z. officinale*

La detección predominante de metabolitos conjugados en plasma sugiere que la exposición sistémica tras la ingesta de jengibre se produce principalmente después de un intenso metabolismo presistémico, lo que condiciona su forma de distribución y su posible mecanismo de acción biológica. Lejos de considerarse productos metabólicos inactivos, diversos estudios han propuesto que los conjugados glucurónidos pueden actuar como reservorios circulantes, capaces de liberar compuestos activos a nivel tisular mediante procesos de desconjugación enzimática, principalmente mediados por β -glucuronidasas presentes en tejidos periféricos y en entornos inflamatorios (198,201,203).

Este mecanismo resulta especialmente relevante en el contexto de la obesidad y del estado inflamatorio crónico de bajo grado, donde el aumento de la actividad inflamatoria local podría favorecer la liberación de aglicones bioactivos en tejidos diana, aumentando su disponibilidad efectiva a nivel celular (91,185). Desde esta

perspectiva, la actividad biológica de los metabolitos circulantes derivados del jengibre no dependería únicamente de su concentración plasmática circulante, sino también de su capacidad de regeneración local y de interacción con vías moleculares implicadas en la inflamación, el estrés oxidativo y la función endotelial (88).

La exposición observada para determinados metabolitos, junto con su rápida aparición en circulación, aporta una base biológica coherente para interpretar su posible participación en procesos biológicos relevantes. En este sentido, la biodisponibilidad *in vivo* constituye un elemento clave para comprender el destino metabólico de los compuestos bioactivos de *Z. officinale* y su posible contribución funcional tras la ingesta.

Estos hallazgos indican que la actividad biológica de la bebida funcional de jengibre no depende únicamente de la composición inicial de la matriz, sino también de los procesos de transformación metabólica posteriores a la absorción intestinal. La presencia de metabolitos circulantes potencialmente activos refuerza la relevancia de la biodisponibilidad en la interpretación funcional de los efectos observados tras la intervención.

5.2.7. Integración de resultados y análisis global del ensayo clínico

La integración de los resultados obtenidos permite establecer una secuencia funcional coherente entre las distintas etapas evaluadas en el estudio, conectando la caracterización fitoquímica, la actividad antioxidante *in vitro*, la bioaccesibilidad gastrointestinal, la biodisponibilidad sistémica y la respuesta clínica observada tras la intervención. Esta visión integradora muestra que la actividad biológica de *Z. officinale* responde a un proceso escalonado, en el que cada etapa condiciona la siguiente.

La formulación líquida presentó una elevada carga de compuestos bioactivos, junto con una mayor capacidad antioxidante y una fracción bioaccesible superior, lo que favorece su disponibilidad para la absorción intestinal. Sin embargo, la relación entre composición química, bioaccesibilidad y exposición sistémica no fue directa, sino condicionada por procesos de transformación metabólica que modifican la forma final en la que estos compuestos alcanzan la circulación.

El predominio de metabolitos conjugados y su rápida aparición plasmática refuerzan la idea de que la exposición biológica al jengibre se produce principalmente a través de formas biotransformadas y no de compuestos nativos. Este aspecto adquiere especial relevancia al considerar que estos metabolitos pueden actuar como formas de transporte y liberación en tejidos diana, especialmente en entornos con mayor actividad inflamatoria, donde los procesos de desconjugación podrían aumentar su disponibilidad local (204–206).

La respuesta de los biomarcadores clínicos mostró un comportamiento diferente según el eje fisiopatológico evaluado. Algunos parámetros presentaron una respuesta más consistente, mientras que otros permanecieron estables o mostraron una elevada variabilidad. Este patrón sugiere que la capacidad de respuesta depende tanto de la exposición sistémica alcanzada como de la sensibilidad biológica y la dinámica de cada biomarcador.

Estos hallazgos permiten plantear un modelo explicativo en el que la eficacia funcional del jengibre depende de la interacción entre la matriz de administración, la liberación digestiva de sus compuestos bioactivos, su transformación metabólica y la accesibilidad tisular de sus metabolitos. Este enfoque permite interpretar la diversidad de respuestas observadas y aporta una base biológica para comprender la complejidad funcional de este tipo de intervenciones nutricionales.

VI – CONCLUSIONES

VI -CONCLUSIONES

Tras la caracterización funcional y la evaluación clínica de distintas formulaciones de *Zingiber officinale* Roscoe durante 60 días en adultos con exceso de tejido adiposo, se puede concluir que:

- La bebida funcional desarrollada presentó una adecuada aceptabilidad sensorial, lo que permitió su selección como matriz principal de intervención.
- La formulación líquida presentó una mayor concentración de compuestos bioactivos, una mayor capacidad antioxidante *in vitro* y una mayor bioaccesibilidad gastrointestinal respecto al resto de formulaciones.
- La biodisponibilidad *in vivo* confirmó la aparición en plasma de metabolitos derivados de *Z. officinale* tras la ingesta de la bebida funcional, identificándose formas conjugadas como principales metabolitos circulantes y potenciales marcadores plasmáticos de exposición aguda.
- El consumo diario de jengibre produjo una mejora del perfil inflamatorio sistémico, reflejada principalmente en la reducción de proteína C reactiva, sin observarse cambios consistentes en otros biomarcadores inflamatorios.
- Se produjo una mejora del estado oxidativo, evidenciada por la reducción de los niveles urinarios de 8-isoprostanos.
- La intervención produjo una mejora del metabolismo glucídico, reflejada en la disminución de la glucemia basal.
- La formulación encapsulada produjo una mejora de los marcadores de función hepática, evidenciada por la reducción de GOT y GPT.
- No se observaron cambios significativos en variables antropométricas, perfil lipídico ni presión arterial tras la intervención.
- El consumo diario de jengibre durante 60 días no mostró acontecimientos adversos relevantes y presentó una adecuada tolerabilidad y seguridad.
- Los resultados obtenidos respaldan el potencial de *Zingiber officinale* Roscoe como estrategia nutricional complementaria en la modulación de procesos

inflamatorios, oxidativos y metabólicos asociados al exceso de tejido adiposo.

VII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Una de las principales limitaciones de la presente investigación fue el tamaño muestral empleado, ya que, aunque permitió evaluar el efecto de la suplementación sobre diferentes biomarcadores relacionados con inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial, una muestra mayor podría haber aportado una mayor potencia estadística y permitido detectar cambios significativos en variables que mostraron únicamente tendencias de mejora.

Otra limitación relevante fue la presencia de diferencias significativas intergrupo en algunas variables basales antes del inicio del estudio. Aunque este hecho puede ocurrir de forma aleatoria en ensayos clínicos con muestras moderadas, estas diferencias iniciales podrían haber condicionado parcialmente la magnitud de respuesta observada.

Por otra parte, aunque se realizó un seguimiento periódico de los participantes mediante contacto telefónico y correo electrónico, así como la cuantificación del producto sobrante al finalizar el estudio, no fue posible garantizar con absoluta certeza el cumplimiento completo de la pauta establecida. Este aspecto constituye una limitación habitual en intervenciones nutricionales, donde la adherencia depende en gran medida de la implicación individual de cada participante.

Asimismo, la formulación líquida administrada presentaba un volumen diario relativamente elevado (300 mL), lo que pudo comprometer la adherencia en determinados sujetos y afectar tanto a la tolerancia como a la aceptación del producto. En relación con ello, durante el desarrollo del estudio se registraron abandonos asociados a efectos adversos leves, principalmente molestias gastrointestinales, lo que pudo reducir el tamaño muestral final y condicionar parcialmente la interpretación de algunos resultados.

Otra limitación a considerar fue la ausencia de un control dietético estricto durante el periodo de estudio. A los participantes se les indicó mantener sus hábitos alimentarios habituales, con el objetivo de no alterar su estilo de vida y facilitar la adherencia al protocolo; sin embargo, variaciones dietéticas individuales

podrían haber actuado como factor de confusión en algunos de los biomarcadores analizados.

Por último, la duración del estudio (60 días) podría considerarse limitada para evaluar modificaciones más profundas en determinados parámetros fisiológicos y metabólicos. Del mismo modo, la elevada variabilidad interindividual en la absorción, metabolismo y biotransformación de los compuestos bioactivos del jengibre podría explicar parte de la heterogeneidad observada en la respuesta clínica.

Como futuras líneas de investigación, se proponen los siguientes puntos:

- Evaluar el efecto de la bebida funcional de jengibre en poblaciones con un mayor grado de inflamación basal, estrés oxidativo y alteración endotelial, como pacientes con artritis, artrosis o enfermedad inflamatoria intestinal, donde los efectos de la intervención podrían ser más evidentes.
- Optimizar la formulación de la bebida funcional mediante nuevas estrategias galénicas que permitan reducir el volumen de administración y mejorar la adherencia y tolerabilidad.
- Profundizar en los mecanismos moleculares de acción del jengibre mediante estudios *in vitro* en cultivos celulares sometidos a condiciones de inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial.
- Abordar con mayor profundidad el estudio de la absorción, metabolismo y biotransformación de los principales compuestos bioactivos del jengibre para comprender mejor su relación con la respuesta clínica observada.

VIII - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* febrero de 2014;25(1):20-6. doi:10.1097/MOL.000000000000044 PubMed PMID: 24370845.
2. Graham H, White PCL. Social determinants and lifestyles: integrating environmental and public health perspectives. *Public Health.* diciembre de 2016;141:270-8. doi:10.1016/j.puhe.2016.09.019 PubMed PMID: 27814893.
3. Constitution of the World Health Organization [Internet]. [citado 23 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/about/governance/constitution>
4. Herrero Jaén S. Formalización del concepto de salud a través de la lógica: impacto del lenguaje formal en las ciencias de la salud. *Ene.* agosto de 2016;10(2):0-0.
5. Busse R. Tackling Chronic Disease in Europe: Strategies, Interventions and Challenges. WHO Regional Office Europe; 2010. 127 p.
6. Munteanu C, Schwartz B. Interactions between Dietary Antioxidants, Dietary Fiber and the Gut Microbiome: Their Putative Role in Inflammation and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* enero de 2024;25(15):15. doi:10.3390/ijms25158250
7. Kalogerakou T, Antoniadou M. The Role of Dietary Antioxidants, Food Supplements and Functional Foods for Energy Enhancement in Healthcare Professionals. *Antioxidants.* diciembre de 2024;13(12):12. doi:10.3390/antiox13121508
8. Granato D. Functional foods to counterbalance low-grade inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases: a multilayered strategy combining food and health sciences. *Current Opinion in Food Science.* 1 de octubre de 2022;47:100894. doi:10.1016/j.cofs.2022.100894
9. Hamed-Shahraki S, Jowshan MR, Zolghadrpour MA, Amirkhizi F, Asghari S. Dietary phytochemical index is favorably associated with oxidative stress status and cardiovascular risk factors in adults with obesity. *Sci Rep.* 29 de abril de 2023;13(1):7035. doi:10.1038/s41598-023-34064-4
10. Fekete M, Lehoczki A, Kryczyk-Poprawa A, Zábó V, Varga JT, Bálint M, et al. Functional Foods in Modern Nutrition Science: Mechanisms, Evidence, and Public Health Implications. *Nutrients.* enero de 2025;17(13):13. doi:10.3390/nu17132153

