

**Júlia Malapeira González**

**EFFECTE DEL CONSUM D'UN SUC DE TARONJA ENRIQUIT AMB HESPERIDINA SOBRE LA  
PRESSIÓ ARTERIAL I LA FUNCIÓ ENDOTELIAL DURANT 4 SETMANES**

**TREBALL DE FI DE GRAU**

**dirigit per la Dra. Rosa M Valls Zamora**

**Grau de Nutrició Humana i Dietètica**



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

**Reus**

**2016**

## ÍNDIX DE CONTINGUTS

Fitxa d'avaluació de la tutora .....	1
Resum treball alumne intern curs 2014-2015.....	2
Resum treball alumne intern curs 2015-2016.....	3
Presentació Treball Final de Grau <i>Efecte del consum d'un suc de taronja enriquit amb hesperidina sobre la pressió arterial i la funció endotelial durant 4 setmanes</i> .....	4

## Fitxa d'avaluació de la tutora

TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS  
FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 50 % de la nota total del treball escrit.

ENSENYAMENT: ANÀLISIS HUMANA I MECÈNICA

NOM DE L'ALUMNE: JÚLIA MALAPEIRA BONRÀU

TÍTOL DEL TREBALL: EFFECTE DEL CONSUM D'UN XUC DE TARDORJA ENZIMAT AMB RESPECTIVA SOBRE LA PRESSIÓ ARTERIAL I LA FUNCIÓ ENDOTELIAL DURANT 4 SETMANES.

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi, síntesi i raonament al llarg del treball	9
El seu grau d'implicació durant el desenvolupament del treball ha estat elevat	9
El procés d'elaboració del treball ha estat continuat	8
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	9
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	8
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	9
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	9
Comentaris del tutor	
MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)	
9	

AVALUACIÓ: FAVORABLE   
NO FAVORABLE

ROSA M. VALLÈS ZAMORA

NOM I SIGNATURA DEL TUTOR\*:

Rosa, a 26 de maig de 2016

\*Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit.  
La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.

## RECERCA EN BIOMEDICINA I i II

Resums - Alumne Intern  
2012-2013

Imprimir resum RBM



Effects of hesperidin enriched orange juice on systolic blood pressure

Titol del treball:

Autors:  
(inicial i primer  
cognom)

Malapeira J, Valls RM, Solà R

Afiliació

Research Unit on Lipids and Atherosclerosis, Department of Medicine and Surgery, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Rovira i Virgili, rosamaria.valls@urv.cat

RESUM

Màxim 300 paraules  
Lletra Arial 10

Estructura:  
-Introducció  
-Metodologia  
-Resultats  
-Conclusions  
-Bibliografia

Background: Hypertension is a risk factor independently associated with coronary heart disease. Adoption of healthy lifestyle is an indispensable part for the management of hypertension and diet plays an important role [1]. Hesperidin is a flavanone present in orange juice (OJ) and may improve blood pressure (BP), lipid profile and endothelial function (EF) in those people with cardiovascular risk factors [2][3]. However more studies are required to establish a causal relationship between hesperidin consumption and cardiovascular risk.

The aim is to compare the effect of different doses of hesperidin in 100% OJ on the reduction of systolic BP and assess the effects on EF when regularly or postprandially consumed.

Methodology: 252 healthy pre- and stage-1 hypertensive participants will be assigned a nutritional intervention in a randomized, parallel, doubled-blinded, placebo-controlled study. Intervention will consist in consumption of 500 mL of different products: OJ with natural content of hesperidin, hesperidin-enriched OJ and control product. BP and EF, measured as ischemic reactive hyperemia, will be measured every four weeks and in postprandial interventions at basal, 2, 4 and 6 h after the product consumption.

Results and conclusions: hesperidin-enriched OJ will provide more benefits on BP reduction and EF than placebo in pre- and grade 1 hypertensive patients.

References:

1. National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004 Aug
2. Morand C et al. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jan;93(1):73-80.
3. Buscemi S et al. Effects of red orange juice intake on endothelial function and inflammatory markers in adult subjects with increased cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr.* 2012 May;95(5):1089-95.

Paraules clau (màx 6): hesperidin, orange juice, blood pressure, endothelial function.

# RECERCA EN BIOMEDICINA I i II

Resums - Alumne Intern  
2012-2013

Imprimir resum RBM



**Títol del treball:** Efecte del consum d'un suc de taronja enriquit amb hesperidina sobre la pressió arterial i la funció endotelial durant 4 setmanes

**Autors:** Malapeira J, Valls RM  
(inicial i primer cognom)

**Afiliació:** Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi, Departament de Medicina i Cirurgia, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili. rosamaria.valls@urv.cat

**RFSUM**  
Màxim 300 paraules  
Llotra Arial 10

**Estructura:**  
-Introducció  
-Metodologia  
-Resultats  
-Conclusions  
-Bibliografia

**Introducció:** L'hesperidina, flavanona present a la taronja, pot millorar la pressió arterial (PA) i la funció endotelial (FE) en individus amb risc cardiovascular elevat [1][2]. L'objectiu de l'estudi és avaluar l'efecte d'un suc de taronja enriquit amb hesperidina sobre la reducció de la PA i la FE durant 4 setmanes de consum.