11. Luvián-Morales J, Varela-Castillo FO, Flores-Cisneros L, Cetina-Pérez L, Castro-Eguiluz D. Functional foods modulating inflammation and metabolism in chronic diseases: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(16):4371-92. doi:10.1080/10408398.2021.1875189 PubMed PMID: 33506690.
12. Kanner J, German JB, Kinsella JE. Initiation of lipid peroxidation in biological systems. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1987;25(4):317-64. doi:10.1080/10408398709527457 PubMed PMID: 3304843.
13. Wu KK, Aleksic N, Ballantyne CM, Ahn C, Juneja H, Boerwinkle E. Interaction between soluble thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 in predicting risk of coronary heart disease. *Circulation*. 8 de abril de 2003;107(13):1729-32. doi:10.1161/01.CIR.0000064894.97094.4F PubMed PMID: 12668515.
14. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. noviembre de 2003;26(11):3160-7. doi:10.2337/diacare.26.11.3160 PubMed PMID: 14578255.
15. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. octubre de 2002;23(5):599-622. doi:10.1210/er.2001-0039 PubMed PMID: 12372842.
16. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 16 de abril de 2005;365(9468):1415-28. doi:10.1016/S0140-6736(05)66378-7 PubMed PMID: 15836891.
17. Xiao Y, Liu D, Cline MA, Gilbert ER. Chronic stress, epigenetics, and adipose tissue metabolism in the obese state. *Nutr Metab (Lond)*. 19 de octubre de 2020;17:88. doi:10.1186/s12986-020-00513-4 PubMed PMID: 33088334; PubMed Central PMCID: PMC7574417.
18. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 1 de diciembre de 2015;13(10):423-44. doi:10.1089/met.2015.0095 PubMed PMID: 26569333; PubMed Central PMCID: PMC4808277.
19. Sachdeva V, Roy A, Bharadvaja N. Current Prospects of Nutraceuticals: A Review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(10):884-96. doi:10.2174/1389201021666200130113441 PubMed PMID: 32000642.
20. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol*. 1 de junio de 2017;46(3):1029-56.

- doi:10.1093/ije/dyw319 PubMed PMID: 28338764; PubMed Central PMCID: PMC5837313.
21. Mao QQ, Xu XY, Cao SY, Gan RY, Corke H, Beta T, et al. Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*zingiber officinale* roscoe). Foods. MDPI; 2019. doi:10.3390/foods8060185
 22. Ajanaku CO, Ademosun OT, Atohengbe PO, Ajayi SO, Obafemi YD, Owolabi OA, et al. Functional bioactive compounds in ginger, turmeric, and garlic. Front Nutr. 2022;9:1012023. doi:10.3389/fnut.2022.1012023 PubMed PMID: 36570131; PubMed Central PMCID: PMC9773837.
 23. Alolga RN, Wang F, Zhang X, Li J, Tran LSP, Yin X. Bioactive Compounds from the Zingiberaceae Family with Known Antioxidant Activities for Possible Therapeutic Uses. Antioxidants. MDPI; 2022. doi:10.3390/antiox11071281
 24. Ballester P, Cerdá B, Arcusa R, García-Muñoz AM, Marhuenda J, Zafrilla P. Antioxidant Activity in Extracts from Zingiberaceae Family: Cardamom, Turmeric, and Ginger. Molecules. MDPI; 2023. doi:10.3390/molecules28104024 PubMed PMID: 37241765.
 25. Shaker NO, El-Naggar ; M. E., El-Sawey ; M. M., El-Rahman HNA. Bioactivity of ginger, *Zingiber officinale* rhizomes extract against two-spotted spider mite, *Tetranychus urticae* koch (Acari: tetranychidae) and characterization of its volatile components using GC/MS technique. J. Plant Prot. and Path., Mansoura Univ. 2013. p. 1035-40.
 26. Gariballa S, Nemmar A, Elzaki O, Zaaba NE, Yasin J. Urinary Oxidative Damage Markers and Their Association with Obesity-Related Metabolic Risk Factors. Antioxidants. mayo de 2022;11(5):5. doi:10.3390/antiox11050844
 27. Kamaruddin MSH, Chong GH, Mohd Daud N, Putra NR, Md Salleh L, Suleiman N. Bioactivities and green advanced extraction technologies of ginger oleoresin extracts: A review. Food Res Int. febrero de 2023;164:112283. doi:10.1016/j.foodres.2022.112283 PubMed PMID: 36737895.
 28. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. Antioxidants and Redox Signaling. Mary Ann Liebert Inc.; 2015. p. 1144-70. doi:10.1089/ars.2015.6317 PubMed PMID: 26415143.
 29. Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. Crit Rev Food Sci Nutr. 2005;45(4):287-306. doi:10.1080/1040869059096 PubMed PMID: 16047496.
 30. Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, Germolec D, Graham LB, Parker CE, et al. Biomarkers of oxidative stress study II: are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl₄ poisoning? Free Radic Biol Med. 15 de

- marzo de 2005;38(6):698-710. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.09.017 PubMed PMID: 15721980.
31. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7432797. doi:10.1155/2016/7432797 PubMed PMID: 27738491; PubMed Central PMCID: PMC5055983.
 32. Jawhara S. How Do Polyphenol-Rich Foods Prevent Oxidative Stress and Maintain Gut Health? *Microorganisms*. agosto de 2024;12(8):8. doi:10.3390/microorganisms12081570
 33. Carvajal Carvajal C. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*. marzo de 2019;36(1):91-100.
 34. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. julio de 2010;4(8):118-26. doi:10.4103/0973-7847.70902 PubMed PMID: 22228951; PubMed Central PMCID: PMC3249911.
 35. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J*. diciembre de 2004;18(15):1791-800. doi:10.1096/fj.04-2330rev PubMed PMID: 15576482.
 36. Morrow JD, Roberts LJ. The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. *Prog Lipid Res*. marzo de 1997;36(1):1-21. doi:10.1016/s0163-7827(97)00001-5 PubMed PMID: 9373618.
 37. Costabile G, Della Pepa G, Bozzetto L, Annuzzi G, Vetrani C, Giacco R, et al. Urine 8-isoprostane in relation to adiposity and insulin resistance in individuals at high cardiometabolic risk. *Metab Syndr Relat Disord*. mayo de 2015;13(4):187-91. doi:10.1089/met.2014.0119 PubMed PMID: 25714911.
 38. Al-Ailla AAK, Khaled FA. The Effect of Ginger Extract (*Zingiber officinale* Roscoe) on antioxidant enzymes and free radical in rabbits. *IOSR Journals Biochemistry and biotechnology*. 5(1). doi:10.9790/264X-0501023740
 39. Yan T, Liang C, Fan H, Zhou W, Huang L, Qi S, et al. KAP1 silencing relieves OxLDL-induced vascular endothelial dysfunction by down-regulating LOX-1. *Biosci Rep*. 28 de agosto de 2020;40(8):BSR20200821. doi:10.1042/BSR20200821 PubMed PMID: 32725144; PubMed Central PMCID: PMC7414520.
 40. Di Pietro N, Formoso G, Pandolfi A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. septiembre de 2016;84:1-7. doi:10.1016/j.vph.2016.05.013 PubMed PMID: 27256928.

41. Hartley A, Haskard D, Khamis R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - Novel insights and future directions in diagnosis and therapy<sup/>. *Trends Cardiovasc Med.* enero de 2019;29(1):22-6. doi:10.1016/j.tcm.2018.05.010 PubMed PMID: 29934015.
42. Meng S, Wang Z, Liu X, Shen K, Gu Y, Yu B, et al. Uptake of ox-LDL by binding to LRP6 mediates oxidative stress-induced BMSCs senescence promoting obesity-related bone loss. *Cell Signal.* mayo de 2024;117:111114. doi:10.1016/j.cellsig.2024.111114 PubMed PMID: 38387686.
43. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity and Therapeutic Targets. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:489-538. doi:10.1007/978-3-031-63657-8_17 PubMed PMID: 39287863.
44. Rodríguez-Martínez BS, Hernández-González MA, Borrayo-Sánchez G, Solorio-Meza SE, Medina-Torres ÓM, Gutiérrez-Galván MX, et al. [Atherogenic index and its association with acute coronary ischemic syndrome mortality]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 18 de septiembre de 2023;61(Suppl 2):S226-32. PubMed PMID: 38016097; PubMed Central PMCID: PMC10781428.
45. Gordito Soler M, Ramírez-Manent JI, Tárraga López PJ, Martínez-Almoyna Rifá E, Paublini H, López González ÁA. Usefulness of body and visceral fat determined by bioimpedancemetry versus body mass index and waist circumference in the identification of elevated values of different atherogenesis risk scales. *Clin Investig Arterioscler.* 3 de marzo de 2025;500772. doi:10.1016/j.arteri.2025.500772 PubMed PMID: 40037953.
46. García Samuelsson M, Tárraga López PJ, López González ÁA, Busquets-Cortés C, Obrador de Hevia J, Ramírez Manent JI. Lipid profile and atherogenic risk in metabolically healthy and unhealthy obese individuals: A cohort analysis by sex and sociodemographic factors. *Clin Investig Arterioscler.* 28 de julio de 2025;500840. doi:10.1016/j.arteri.2025.500840 PubMed PMID: 40730773.
47. Preciado-Ortiz ME, Martínez-López E, Pedraza-Chaverri J, Medina-Campos ON, Rodríguez-Echevarría R, Reyes-Pérez SD, et al. 10-Gingerol Increases Antioxidant Enzymes and Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Inflammation by Modulating Adipokines in 3T3-L1 Adipocytes. *Antioxidants.* septiembre de 2024;13(9):1093. doi:10.3390/antiox13091093
48. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci.* 6 de abril de 2021;22(7):3789. doi:10.3390/ijms22073789 PubMed PMID: 33917519; PubMed Central PMCID: PMC8038770.
49. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 3 de enero de 2017;127(1):1-4. doi:10.1172/JCI92035 PubMed PMID: 28045402; PubMed Central PMCID: PMC5199709.

50. Zhou Q, Gao J, Wu G, Wang C, Yang Y, Huang T, et al. Adipose progenitor cell-derived extracellular vesicles suppress macrophage M1 program to alleviate midlife obesity. *Nat Commun.* 20 de marzo de 2025;16(1):2743. doi:10.1038/s41467-025-57444-y PubMed PMID: 40113754; PubMed Central PMCID: PMC11926339.
51. Wang Y, Wan R, Hu C. Leptin/obR signaling exacerbates obesity-related neutrophilic airway inflammation through inflammatory M1 macrophages. *Mol Med.* 24 de julio de 2023;29(1):100. doi:10.1186/s10020-023-00702-w PubMed PMID: 37488474; PubMed Central PMCID: PMC10367413.
52. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 1 de marzo de 2021;320(3):C375-91. doi:10.1152/ajpcell.00379.2020 PubMed PMID: 33356944; PubMed Central PMCID: PMC8294624.
53. Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* octubre de 2015;29(7):369-72. doi:10.1155/2015/852723 PubMed PMID: 26125109; PubMed Central PMCID: PMC4610647.
54. Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, Akar JG, Akar FG. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 29 de septiembre de 2017;16(1):120. doi:10.1186/s12933-017-0604-9 PubMed PMID: 28962617; PubMed Central PMCID: PMC5622555.
55. Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-Pech L, Guarner-Lans V. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *Int J Mol Sci.* 11 de febrero de 2021;22(4):1786. doi:10.3390/ijms22041786 PubMed PMID: 33670130; PubMed Central PMCID: PMC7916866.
56. Sadeghi Poor Ranjbar F, Mohammadyari F, Omidvar A, Nikzad F, Doozandeh Nargesi N, Varmazyar M, et al. Zingiber officinale (Ginger) as a treatment for inflammatory bowel disease: A review of current literature. *Front Drug Discov.* 8 de diciembre de 2022;2. doi:10.3389/fddsv.2022.1043617
57. Pinheiro Volp AC, Santos Silva FC, Bressan J. Biomarcadores hepáticos de inflamación y su vínculo con la obesidad y las enfermedades crónicas. *Nutrición Hospitalaria.* mayo de 2015;31(5):1947-56. doi:10.3305/nh.2015.31.5.8525
58. Vari R, Scazzocchio B, Silenzi A, Giovannini C, Masella R. Obesity-Associated Inflammation: Does Curcumin Exert a Beneficial Role? *Nutrients.* 22 de marzo de 2021;13(3):1021. doi:10.3390/nu13031021 PubMed PMID: 33809891; PubMed Central PMCID: PMC8004232.
59. Zhang J, Liu X, Wan C, Liu Y, Wang Y, Meng C, et al. NLRP3 inflammasome mediates M1 macrophage polarization and IL-1 β production in inflammatory

- root resorption. *J Clin Periodontol.* abril de 2020;47(4):451-60. doi:10.1111/jcpe.13258 PubMed PMID: 31976565.
60. Tanaka T, Narazaki M, Masuda K, Kishimoto T. Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2016;941:79-88. doi:10.1007/978-94-024-0921-5_4 PubMed PMID: 27734409.
61. Hasan Azeez S. Influence of IL-10, IL-6 and TNF- α gene polymorphism on obesity. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 31 de diciembre de 2023;69(15):277-82. doi:10.14715/cmb/2023.69.15.46 PubMed PMID: 38328997.
62. Tiegs G, Horst AK. TNF in the liver: targeting a central player in inflammation. *Semin Immunopathol.* julio de 2022;44(4):445-59. doi:10.1007/s00281-022-00910-2 PubMed PMID: 35122118; PubMed Central PMCID: PMC9256556.
63. Adamis D, van Gool WA, Eikelenboom P. Consistent patterns in the inconsistent associations of Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), C-Reactive Protein (C-RP) and Interleukin 6 (IL-6) levels with delirium in surgical populations. A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;97:104518. doi:10.1016/j.archger.2021.104518 PubMed PMID: 34536657.
64. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int J Mol Sci.* 8 de abril de 2021;22(8):3850. doi:10.3390/ijms22083850 PubMed PMID: 33917744; PubMed Central PMCID: PMC8068178.
65. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, Plomgaard P, Fischer CP, Krogh-Madsen R, et al. Calprotectin--a novel marker of obesity. *PLoS One.* 12 de octubre de 2009;4(10):e7419. doi:10.1371/journal.pone.0007419 PubMed PMID: 19823685; PubMed Central PMCID: PMC2758581.
66. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2022;13:1001025. doi:10.3389/fimmu.2022.1001025 PubMed PMID: 36405711; PubMed Central PMCID: PMC9672845.
67. Wigganhauser LM, Kroll J. Vascular Damage in Obesity and Diabetes: Highlighting Links Between Endothelial Dysfunction and Metabolic Disease in Zebrafish and Man. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(5):476-90. doi:10.2174/1570161116666181031101413 PubMed PMID: 30378499.
68. Mao Y, Luo W, Zhang L, Wu W, Yuan L, Xu H, et al. STING-IRF3 Triggers Endothelial Inflammation in Response to Free Fatty Acid-Induced Mitochondrial Damage in Diet-Induced Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mayo de 2017;37(5):920-9. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309017 PubMed PMID: 28302626; PubMed Central PMCID: PMC5408305.

69. Bloom SI, Islam MT, Lesniewski LA, Donato AJ. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nat Rev Cardiol.* enero de 2023;20(1):38-51. doi:10.1038/s41569-022-00739-0 PubMed PMID: 35853997; PubMed Central PMCID: PMC10026597.
70. Yuan D, Chu J, Lin H, Zhu G, Qian J, Yu Y, et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1109445. doi:10.3389/fcvm.2022.1109445 PubMed PMID: 36727029; PubMed Central PMCID: PMC9884709.
71. Balint B, Jepchumba VK, Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie.* junio de 2020;173:100-6. doi:10.1016/j.biochi.2020.02.012 PubMed PMID: 32105811.
72. Sim WC, Han I, Lee W, Choi YJ, Lee KY, Kim DG, et al. Inhibition of homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and endothelial cell damage by l-serine and glycine. *Toxicol In Vitro.* agosto de 2016;34:138-45. doi:10.1016/j.tiv.2016.04.004 PubMed PMID: 27064126.
73. Wang J, You D, Wang H, Yang Y, Zhang D, Lv J, et al. Association between homocysteine and obesity: A meta-analysis. *J Evid Based Med.* septiembre de 2021;14(3):208-17. doi:10.1111/jebm.12412 PubMed PMID: 33145936.
74. Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S, Sedova A, Kurbatova A, Bueverova E, et al. The Concept of Folic Acid in Health and Disease. *Molecules.* 18 de junio de 2021;26(12):3731. doi:10.3390/molecules26123731 PubMed PMID: 34207319; PubMed Central PMCID: PMC8235569.
75. Dobson DA, Fish RJ, de Vries PS, Morrison AC, Neerman-Arbez M, Wolberg AS. Regulation of fibrinogen synthesis. *Thromb Res.* octubre de 2024;242:109134. doi:10.1016/j.thromres.2024.109134 PubMed PMID: 39216273; PubMed Central PMCID: PMC11381137.
76. Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood.* 7 de febrero de 2019;133(6):511-20. doi:10.1182/blood-2018-07-818211 PubMed PMID: 30523120; PubMed Central PMCID: PMC6367649.
77. Hafez M, El-Masry S, Musa N, Fathy M, Hassan M, Hassan N, et al. Relationship between visceral obesity and plasma fibrinogen in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* marzo de 2016;29(3):289-96. doi:10.1515/jpem-2015-0264 PubMed PMID: 26565545.
78. Padron-Monedero A, Rodríguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Dietary micronutrients intake and plasma fibrinogen levels in the general adult population. *Sci Rep.* 15 de febrero de 2021;11(1):3843. doi:10.1038/s41598-021-83217-w PubMed PMID: 33589702; PubMed Central PMCID: PMC7884715.

79. Abolaji AO, Ojo M, Afolabi TT, Arowoogun MD, Nwawolor D, Farombi EO. Propiedades protectoras de la fracción rica en 6-gingerol de *Zingiber officinale* (jengibre) sobre el daño oxidativo y la inflamación inducidos por clorpirifos en el cerebro, ovario y útero de ratas. *Chemico-Biological Interactions*. 25 de mayo de 2017;270:15-23. doi:10.1016/j.cbi.2017.03.017
80. Liu Y, Liu J, Zhang Y. Research Progress on Chemical Constituents of *Zingiber officinale* Roscoe. *Biomed Res Int*. 2019;2019:5370823. doi:10.1155/2019/5370823 PubMed PMID: 31930125; PubMed Central PMCID: PMC6942719.
81. Beristain-Bauza SDC, Hernández-Carranza P, Cid-Pérez TS, Ávila-Sosa R, Ruiz-López II, Ochoa-Velasco CE. Antimicrobial Activity of Ginger (*Zingiber Officinale*) and Its Application in Food Products. *Food Reviews International*. 4 de julio de 2019;35(5):407-26. doi:10.1080/87559129.2019.1573829
82. Ko MJ, Nam HH, Chung MS. Conversion of 6-gingerol to 6-shogaol in ginger (*Zingiber officinale*) pulp and peel during subcritical water extraction. *Food Chem*. 1 de enero de 2019;270:149-55. doi:10.1016/j.foodchem.2018.07.078 PubMed PMID: 30174028.
83. Kamari N, Moradinazar M, Qasemi M, Khosravy T, Samadi M, Abdolazhad H. Combination of the effect of ginger and anti-inflammatory diet on children with obesity with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Food Science & Nutrition*. 2023;11(4):1846-59. doi:10.1002/fsn3.3218
84. Hosseinzadeh A, Juybari KB, Fatemi MJ, Kamarul T, Bagheri A, Tekiyehmaroof N, et al. Protective Effect of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) Extract against Oxidative Stress and Mitochondrial Apoptosis Induced by Interleukin-1 β in Cultured Chondrocytes. *Cells Tissues Organs*. septiembre de 2017;204(5-6):241-50. doi:10.1159/000479789 PubMed PMID: 28877520.
85. Akullo JO, Kiage-Mokua BN, Nakimbugwe D, Ng'ang'a J, Kinyuru J. Phytochemical profile and antioxidant activity of various solvent extracts of two varieties of ginger and garlic. *Heliyon*. agosto de 2023;9(8):e18806. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e18806 PubMed PMID: 37576272; PubMed Central PMCID: PMC10412845.
86. Kiyama R. Nutritional implications of ginger: chemistry, biological activities and signaling pathways. *J Nutr Biochem*. diciembre de 2020;86:108486. doi:10.1016/j.jnutbio.2020.108486 PubMed PMID: 32827666.
87. Ballester P, Cerdá B, Arcusa R, Marhuenda J, Yamedjeu K, Zafrilla P. Effect of ginger on inflammatory diseases. *Molecules*. 2022;27(21):7223.
88. Ayustaningwarno F, Anjani G, Ayu AM, Fogliano V. A critical review of Ginger's (*Zingiber officinale*) antioxidant, anti-inflammatory, and immunomodulatory activities. *Frontiers in nutrition*. 2024;11:1364836.