**Metodologia:** 30 participants (21 homes i 9 dones) amb prehipertensió o hipertensió arterial (HTA) grau 1 han rebut 500 mL de suc (x, y o z) amb diferent contingut d'hesperidina en un estudi aleatoritzat, paral·lel, doble cec i placebo-control. Durant un mes s'han fet 3 visites de seguiment (V1,V2,V3) avaluant la PA a cada visita i la FE, mesurada com a hiperèmia reactiva a la isquèmia (HRI), a V1 i V3. L'anàlisi estadística s'ha realitzat amb SPSS versió 23 considerant significatiu un valor  $p < 0,05$  i els resultats s'han expressat com a mitjana  $\pm$  desviació estàndard.

**Resultats:** El suc-x disminueix la PA-sistòlica  $7,25 \pm 8,18$  mmHg i PA-diafòlica  $7,00 \pm 4,65$  mmHg entre V1 i V3 de forma significativa ( $p < 0,05$ ). No s'observen canvis significatius de la HRI entre V1 i V3 per a cap suc però a V3 el suc-y augmenta  $10,70 \pm 1,68$  UA la HRI en comparació al suc-z de forma significativa ( $p = 0,002$ ).

**Conclusions:** El consum regular del suc-x podria ajudar a disminuir els nivells de PA-sistòlica i PA-diafòlica en individus prehipertensos o amb HTA grau 1. L'estudi està actiu i cal completar-lo per poder atribuir les diferències en la PA al contingut d'hesperidina del suc.

**Bibliografia:**

- Morand C et al. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(1):73-80.
- Buscemi S et al. Effects of red orange juice intake on endothelial function and inflammatory markers in adult subjects with increased cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(5):1089-95.

**Paraules clau (màx 6):** hesperidina, suc de taronja, pressió arterial, funció endotelial, hipertensió arterial

## **Efecte del consum d'un suc de taronja enriquit amb hesperidina sobre la pressió arterial i la funció endotelial durant 4 setmanes**

**Malapeira J**

### **RESUM**

**Introducció:** L'hesperidina, flavanona present a la taronja, pot millorar la pressió arterial (PA) i la funció endotelial (FE) en individus amb risc cardiovascular elevat. L'objectiu de l'estudi és avaluar l'efecte d'un suc de taronja enriquit amb hesperidina sobre la reducció de la PA i la FE durant 4 setmanes de consum.

**Metodologia:** 30 participants (21 homes i 9 dones) amb prehipertensió o hipertensió arterial (HTA) grau 1 han rebut 500 mL de suc (x, y o z) amb diferent contingut d'hesperidina en un estudi aleatoritzat, paral·lel, doble cec i placebo-control. Durant un mes s'han fet 3 visites de seguiment (V1, V2, V3) avaluant la PA a cada visita i la FE, mesurada com a hiperèmia reactiva a la isquèmia (HRI), a V1 i V3. L'anàlisi estadística s'ha realitzat amb SPSS versió 23 considerant significatiu un valor  $p < 0,05$ .

**Resultats:** El suc-x disminueix la PA-sistòlica (mitjana  $\pm$  desviació estàndard)  $7,25 \pm 8,18$  mm Hg i PA-diastòlica  $7,00 \pm 4,65$  mm Hg entre V1 i V3 de forma significativa ( $p < 0,05$ ). En la V1 s'observen diferències significatives en la HRI entre el suc-y i suc-z ( $p=0,017$ ) tot i que no s'observen canvis significatius de la HRI entre V1 i V3 per a cap suc ni al comparar els sucs en la V3. El pes corporal s'ha mantingut estable durant les 4 setmanes de l'estudi. S'ha observat una disminució significativa en els nivells d'activitat física entre les V1 i V2 per al suc-x ( $p=0,003$ ), per al suc-y ( $p=0,019$ ) i per al suc-z ( $p=0,001$ ) que també ha mostrat disminució significativa de l'activitat física entre V2 i V3 ( $p=0,013$ ) i entre V1 i V3 ( $p=0,047$ ).

**Conclusions:** El consum regular del suc-x podria ajudar a disminuir els nivells de PA-sistòlica i PA-diastòlica en individus prehipertensos o amb HTA grau 1. L'estudi està actiu i cal completar-lo per poder atribuir les diferències en la PA al contingut d'hesperidina del suc.