89. Szymczak J, Grygiel-Górniak B, Cielecka-Piontek J. Zingiber Officinale Roscoe: The Antiarthritic Potential of a Popular Spice—Preclinical and Clinical Evidence. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. doi:10.3390/nu16050741 PubMed PMID: 38474869.
90. Naderi Z, Mozaffari-Khosravi H, Dehghan A, Nadjarzadeh A, Huseini HF. Effect of ginger powder supplementation on nitric oxide and C-reactive protein in elderly knee osteoarthritis patients: A 12-week double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. julio de 2016;6(3):199-203. doi:10.1016/j.jtcme.2014.12.007
91. Macit MS, Sözlü S, Kocaadam B, Acar-Tek N. Evaluation of Ginger (Zingiber Officinale Roscoe) on Energy Metabolism and Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Food Reviews International*. 3 de octubre de 2019;35(7):685-706. doi:10.1080/87559129.2019.1608556
92. Ho SC, Chang KS, Lin CC. Anti-neuroinflammatory capacity of fresh ginger is attributed mainly to 10-gingerol. *Food Chem*. 1 de diciembre de 2013;141(3):3183-91. doi:10.1016/j.foodchem.2013.06.010 PubMed PMID: 23871076.
93. Zick SM, Djuric Z, Ruffin MT, Litzinger AJ, Normolle DP, Alrawi S, et al. Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev*. 2008;17:1930.
94. Park G, Oh DS, Lee MG, Lee CE, Kim Y ung. 6-Shogaol, an active compound of ginger, alleviates allergic dermatitis-like skin lesions via cytokine inhibition by activating the Nrf2 pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1 de noviembre de 2016;310:51-9. doi:10.1016/j.taap.2016.08.019
95. Peng S, Yao J, Liu Y, Duan D, Zhang X, Fang J. Activation of Nrf2 target enzymes conferring protection against oxidative stress in PC12 cells by ginger principal constituent 6-shogaol. *Food & function*. 2015;6(8):2813-23.
96. Yang Q, Wang Q, Feng Y, Wei Q, Sun C, Firempong CK, et al. Anti-hyperuricemic property of 6-shogaol via self-micro emulsifying drug delivery system in model rats: formulation design, in vitro and in vivo evaluation. *Drug Dev Ind Pharm*. agosto de 2019;45(8):1265-76. doi:10.1080/03639045.2019.1594885 PubMed PMID: 30990749.
97. Zhang M, Zhao R, Wang D, Wang L, Zhang Q, Wei S, et al. Ginger (Zingiber officinale Rosc.) and its bioactive components are potential resources for health beneficial agents. *Phytother Res*. febrero de 2021;35(2):711-42. doi:10.1002/ptr.6858 PubMed PMID: 32954562.
98. Jiao W, Mi S, Sang Y, Jin Q, Chitrakar B, Wang X, et al. Integrated network pharmacology and cellular assay for the investigation of an anti-obesity effect of

- 6-shogaol. *Food Chem.* 16 de abril de 2022;374:131755. doi:10.1016/j.foodchem.2021.131755 PubMed PMID: 34883426.
99. Jiao W, Sang Y, Wang X, Wang S. Metabonomics and the gut microbiome analysis of the effect of 6-shogaol on improving obesity. *Food Chem.* 15 de marzo de 2023;404(Pt B):134734. doi:10.1016/j.foodchem.2022.134734 PubMed PMID: 36327507.
100. Cheng Z, Xiong X, Zhou Y, Wu F, Shao Q, Dong R, et al. 6-gingerol ameliorates metabolic disorders by inhibiting hypertrophy and hyperplasia of adipocytes in high-fat-diet induced obese mice. *Biomed Pharmacother.* febrero de 2022;146:112491. doi:10.1016/j.biopha.2021.112491 PubMed PMID: 34896967.
101. Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* enero de 2015;50(1):74-80. doi:10.3109/00365521.2014.987809 PubMed PMID: 25523558.
102. Rondanelli M, Fossari F, Vecchio V, Gasparri C, Peroni G, Spadaccini D, et al. Clinical trials on pain lowering effect of ginger: A narrative review. *Phytother Res.* noviembre de 2020;34(11):2843-56. doi:10.1002/ptr.6730 PubMed PMID: 32436242; PubMed Central PMCID: PMC7754412.
103. Anh NH, Kim SJ, Long NP, Min JE, Yoon YC, Lee EG, et al. Ginger on Human Health: A Comprehensive Systematic Review of 109 Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 6 de enero de 2020;12(1):157. doi:10.3390/nu12010157 PubMed PMID: 31935866; PubMed Central PMCID: PMC7019938.
104. Maharlouei N, Tabrizi R, Lankarani KB, Rezaianzadeh A, Akbari M, Kolahdooz F, et al. The effects of ginger intake on weight loss and metabolic profiles among overweight and obese subjects: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(11):1753-66. doi:10.1080/10408398.2018.1427044 PubMed PMID: 29393665.
105. Hasani H, Arab A, Hadi A, Pourmasoumi M, Ghavami A, Miraghajani M. Does ginger supplementation lower blood pressure? A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res.* junio de 2019;33(6):1639-47. doi:10.1002/ptr.6362 PubMed PMID: 30972845.
106. Aziz A, Noreen S, Khalid W, Mubarik F, Niazi MK, Koraqi H, et al. Extraction of Bioactive Compounds from Different Vegetable Sprouts and Their Potential Role in the Formulation of Functional Foods against Various Disorders: A Literature-Based Review. *Molecules.* 28 de octubre de 2022;27(21):7320. doi:10.3390/molecules27217320 PubMed PMID: 36364145; PubMed Central PMCID: PMC9658993.
107. Shaukat MN, Nazir A, Fallico B. Ginger Bioactives: A Comprehensive Review of Health Benefits and Potential Food Applications. *Antioxidants.*

- Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi:10.3390/antiox12112015
108. Yu Y, Zick S, Li X, Zou P, Wright B, Sun D. Examination of the Pharmacokinetics of Active Ingredients of Ginger in Humans. *AAPS J.* 3 de junio de 2011;13(3):417. doi:10.1208/s12248-011-9286-5 PubMed PMID: 21638149; PubMed Central PMCID: PMC3160151.
109. Songvut P, Nakareangrit W, Cholpraipimolrat W, Kwangjai J, Worasuttayangkurn L, Watcharasit P, et al. Unraveling the interconversion pharmacokinetics and oral bioavailability of the major ginger constituents: [6]-gingerol, [6]-shogaol, and zingerone after single-dose administration in rats. *Frontiers in Pharmacology.* 2024;15. doi:10.3389/fphar.2024.1391019
110. Crichton M, Davidson AR, Innerarity C, Marx W, Lohning A, Isenring E, et al. Orally consumed ginger and human health: An umbrella review. *American Journal of Clinical Nutrition.* Oxford University Press; 2022. p. 1511-27. doi:10.1093/ajcn/nqac035 PubMed PMID: 35147170.
111. Boarescu I, Pop RM, Boarescu PM, Bocşan IC, Gheban D, Bulboacă AE, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) Root Capsules Enhance Analgesic and Antioxidant Efficacy of Diclofenac Sodium in Experimental Acute Inflammation. *Antioxidants.* marzo de 2023;12(3). doi:10.3390/antiox12030745
112. Xu Y, Wang Q, Feng Y, Firempong CK, Zhu Y, Omari-Siaw E, et al. Biodisponibilidad oral mejorada de [6]-Gingerol-SMEDDS: preparación, evaluación *in vitro* e *in vivo*. *Journal of Functional Foods.* 1 de diciembre de 2016;27:703-10. doi:10.1016/j.jff.2016.10.007
113. Zhen L, Wei Q, Wang Q, Zhang H, Adu-Frimpong M, Kesse Firempong C, et al. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of 6-Gingerol TPGS/PEG-PCL polymeric micelles. *Pharm Dev Technol.* enero de 2020;25(1):1-8. doi:10.1080/10837450.2018.1558239 PubMed PMID: 30557068.
114. Sihombing AT, Prabharani D, Lukman K, Sudjud RW. The effectiveness of ginger extract addition in calorified drinks during perioperative period to nausea severity, vomitus, post-operative anxiety, and metabolic disorder: A randomized control trial. *Ann Med Surg (Lond).* diciembre de 2022;84:104865. doi:10.1016/j.amsu.2022.104865 PubMed PMID: 36536711; PubMed Central PMCID: PMC9758370.
115. Haji Ghafarloo M, Jouki M, Tabari M. Production and characterization of synbiotic Doogh, a yogurt-based Iranian drink by gum arabic, ginger extract and *B. bifidum*. *J Food Sci Technol.* marzo de 2020;57(3):1158-66. doi:10.1007/s13197-019-04151-4 PubMed PMID: 32123437; PubMed Central PMCID: PMC7026337.
116. Mishra LK, Sangma D. Quality attributes, phytochemical profile and storage stability studies of functional ready to serve (RTS) drink made from blend of Aloe vera, sweet lime, amla and ginger. *J Food Sci Technol.* marzo de

- 2017;54(3):761-9. doi:10.1007/s13197-017-2516-9 PubMed PMID: 28298690; PubMed Central PMCID: PMC5334235.
117. Sugimoto K, Takeuchi H, Nakagawa K, Matsuoka Y. Hyperthermic Effect of Ginger (*Zingiber officinale*) Extract-Containing Beverage on Peripheral Skin Surface Temperature in Women. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:3207623. doi:10.1155/2018/3207623 PubMed PMID: 30402121; PubMed Central PMCID: PMC6196930.
118. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). *European Pharmacopoeia [Pharmacopoeia]*. Strasbourg, France: Council of Europe; 2020. p. 3500. (European Pharmacopoeia).
119. Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Science and Technology*. 1 de enero de 1995;28(1):25-30. doi:10.1016/S0023-6438(95)80008-5
120. Bondet V, Brand-Williams W, Berset C. Cinética y mecanismos de la actividad antioxidante mediante el método de radicales libres. *LWT - Food Science and Technology*. 1 de septiembre de 1997;30(6):609-15. doi:10.1006/fstl.1997.0240
121. Pérez-Jiménez J, Arranz S, Tabernero M, Díaz- Rubio ME, Serrano J, Goñi I, et al. Updated methodology to determine antioxidant capacity in plant foods, oils and beverages: Extraction, measurement and expression of results. *Food Research International*. 1 de enero de 2008;41(3):274-85. doi:10.1016/j.foodres.2007.12.004
122. Arranz S, Cert R, Pérez-Jiménez J, Cert A, Saura-Calixto F. Comparison between free radical scavenging capacity and oxidative stability of nut oils. *Food Chemistry*. 15 de octubre de 2008;110(4):985-90. doi:10.1016/j.foodchem.2008.03.021
123. Baliyan S, Mukherjee R, Priyadarshini A, Vibhuti A, Gupta A, Pandey RP, et al. Determination of Antioxidants by DPPH Radical Scavenging Activity and Quantitative Phytochemical Analysis of *Ficus religiosa*. *Molecules*. 16 de febrero de 2022;27(4):1326. doi:10.3390/molecules27041326 PubMed PMID: 35209118; PubMed Central PMCID: PMC8878429.
124. Yen GC, Duh PD. Antioxidant activity of methanolic extracts of peanut hulls from various cultivars. *J Am Oil Chem Soc*. 1 de septiembre de 1995;72(9):1065-7. doi:10.1007/BF02660723
125. Sirivibulkovit K, Nouanthavong S, Sameenoi Y. Paper-based DPPH Assay for Antioxidant Activity Analysis. *ANAL SCI*. 1 de julio de 2018;34(7):795-800. doi:10.2116/analsci.18P014
126. Stockham K, Paimin R, Orbell JD, Adorno P, Buddhadasa S. Modes of handling Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) data and reporting

- values in product labelling. *Journal of Food Composition and Analysis*. 1 de junio de 2011;8th International Food Data Conference: Quality food composition data, key for health and trade 24(4):686-91. doi:10.1016/j.jfca.2010.11.007
127. Dávalos A, Gómez-Cordovés C, Bartolomé B. Extending applicability of the oxygen radical absorbance capacity (ORAC-fluorescein) assay. *J Agric Food Chem*. 14 de enero de 2004;52(1):48-54. doi:10.1021/jf0305231 PubMed PMID: 14709012.
128. Prior RL, Wu X, Schaich K. Standardized Methods for the Determination of Antioxidant Capacity and Phenolics in Foods and Dietary Supplements. *J Agric Food Chem*. 1 de mayo de 2005;53(10):4290-302. doi:10.1021/jf0502698
129. Ou B, Huang D, Hampsch-Woodill M, Flanagan JA, Deemer EK. Analysis of Antioxidant Activities of Common Vegetables Employing Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) and Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) Assays: A Comparative Study. *J Agric Food Chem*. 1 de mayo de 2002;50(11):3122-8. doi:10.1021/jf0116606
130. Rodríguez-Bonilla P, Gandía-Herrero F, Matencio A, García-Carmona F, López-Nicolás JM. Comparative Study of the Antioxidant Capacity of Four Stilbenes Using ORAC, ABTS+, and FRAP Techniques. *Food Anal Methods*. 1 de septiembre de 2017;10(9):2994-3000. doi:10.1007/s12161-017-0871-9
131. Brodkorb A, Egger L, Alming M, Alvito P, Assunção R, Ballance S, et al. INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion. *Nat Protoc*. abril de 2019;14(4):991-1014. doi:10.1038/s41596-018-0119-1
132. Moreno-Ortega A, Pereira-Caro G, Ordóñez JL, Moreno-Rojas R, Ortiz-Somovilla V, Moreno-Rojas JM. Bioaccessibility of Bioactive Compounds of 'Fresh Garlic' and 'Black Garlic' through In Vitro Gastrointestinal Digestion. *Foods*. noviembre de 2020;9(11). doi:10.3390/foods9111582
133. Minekus M, Alming M, Alvito P, Ballance S, Bohn T, Bourlieu C, et al. A standardised static in vitro digestion method suitable for food – an international consensus. *Food Funct*. 28 de mayo de 2014;5(6):1113-24. doi:10.1039/C3FO60702J
134. Figueroa LM, Ramírez-Jiménez AK, Senés-Guerrero C, Santacruz A, Pacheco A, Gutiérrez-Urbe JA. Evaluación de la diversidad bacteriana del concentrado de savia de agave, resistencia a condiciones gastrointestinales *in vitro* y producción de ácidos grasos de cadena corta. *Food Research International*. 1 de febrero de 2021;140:109862. doi:10.1016/j.foodres.2020.109862
135. Hur SJ, Lim BO, Decker EA, McClements DJ. *Modelos de digestión humana in vitro* para aplicaciones alimentarias. *Food Chemistry*. 1 de marzo de 2011;125(1):1-12. doi:10.1016/j.foodchem.2010.08.036

136. Gomes TM, Toaldo IM, Haas IC da S, Burin VM, Caliari V, Luna AS, et al. Differential contribution of grape peel, pulp, and seed to bioaccessibility of micronutrients and major polyphenolic compounds of red and white grapes through simulated human digestion. *Journal of Functional Foods*. 1 de enero de 2019;52:699-708. doi:10.1016/j.jff.2018.11.051
137. Milne GL, Yin H, Hardy KD, Davies SS, Roberts LJ. Isoprostane generation and function. *Chem Rev*. 12 de octubre de 2011;111(10):5973-96. doi:10.1021/cr200160h PubMed PMID: 21848345; PubMed Central PMCID: PMC3192249.
138. Cayman Chemical Company. 8-Isoprostane Express ELISA Kit – Item No. 516360 [Instruction Manual]. Ann Arbor, MI; 2024.
139. Røseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. enero de 1999;34(1):50-4. doi:10.1080/00365529950172835 PubMed PMID: 10048733.
140. Immuchrom GmbH. Calprotectin ELISA Kit – Ref. IC7300. Instruction Manual [Instruction Manual]. Heppenheim, Germany; 2022.
141. Gaudlitz GmbH. Simplix – Stool Sample Collection System. Technical Documentation. Coburg, Germany: Gaudlitz GmbH; 2017.
142. Ludwig IA, Mena P, Calani L, Borges G, Pereira-Caro G, Bresciani L, et al. New insights into the bioavailability of red raspberry anthocyanins and ellagitannins. *Free Radic Biol Med*. diciembre de 2015;89:758-69. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.10.400 PubMed PMID: 26475039.
143. Makanjuola SA, Enujiugha VN. Enhancing Sensory Perception of Plant Based Nutraceutical Drinks by Combining Plants from Different Sources: A Preliminary Study of Tea and Ginger Blend. *Prev Nutr Food Sci*. diciembre de 2017;22(4):372-5. doi:10.3746/pnf.2017.22.4.372 PubMed PMID: 29333392; PubMed Central PMCID: PMC5758103.
144. Alemayehu AJ, Adimas ZT, Abera BD. The effect of sugar concentration and storage time on the physicochemical, microbial and sensory properties of ginger drink. *Applied Food Research*. 1 de diciembre de 2025;5(2):101278. doi:10.1016/j.afres.2025.101278
145. Rahmatu RD, Noviyanty A, Fathurrahman F, Kadir S, Priyantono E, Ariany SP, et al. Physicochemical and organoleptic properties of moringa instant (*Moringa oleifera* Lam) drink enriched with ginger, turmeric, galangal, and lemongrass. *Ital J Food Saf*. 6 de agosto de 2025;14(3):13512. doi:10.4081/ijfs.2025.13512 PubMed PMID: 40265968; PubMed Central PMCID: PMC12569982.

146. Ratnaningrum D, Budiwati TA, Kosasih W, Pudjiraharti S. Sensory and Physicochemical Evaluation of Instant Ginger Drinks Fortified with DFA III. *Procedia Chemistry*. 1 de enero de 2015;International Symposium on Applied Chemistry 201516:177-83. doi:10.1016/j.proche.2015.12.033
147. Tiencheu B, Nji DN, Achidi AU, Egbe AC, Tenyang N, Tiepma Ngongang EF, et al. Nutritional, sensory, physico-chemical, phytochemical, microbiological and shelf-life studies of natural fruit juice formulated from orange (*Citrus sinensis*), lemon (*Citrus limon*), Honey and Ginger (*Zingiber officinale*). *Heliyon*. junio de 2021;7(6):e07177. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e07177 PubMed PMID: 34151039; PubMed Central PMCID: PMC8192564.
148. Pawar NV, Pai SR, Nimbalkar MS, Dixit GB. RP-HPLC analysis of phenolic antioxidant compound 6-gingerol from in vitro cultures of *Zingiber officinale* Roscoe. *Plant Sci Today*. 2015;2(1):24-8.
149. Johnson JB, Mani JS, Walsh KB, Naiker M. Measurement of gingerols and 6-shogaol in Ginger using near-infrared spectroscopy. En: *The International Conference on NIR*. Springer; 2021. p. 81-90.
150. Cha J, Kim CT, Cho YJ. Optimizing extraction conditions for functional compounds from ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) using response surface methodology. *Food Science and Biotechnology*. 2020;29:379-85.
151. Semwal RB, Semwal DK, Combrinck S, Viljoen AM. Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. *Phytochemistry*. septiembre de 2015;117:554-68. doi:10.1016/j.phytochem.2015.07.012 PubMed PMID: 26228533.
152. Moghaddasi MS, Kashani HH. Ginger (*Zingiber officinale*): A review. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2012;6(26):4255-8.
153. Jalali-Jivan M, Nejatian M, Fathi M, Rezaei A, McClements DJ, Jafari SM. Different delivery systems for improving the bioavailability of ginger bioactive compounds: a comprehensive review. *Phytochem Rev*. 5 de febrero de 2025. doi:10.1007/s11101-025-10083-z
154. Tohma H, Gülçin İ, Bursal E, Gören AC, Alwasel SH, Köksal E. Antioxidant activity and phenolic compounds of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) determined by HPLC-MS/MS. *Food Measure*. 1 de junio de 2017;11(2):556-66. doi:10.1007/s11694-016-9423-z
155. Gonzalez-Gonzalez M, Yerena-Prieto BJ, Carrera Fernández CA, Vázquez Espinosa M, Velasco González de Peredo A, Garcia Alvarado MA, et al. Determination of Gingerols and Shogaols Content from Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) through Microwave-Assisted Extraction. *Agronomy* - 2023, Vol 13 n9. 2023. doi:10.3390/AGRONOMY13092288

156. Ezez D, Tefera M. Effects of Solvents on Total Phenolic Content and Antioxidant Activity of Ginger Extracts. *Journal of Chemistry*. 2021;2021.
157. Jorge-Montalvo P, Vílchez-Perales C, Visitación-Figueroa L. Evaluation of antioxidant capacity, structure, and surface morphology of ginger (*Zingiber officinale*) using different extraction methods. *Heliyon*. 1 de junio de 2023;9(6). doi:10.1016/j.heliyon.2023.e16516 PubMed PMID: 37251458.
158. Numan, Enas Mehjen, Jyad, Jamal Salman, Alazawi, Ahmed H. Ibrahim, Al-Jumaily, Essam F., Jwad, Atal Nayeff, Zehrawo, Hashim Mohammed, et al. Comparison of Different Extraction Methods of (*Zingiber officinale*) on Chemical Composition, Antioxidant Activity. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2016;5(3):215-23.
159. Quispe BDLC, Pujaico RIBQ. Comparación del contenido de compuestos fenólicos y capacidad antioxidante de los extractos hidroalcohólicos de *Zingiber officinale* (Jengibre) colectados en tres zonas de cultivo en el departamento de Junín [Bachelor's Thesis]. [Lima, Perú]: Universidad María Auxiliadora. Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica.; 2020.
160. Stoilova I, Krastanov A, Stoyanova A, Denev P, Gargova S. Antioxidant activity of a ginger extract (*Zingiber officinale*). *Food Chemistry*. 2007;102(3):764-70. doi:10.1016/j.foodchem.2006.06.023
161. Barbari R, Bruggink V, Hofstetter RK, Tupini C, Fagnani S, Baldini E, et al. Synthesis and Biological Activity Assessment of 2-Styrylbenzothiazoles as Potential Multifunctional Therapeutic Agents. *Antioxidants*. octubre de 2024;13(10). doi:10.3390/antiox13101196
162. Hussain G, Saeed F, Shahbaz M, Ahmed A, Imran M, Khan MA, et al. Reconnoitring the impact of different extraction techniques on ginger bioactive moieties extraction, antioxidant characterization and physicochemical properties for their therapeutic effect. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;32(5):2223-36.
163. Mustafa I, Chin NL. Antioxidant Properties of Dried Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) var. Bentong. *Foods*. enero de 2023;12(1). doi:10.3390/foods12010178
164. Ghasemzadeh A, Jaafar HZE, Rahmat A. Antioxidant activities, total phenolics and flavonoids content in two varieties of Malaysia young ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Molecules*. 2010;15(6):4324-33.
165. Ghasemzadeh A, Jaafar HZE, Baghdadi A, Tayebi-Meigooni A. Formation of 6-, 8- and 10-Shogaol in Ginger through Application of Different Drying Methods: Altered Antioxidant and Antimicrobial Activity. *Molecules*. julio de 2018;23(7):7. doi:10.3390/molecules23071646

166. Höferl M, Stoilova I, Wanner J, Schmidt E, Jirovetz L, Trifonova D, et al. Composition and Comprehensive Antioxidant Activity of Ginger (*Zingiber officinale*) Essential Oil from Ecuador. *Nat Prod Commun.* junio de 2015;10(6):1085-90. PubMed PMID: 26197557.
167. Grabsk AHA, Avincola AS, Claus T, Porto C, Visentainer JV, Pilau EJ. Direct incorporation of ginger and oregano antioxidants in canola oil. *Journal of the Brazilian Chemical Society.* junio de 2017;28(6):995-1002. doi:10.21577/0103-5053.20160252
168. Taskeen S, Hafeez MA, Ikram I. Investigating the role of ginger tea ORAC value in hypertension management. *Insights-Journal of Health and Rehabilitation.* 2025;3(3 (Health&Rehab)):302-10.
169. Arcusa R, Villaño D, Marhuenda J, Cano M, Cerdà B, Zafrilla P. Potential role of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in the prevention of neurodegenerative diseases. *Frontiers in nutrition.* 2022;9:809621.
170. Kadam SN, S.Abhonkar R, Ahire PS. The Review on Medicinal Uses of Ginger. *IJFMR - International Journal For Multidisciplinary Research.* 19 de noviembre de 2022;4(6). doi:10.36948/ijfmr.2022.v04i06.1042
171. Contreras-López E, Castañeda-Ovando A, Jaimez-Ordaz J, Cruz-Cansino N del S, González-Olivares LG, Rodríguez-Martínez JS, et al. Release of antioxidant compounds of *Zingiber officinale* by ultrasound-assisted aqueous extraction and evaluation of their in vitro bioaccessibility. *Applied Sciences (Switzerland).* julio de 2020;10(14). doi:10.3390/app10144987
172. Lee G, Park JS, Lee EJ, Ahn JH, Kim HS. Anti-inflammatory and antioxidant mechanisms of urolithin B in activated microglia. *Phytomedicine.* 1 de marzo de 2019;55:50-7. doi:10.1016/j.phymed.2018.06.032
173. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* abril de 1999;19(4):972-8. doi:10.1161/01.atv.19.4.972 PubMed PMID: 10195925.
174. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PWM, Dumont AS, Szmitko P, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation.* 8 de abril de 2003;107(13):1783-90. doi:10.1161/01.CIR.0000061916.95736.E5 PubMed PMID: 12665485.
175. Mozafari S, Esmaeili S, Momenyan S, Zadeh Modarres S, Ozgoli G. Effect of *Zingiber officinale* Roscoe rhizome (ginger) capsule on postpartum pain: Double-blind randomized clinical trial. *J Res Med Sci.* 2021;26:105. doi:10.4103/jrms.JRMS_544_20 PubMed PMID: 35126568; PubMed Central PMCID: PMC8765508.

176. Tamara Angulo G, Pulido Torres SA. Comparación entre dos materiales de pared para la encapsulación de extracto de jengibre orientado a la producción de una bebida anti-resaca. [Internet]. 2021 [citado 4 de julio de 2025]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/1992/50702>
177. Bischoff-Kont I, Primke T, Niebergall LS, Zech T, Fürst R. Ginger Constituent 6-Shogaol Inhibits Inflammation- and Angiogenesis-Related Cell Functions in Primary Human Endothelial Cells. *Front Pharmacol*. 25 de febrero de 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.844767
178. Mahluji S, Attari VE, Mobasseri M, Payahoo L, Ostadrahimi A, Golzari SE. Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on plasma glucose level, HbA1c and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 1 de septiembre de 2013;64(6):682-6. doi:10.3109/09637486.2013.775223 PubMed PMID: 23496212.
179. Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Khandouzi N, Hosseini S, Shidfar S. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on glycemic markers in patients with type 2 diabetes. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. 1 de junio de 2015;12(2):165-70. doi:10.1515/jcim-2014-0021
180. The effect of ginger powder supplementation on insulin resistance and glycemic indices in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 1 de febrero de 2014;22(1):9-16. doi:10.1016/j.ctim.2013.12.017
181. Wang K, Kong L, Wen X, Li M, Su S, Ni Y, et al. The Positive Effect of 6-Gingerol on High-Fat Diet and Streptozotocin-Induced Prediabetic Mice: Potential Pathways and Underlying Mechanisms. *Nutrients*. 6 de febrero de 2023;15(4):824. doi:10.3390/nu15040824 PubMed PMID: 36839182; PubMed Central PMCID: PMC9968036.
182. Kang DY, Chi WJ, Cho J, Jang KJ. 6-Gingerol alleviates high glucose-induced inflammation and cytotoxicity in THP-1 cells by inhibiting TLR4 signaling. *Sci Rep*. 7 de enero de 2026;16(1):4069. doi:10.1038/s41598-025-34192-z PubMed PMID: 41495274; PubMed Central PMCID: PMC12855174.
183. Asker AS, Tawfeeq AA, Alhamdani HAAA, Alhamdani AA. Effect of addition of ginger (*Zingiber officinale*) and vitamin E on level of cortisol, ADA enzyme and liver enzymes in Awassi ewes. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci*. mayo de 2021;761(1):012087. doi:10.1088/1755-1315/761/1/012087
184. Shekha MS, Abdulwahid MJ, Hamadamin PS, Ismail TF, Bakir SRH, Ibrahim LM, et al. Curative Effects of Pomegranate and Ginger on Hepatic and Renal Functions of Indomethacin-Induced Peptic Ulcers in Albino Rats. *SJUOZ*. 30 de marzo de 2017;5(1):48-52. doi:10.25271/2017.5.1.300

185. Vicentini VEP. Antitumoral activity, antioxidant capacity and bioactive compounds of ginger (*Zingiber officinale*). *Acta Scientiarum Technology*. 1 de enero de 2019. doi:10.4025/ACTASCITECHNOL.V42I1.45724
186. Timalisina DR, Abichandani L, Ambad R. A Review Article on Oxidative Stress Markers F2-Isoprostanes and Presenilin-1 in Alzheimer's Disease. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. mayo de 2025;17(Suppl 1):S109. doi:10.4103/jpbs.jpbs_1784_24
187. Kopač M, Jerin A, Bohinc E, Osredkar J. Correlation of Oxidative Stress Biomarkers with Activity of Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Biomedicines*. agosto de 2025;13(8):1984. doi:10.3390/biomedicines13081984
188. F2-Isoprostanes Reflect Oxidative Stress Correlated With Lean Mass and Bone Density but Not Insulin Resistance | *Journal of the Endocrine Society* | Oxford Academic [Internet]. [citado 16 de abril de 2026]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jes/article/1/5/436/3111235?login=true&guestAccessKey=>
189. Sheikhhossein F, Borazjani M, Jafari A, Askari M, Vataniyan E, Gholami F, et al. Effects of ginger supplementation on biomarkers of oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN*. 1 de octubre de 2021;45:111-9. doi:10.1016/j.clnesp.2021.07.010
190. Morvaridzadeh M, Sadeghi E, Agah S, Fazelian S, Rahimlou M, Kern FG, et al. Effect of ginger (*Zingiber officinale*) supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Food Biochemistry*. 2021;45(2):e13612. doi:10.1111/jfbc.13612
191. Yang K, Lu Y, Yue Z, Jin S, Wang P, Liu C, et al. 6-Gingerol activates the Nrf2 signaling pathway to alleviate hydrogen peroxide induced oxidative stress on primary chicken embryo hepatocytes. *Journal of Functional Foods*. 1 de noviembre de 2024;122:106535. doi:10.1016/j.jff.2024.106535
192. Kumar Samota M, Rawat M, Kaur M, Garg D. Gingerol: extraction methods, health implications, bioavailability and signaling pathways. *Sustainable Food Technology*. 2024;2(6):1652-69. doi:10.1039/D4FB00135D
193. Hu T, Wang W, Song F, Zhang W, Yang J. Fecal Calprotectin in Predicting Relapse of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Pediatr Ann*. septiembre de 2023;52(9):e357-62. doi:10.3928/19382359-20230720-04 PubMed PMID: 37695282.
194. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United European Gastroenterol J*. mayo de 2021;9(4):451-60. doi:10.1002/ueg2.12069 PubMed PMID: 33961734; PubMed Central PMCID: PMC8259254.

195. Ghashghaei N, Rashki Kemmak A, Goli E, Shishebor Astaneh S, Dahri M, Mazaheri Habibi MR. Beneficial effects of ginger on prevention of obesity through Modulation of gut microbiota. *J Health Popul Nutr.* 15 de junio de 2025;44(1):200. doi:10.1186/s41043-025-00953-9
196. van Wassenae EA, Diederer K, van Leeuwen EMM, D'Haens GR, Benninga MA, Koot BGP, et al. Can 2 Different Fecal Calprotectin Assays be Used Interchangeably in IBD Treatment? *J Clin Gastroenterol.* 1 de enero de 2022;56(1):e27-30. doi:10.1097/MCG.0000000000001460 PubMed PMID: 33116067; PubMed Central PMCID: PMC8647699.
197. Chen C, Chen X, Mo Q, Liu J, Yao X, Di X, et al. Cytochrome P450 metabolism studies of [6]-gingerol, [8]-gingerol, and [10]-gingerol by liver microsomes of humans and different species combined with expressed CYP enzymes. *RSC Adv.* 14 de febrero de 2023;13(9):5804-12. doi:10.1039/d2ra06184h PubMed PMID: 36816071; PubMed Central PMCID: PMC9933181.
198. Wu Z, Liu H, Wu B. Regioselective glucuronidation of gingerols by human liver microsomes and expressed UDP-glucuronosyltransferase enzymes: reaction kinetics and activity correlation analyses for UGT1A9 and UGT2B7. *J Pharm Pharmacol.* abril de 2015;67(4):583-96. doi:10.1111/jphp.12351 PubMed PMID: 25496264.
199. Zhang S, DiMango E, Zhu Y, Saroya TK, Emala CW, Sang S. Pharmacokinetics of Gingerols, Shogaols, and Their Metabolites in Asthma Patients. *J Agric Food Chem.* 10 de agosto de 2022;70(31):9674-83. doi:10.1021/acs.jafc.2c03150 PubMed PMID: 35916113; PubMed Central PMCID: PMC9654594.
200. Gollapalli P, Rao ASJ, Manjunatha H, Selvan GT, Shetty P, Kumari NS. Systems Pharmacology and Pharmacokinetics Strategy to Decode Bioactive Ingredients and Molecular Mechanisms from *Zingiber officinale* as Phytotherapeutics against Neurological Diseases. *Curr Drug Discov Technol.* 2023;20(1):e250822207996. doi:10.2174/1570163819666220825141356 PubMed PMID: 36028974.
201. Mukkavilli R, Yang C, Tanwar RS, Saxena R, Gundala SR, Zhang Y, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations in the development of ginger extract as an anticancer agent. *Sci Rep.* 14 de febrero de 2018;8(1):3056. doi:10.1038/s41598-018-21125-2
202. Li R, Bao R, Yang QX, Wang QL, Adu-Frimpong M, Wei QY, et al. [6]-Shogaol/ β -CDs inclusion complex: preparation, characterisation, in vivo pharmacokinetics, and in situ intestinal perfusion study. *J Microencapsul.* agosto de 2019;36(5):500-12. doi:10.1080/02652048.2019.1649480 PubMed PMID: 31347417.
203. Chen H, Fu J, Chen H, Hu Y, Soroka DN, Prigge JR, et al. Ginger compound [6]-shogaol and its cysteine-conjugated metabolite (M2) activate Nrf2 in colon

- epithelial cells in vitro and in vivo. *Chemical Research in Toxicology*. 2014;27(9):1575-85.
204. Zagórska J, Czernicka-Boś L, Kukula-Koch W, Szalak R, Koch W. Impact of Thermal Processing on the Composition of Secondary Metabolites of Ginger Rhizome—A Review. *Foods*. enero de 2022;11(21):3484. doi:10.3390/foods11213484
205. Setyawati A, Komariah, Pujiasmanto B, Fatawi A, Batubara I. Secondary metabolites of turmeric and ginger on various altitudes and soil characteristics. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci*. abril de 2021;724(1):012020. doi:10.1088/1755-1315/724/1/012020
206. Ghasemzadeh A, Jaafar HZE. Effect of CO₂ Enrichment on Synthesis of Some Primary and Secondary Metabolites in Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *International Journal of Molecular Sciences*. febrero de 2011;12(2):1101-14. doi:10.3390/ijms12021101

IX – ANEXOS

IX - ANEXOS

Anexo 1. Formulario del análisis sensorial para la evaluación de la aceptabilidad de bebidas funcionales a base de jengibre

Análisis sensorial. Estudio de consumidores

Producto: MUESTRA 1 Y 2 JENGIBRE septiembre 2024	Edad:	Sexo:																		
¿Consume habitualmente Jengibre o productos derivados del mismo? SI___ NO___																				
¿En qué momento/s? Desayuno___ Comida___ Cena___																				
Frecuencia de consumo: Nunca___ Ocasional___ Diariamente___																				
Ocupación: Estudia___ Trabaja___ Desempleado___																				
Pruebe las muestras que tiene ante usted y asigne la calificación correspondiente a cada propiedad según la escala que corresponda:																				
1. Me disgusta mucho 2. Me disgusta un poco 3. Ni me gusta ni me disgusta 4. Me gusta un poco 5. Me gusta mucho	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> </tr> <tr> <td>Aspecto</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Olor</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Textura</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sabor</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Color</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			1	2	Aspecto			Olor			Textura			Sabor			Color		
	1	2																		
Aspecto																				
Olor																				
Textura																				
Sabor																				
Color																				
Asigne la calificación correspondiente a la ACEPTACIÓN GLOBAL de cada muestra, según la siguiente escala:																				
1. Me disgusta mucho 2. Me disgusta un poco 3. Ni me gusta ni me disgusta 4. Me gusta un poco 5. Me gusta mucho	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <th>1</th> <th>2</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>		1	2																
1	2																			
Indique qué muestra prefiere de las que ha probado: Muestra nº 																				

¿Qué atributo/s considera más importante de la muestra que acaba de probar?:

Aspecto___ Olor___ Sabor___ Textura___ Color___ Funcionalidad___

En el caso de que consuma jengibre, ¿Cuál es el motivo? ¿Las propiedades que este alimento funcional aporta, o su sabor?

¿Qué preferirías: ¿una bebida de jengibre con una mejor aceptación sensorial pero menos efectiva, o una bebida con mayor valor nutricional y más funcional?

Muchas gracias por su colaboración

Anexo 2. Comité de ética de la UCAM



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

DATOS DEL PROYECTO

Título:	“Diseño de una bebida funcional con jengibre y valoración de su efecto sobre marcadores de inflamación, de estrés oxidativo y daño endotelial”	
Investigador Principal	Nombre	Correo-e
Dra.	Pilar Zafrilla Rentero	mpzafrilla@ucam.edu

INFORME DEL COMITÉ

Fecha	23/02/2024	Código	CE022406
--------------	------------	---------------	----------

Tipo de Experimentación

Investigación experimental clínica con seres humanos	X
Investigación experimental no clínica con seres humanos	
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, personas sanas, tejidos embrionarios o fetales	X
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	
Investigación observacional, psicológica o comportamental en humanos	X
Uso de datos personales, información genética, etc.	X
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada Obsta

Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada Obsta





COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

Sugerencias al Investigador

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	☒
Emitir Informe Desfavorable	☐
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanación	☐
MOTIVACIÓN	
Incrementará conocimientos en su área	

Vº Bº El Presidente,

El Secretario,



Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez

Fdo.: José Alarcón Teruel

Anexo 3. Hoja de consentimiento informado



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,, con DNI:.....

DECLARO:

Haber sido informado/a del estudio y procedimientos de la investigación del Proyecto titulado: **Diseño de una bebida funcional con jengibre y valoración de su efecto sobre marcadores de inflamación, de estrés oxidativo y daño endotelial.**

Los investigadores que van a acceder a mis datos personales y a los resultados de las pruebas son: **Dra. D^a. Pilar Zafrilla Rentero, D^a. Lucía del Carmen Plana Nicolás, Dr. D. Raúl Arcusa Saura, Dr. D. Javier Marhuenda Hernández y Dra. D^a. Begoña Cerdá Martínez Pujalte.**

Asimismo, he podido hacer preguntas del estudio, comprendiendo que me presto de forma voluntaria al mismo y que en cualquier momento puedo abandonarlo sin que me suponga perjuicio de ningún tipo.

CONSIENTO:

1.-) Someterme a las siguientes pruebas: **Ingesta del producto durante 2 meses, Antropometría, Tensiómetro OMRON, Extracción de sangre y Análisis de biomarcadores tanto en plasma como en orina.**

2.-) El uso de los datos obtenidos según lo indicado en el párrafo siguiente:

En cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, le comunicamos que la información que ha facilitado y la obtenida como consecuencia de las pruebas a las que se va a someter pasará a formar parte del fichero automatizado INVESALUD, cuyo titular es la FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN ANTONIO, con la finalidad de INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN LAS ÁREAS DE CONOCIMIENTO CIENCIAS EXPERIMENTALES Y CIENCIAS DE LA SALUD. Tiene derecho a acceder a esta información y cancelarla o rectificarla, dirigiéndose al domicilio de la entidad, en Avda. de los Jerónimos de Guadalupe 30107 (Murcia). Esta entidad le garantiza la adopción de las medidas oportunas para asegurar el tratamiento confidencial de dichos datos.

En..... a.....de.....de 202...

El / La participante,

El / La investigador/a,

Fdo:.....

Fdo:.....

Anexo 4. Documento de información para sujetos sometidos a estudio (Hoja informativa)



DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA SUJETOS SOMETIDOS A ESTUDIO (HOJA INFORMATIVA)

1. EN QUÉ CONSISTE Y PARA QUÉ SIRVE:

Evaluar la eficacia de un producto a base extracto de jengibre combinado en la mejora del perfil inflamatorio y del estrés oxidativo. Dispondremos de 4 productos diferentes: una bebida con jengibre, una cápsula de jengibre, una bebida placebo y una cápsula placebo, ambos placebos se emplearán como control. A cada participante de manera aleatorizada se le asignará el producto a consumir sin que sepa cuál está tomando y el periodo de consumo será de dos meses.

El objetivo es determinar si la bebida bajo investigación a base de jengibre es capaz de evidenciar propiedades antiinflamatorias y antioxidantes en población con alto componente inflamatorio.

2. COMO SE REALIZA:

Se procederá a encuadrar a los participantes dentro de diferentes grupos de toma de producto de manera aleatoria.

Al inicio del estudio y al final se realizarán las siguientes medidas:

-Medidas antropométricas en la que se tomarán datos como la altura, peso, % de masa grasa y kg de masa libre de grasa.

-Se realizará una extracción de sangre donde se evaluarán distintos parámetros bioquímicos de seguridad como el perfil glucídico, perfil lipídico, transaminasas, hemograma, serie blanca y se determinará tanto en plasma como en orina biomarcadores de inflamación como IL-6, IL-1, PCR, fibrinógeno, y biomarcadores del estado oxidativo como isoprostanos, superóxido dismutasa, complejo glutatión y catalasa.

-Se realizará medidas de tensión arterial.

Tras establecer los valores iniciales, los participantes recibirán las muestras de producto que deben tomar de manera diaria durante tres meses.

3. QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

Posible mejora del perfil inflamatorio, oxidativo y daño endotelial.

4. EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Posible disminución de biomarcadores proinflamatorios y de estrés oxidativo.

5. QUÉ RIESGOS TIENE:

5.1 LOS MÁS FRECUENTES: Ninguna

5.2 LOS MÁS GRAVES: Ninguna

5. SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Aquellas personas alérgicas, o intolerantes a cualquier componente de la bebida de jengibre quedan excluidas del ensayo clínico.

6. OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional)**8. OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO**

Pedimos el consentimiento informado para la toma de medidas antropométricas, extracción de sangre con el consiguiente análisis de biomarcadores y parámetros, y para la utilización de los datos personales.

Anexo 5. Propiedades espectrométricas de los metabolitos derivados de *Z. officinale* monitorizados en plasma mediante análisis UPLC-MS/MS.

Compuestos	Modo de ionización	Ión precursor (<i>m/z</i>)	CV (V)	Iones de productos		
				Cuantificador (<i>m/z</i>)	Cualificador (<i>m/z</i>)	CE (V)
4-Gingerol	ESI-	265	32	265	193,177,247,71	20
4-Gingerol-sulfate	ESI-	345	32	265	193,177,247,71	20
4-Gingerol-glucuronide	ESI-	441	32	265	193,177,247,71, 113,175	20
6-Gingerol	ESI-	293	32	293	193,177,275,99	20
6-Gingerol-sulfate	ESI-	373	32	293	193,177,275,99	20
6-Gingerol-glucuronide	ESI-	469	32	293	193,177,275,99, 113,175	20
8-Gingerol	ESI-	321	32	321	193,177,303,127	20
8-Gingerol-sulfate	ESI-	401	32	321	193,177,303,127	20
8-Gingerol-glucuronide	ESI-	497	32	321	193,177,303,127, 113,175	20
10-Gingerol	ESI-	349	32	349	193,177,331,155	20
10-Gingerol-sulfate	ESI-	429	32	349	193,177,331,155	20
10-Gingerol-glucuronide	ESI-	525	32	349	193,177,331,155, 113,175	20
4-Gingerdiol	ESI-	267	32	267	195,179,249,87	20
4-Gingerdiol-sulfate	ESI-	347	32	267	195,179,249,87	20
4-Gingerdiol-glucuronide	ESI-	443	32	267	195,179,249,87, 113,175	20
6-Gingerdiol	ESI-	295	32	295	195,179,277,115	20
6-Gingerdiol-sulfate	ESI-	375	32	295	195,179,277,115	20
6-Gingerdiol-glucuronide	ESI-	471	32	295	195,179,277,115, 113,175	20
8-Gingerdiol	ESI-	323	32	323	195,179,305,143	20
8-Gingerdiol-sulfate	ESI-	403	32	323	195,179,305,143	20
8-Gingerdiol-glucuronide	ESI-	499	32	323	195,179,305,143, 113,175	20
10-Gingerdiol	ESI-	351	32	351	195,179,333,171	20
10-Gingerdiol-sulfate	ESI-	431	32	351	195,179,333,171	20
10-Gingerdiol-glucuronide	ESI-	527	32	351	195,179,333,171, 113,175	20

4-Shogaol	ESI-	247	32	247	121,137,111,69	20
4-Shogaol-sulfate	ESI-	327	32	247	121,137,111,69	20
4-Shogaol-glucuronide	ESI-	423	32	247	121,137,111,69, 113,175	20
4-Shogaol-glutathione	ESI+	554	32	247	479,425,407,368	20
4-Shogaol-cysteine-glycine	ESI+	425	32	247	407,368	20
4-Shogaol-actylcysteine	ESI+	410	32	247	368	20
4-Shogaol-cysteine	ESI+	368	32	247	135	20
6-Shogaol	ESI-	275	32	275	121,137,139,97	20
6-Shogaol-sulfate	ESI-	355	32	275	121,137,139,98	20
6-Shogaol-glucuronide	ESI-	451	32	275	121,137,139,98, 113,175	20
6-Shogaol-glutathione	ESI+	582	32	275	507,453,435,396	20
6-Shogaol-cysteine-glycine	ESI+	453	32	275	435,396	20
6-Shogaol-actylcysteine	ESI+	438	32	275	396	20
6-Shogaol-cysteine	ESI+	396	32	275	135	20
8-Shogaol	ESI-	303	32	303	121,137,167,125	20
8-Shogaol-sulfate	ESI-	383	32	303	121,137,167,125	20
8-Shogaol-glucuronide	ESI-	479	32	303	121,137,167,125, 113,175	20
8-Shogaol-glutathione	ESI+	610	32	303	535,481,463,424	20
8-Shogaol-cysteine-glycine	ESI+	481	32	303	424	20
8-Shogaol-actylcysteine	ESI+	466	32	303	424	20
8-Shogaol-cysteine	ESI+	424	32	303	135	20
10-Shogaol	ESI-	331	32	331	121,137,195,153	20
10-Shogaol-sulfate	ESI-	411	32	331	121,137,195,153	20
10-Shogaol-glucuronide	ESI-	509	32	331	121,137,195,153, 113,175	20
10-Shogaol-glutathione	ESI+	638	32	331	563,509,491,452	20
10-Shogaol-cysteine-glycine	ESI+	509	32	331	491,452	20
10-Shogaol-actylcysteine	ESI+	494	32	331	452	20
10-Shogaol-cysteine	ESI+	452	32	331	135	20
3'-Demethyl-4-Gingerol	ESI-	251	32	251	179,163,233,57	20
3'-Demethyl-4-Gingerol-sulfate	ESI-	331	32	251	179,163,233,57	20

CAPÍTULO IX – ANEXOS

213

3'-Demethyl-4-Gingerol-glucuronide	ESI-	427	32	251	179,163,233,57, 113,175	20
3'-Demethyl-6-Gingerol	ESI-	279	32	279	179,163,261,85	20
3'-Demethyl-6-Gingerol-sulfate	ESI-	359	32	279	179,163,261,85	20
3'-Demethyl-6-Gingerol-glucuronide	ESI-	455	32	279	179,163,261,85, 113,175	20
3'-Demethyl-8-Gingerol	ESI-	307	32	307	179,163,289,113	20
3'-Demethyl-8-Gingerol-sulfate	ESI-	387	32	307	179,163,289,113	20
3'-Demethyl-8-Gingerol-glucuronide	ESI-	483	32	307	179,163,289,113, 113,175	20
3'-Demethyl-10-Gingerol	ESI-	335	32	335	179,163,317,141	20
3'-Demethyl-10-Gingerol-sulfate	ESI-	415	32	335	179,163,317,141	20
3'-Demethyl-10-Gingerol-glucuronide	ESI-	511	32	335	179,163,317,141,113,175	20
3'-Demethyl-4-Gingerdiol	ESI-	253	32	253	181,165,235,73	20
3'-Demethyl-4-Gingerdiol-sulfate	ESI-	333	32	253	181,165,235,73	20
3'-Demethyl-4-Gingerdiol-glucuronide	ESI-	429	32	253	181,165,235,73, 113,175	20
3'-Demethyl-6-Gingerdiol	ESI-	281	32	281	181,165,263,101	20
3'-Demethyl-6-Gingerdiol-sulfate	ESI-	361	32	281	181,165,263,101	20
3'-Demethyl-6-Gingerdiol-glucuronide	ESI-	457	32	281	181,165,263,101,113,175	20
3'-Demethyl-8-Gingerdiol	ESI-	309	32	309	181,165,291,129	20
3'-Demethyl-8-Gingerdiol-sulfate	ESI-	389	32	309	181,165,291,129	20
3'-Demethyl-8-Gingerdiol-glucuronide	ESI-	485	32	309	181,165,291,129, 113,175	20
3'-Demethyl-10-Gingerdiol	ESI-	337	32	337	181,165,319,157	20
3'-Demethyl-10-Gingerdiol-sulfate	ESI-	417	32	337	181,165,319,157	20
3'-Demethyl-10-Gingerdiol-glucuronide	ESI-	513	32	337	181,165,319,157, 113,175	20
3'-Demethyl-4-Shogaol	ESI-	233	32	233	107,123,97,55	20
3'-Demethyl-4-Shogaol-sulfate	ESI-	313	32	233	107,123,97,55	20
3'-Demethyl-4-Shogaol-glucuronide	ESI-	409	32	233	107,123,97,55, 113,175	20
3'-Demethyl-4-Shogaol-glutathione	ESI+	540	32	232	465,411,393,353	20
3'-Demethyl-4-Shogaol-cysteine-glycine	ESI+	411	32	232	393,353	20
3'-Demethyl-4-Shogaol-actylcysteine	ESI+	396	32	232	353	20
3'-Demethyl-4-Shogaol-cysteine	ESI+	354	32	232	135	20
3'-Demethyl-6-Shogaol	ESI-	261	32	260	107,123,125,83	20

3'-Demethyl-6-Shogaol-sulfate	ESI-	341	32	260	107,123,125,83	20
3'-Demethyl-6-Shogaol-glucuronide	ESI-	437	32	260	107,123,125,83, 113,175	20
3'-Demethyl-6-Shogaol-glutathione	ESI+	568	32	260	493,439,421,382	20
3'-Demethyl-6-Shogaol-cysteine-glycine	ESI+	439	32	260	421,382	20
3'-Demethyl-6-Shogaol-actylcysteine	ESI+	424	32	260	382	20
3'-Demethyl-6-Shogaol-cysteine	ESI+	382	32	260	135	20
3'-Demethyl-8-Shogaol	ESI-	289	32	288	107,123,153,111	20
3'-Demethyl-8-Shogaol-sulfate	ESI-	369	32	288	107,123,153,111	20
3'-Demethyl-8-Shogaol-glucuronide	ESI-	465	32	288	107,123,153,111,113,175	20
3'-Demethyl-8-Shogaol-glutathione	ESI+	596	32	288	521,467,449,410	20
3'-Demethyl-8-Shogaol-cysteine-glycine	ESI+	467	32	288	449,410	20
3'-Demethyl-8-Shogaol-actylcysteine	ESI+	452	32	288	410	20
3'-Demethyl-8-Shogaol-cysteine	ESI+	410	32	288	135	20
3'-Demethyl-10-Shogaol	ESI-	317	32	316	107,123,181,139	20
3'-Demethyl-10-Shogaol-sulfate	ESI-	397	32	316	107,123,181,139	20
3'-Demethyl-10-Shogaol-glucuronide	ESI-	495	32	316	107,123,181,139, 113,175	20
3'-Demethyl-10-Shogaol-glutathione	ESI+	624	32	316	549,495,477,438	20
3'-Demethyl-10-Shogaol-cysteine-glycine	ESI+	495	32	316	477,438	20
3'-Demethyl-10-Shogaol-actylcysteine	ESI+	480	32	316	438	20
3'-Demethyl-10-Shogaol-cysteine	ESI+	438	32	316	135	20

Anexo 6. Datos completos de concentración plasmática de los metabolitos derivados de *Z. officinale* en función del tiempo tras la ingesta aguda de la bebida funcional.

Compuestos	Tiempo de detección (h)							
	0	0.5	1	2	3	4	5	24
3'-desmetil-8-gingerdiol glucurónido	ND	167.47 ± 28.95	260.54 ± 24.52	150.25 ± 16.24	95.39 ± 11.70	56.80 ± 7.01	34.70 ± 3.25	ND
10-gingerdiol glucurónido	ND	15.51 ± 2.15	36.57 ± 3.53	26.88 ± 2.10	17.78 ± 1.36	12.45 ± 0.74	7.32 ± 0.79	ND
4-gingerdiol glucurónido	ND	1.79 ± 1.49	4.60 ± 1.18	3.24 ± 0.67	2.47 ± 0.52	1.19 ± 0.40	0.28 ± 0.28	ND
3'-desmetil-8-gingerol glucurónido	ND	29.26 ± 4.72	54.78 ± 14.31	33.29 ± 8.96	18.36 ± 3.49	10.92 ± 2.65	4.26 ± 1.13	ND
6-gingerol glucurónido	ND	1.63 ± 0.44	1.71 ± 0.73	0.21 ± 0.14	ND	ND	ND	ND
4-Shogaol	ND	111.59 ± 44.58	120.75 ± 35.25	26.03 ± 18.16	11.36 ± 11.36	ND	ND	ND

*“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es
una victoria completa”*

Mahatma Gandhi (1869-1948)