**Paraules clau:** hesperidina, suc de taronja, pressió arterial, funció endotelial, hipertensió arterial.

### **RESÚMEN**

**Introducción:** La hesperidina, flavanona presente en la naranja, puede mejorar la presión arterial (PA) y la función endotelial (FE) en individuos con riesgo cardiovascular elevado. El objetivo del estudio es evaluar el efecto de un zumo de naranja enriquecido con hesperidina sobre la reducción de la PA y la FE durante 4 semanas de consumo.

**Metodología:** 30 participantes (21 hombres y 9 mujeres) con prehipertensión o hipertensión arterial (HTA) grado 1 han recibido 500 mL de zumo (x, y o z) con diferente contenido de hesperidina en un estudio aleatorizado, paralelo, doble ciego y placebo-control. Durante un mes se han realizado 3 visitas de seguimiento (V1, V2, V3) evaluando la PA en cada visita y la FE, medida como hiperemia reactiva a la isquemia (HRI), en V1 y V3. El análisis estadístico se ha realizado con SPSS versión 23 considerando significativo un valor  $p < 0,05$ .

**Resultados:** El zumo-x disminuye la PA-sistólica (media  $\pm$  desviación estándar)  $7,25 \pm 8,18$  mm Hg y la PA-diastólica  $7,00 \pm 4,65$  mm Hg entre V1 y V3 de forma significativa ( $p < 0,05$ ). En la V1 se observan diferencias significativas en la HRI entre el zumo-y y el zumo-z ( $p=0,017$ ) y no se

observan cambios significativos de la HRI entre V1 y V3 para ningún zumo ni tampoco al comparar los zumos en la V3. El peso corporal se ha mantenido estable durante las 4 semanas del estudio. Se ha observado una disminución significativa en los niveles de actividad física entre las V1 y V2 para el zumo-x ( $p=0,003$ ), para el zumo-y ( $p=0,019$ ) y para el zumo-z ( $p=0,001$ ) que también ha mostrado una disminución significativa de la actividad física entre V2 y V3 ( $p=0,013$ ) y entre V1 y V3 ( $p=0,047$ ).

Conclusiones: El consumo regular del zumo-x podría ayudar a disminuir los niveles de PA-sistólica y PA-diastólica en individuos prehipertensos o con HTA grado 1. El estudio está activo y se debe completar para poder atribuir las diferencias en la PA al contenido de hesperidina del zumo.

Palabras clave: hesperidina, zumo de naranja, presión arterial, función endotelial, hipertensión arterial.

## **ABSTRACT**

Introduction: Hesperidin, a flavanone present in oranges, could improve blood pressure (BP) and endothelial function (EF) in individuals with high cardiovascular risk. The aim of the study is to evaluate the effect of an orange juice enriched with hesperidin on reducing BP and EF during 4 weeks of consumption.

Methods: 30 participants (21 men and 9 women) with prehypertension or grade 1 Hypertension (HTA) have received 500 mL of juice (x, y or z) with different content of hesperidin in a randomized, parallel, double-blind, placebo-control study. During one month follow-up were made some visits (V1, V2, V3) to evaluate BP in every visit and FE, measured as ischemic reactive hyperemia (IRH), at V1 and V3. Statistical analysis has performed with SPSS version 23 considering p value  $<0.05$ .

Results: Juice-x reduces systolic-BP (mean  $\pm$  standard deviation) in  $7.25 \pm 8,18$  mm Hg and diastolic-BP in  $7.00 \pm 4,65$  mm Hg between V1 and V3 in a significantly way ( $p < 0.05$ ). It hasn't detected any significant change in the IRH between V1 and V3 for any juice but significant differences were detected in IRH between juice-y and juice-z ( $p = 0.017$ ). Body weight remained stable during 4 weeks study. It has been detected significant decrease in physical activity between V1 and V2 for the juice-x ( $p=0.003$ ) for the juice-y ( $p=0.019$ ) and for juice-z ( $p=0.001$ ). Juice-z also showed significant decrease in physical activity between V2 and V3 ( $p=0.013$ ) and between V1 and V3 ( $p=0.047$ ).

Conclusions: Regular intake of juice-x could help reduce levels of systolic-BP and diastolic-BP in individuals with prehypertension or grade 1 HTA. The study remains active and must be completed to relate the BP differences with the hesperidin content in each juice.

Key words: hesperidin, orange juice, blood pressure, endothelial function, hypertension.

## 1. INTRODUCCIÓ

La hipertensió arterial (HTA) és un trastorn caracteritzat per presentar una pressió arterial sistòlica (PAS)  $\geq 140$  mm Hg i/o una pressió arterial diastòlica (PAD)  $\geq 90$  mm Hg considerant-se la pressió arterial (PA) òptima aquella amb valors de PAS  $\leq 120$  mm Hg i de PAD  $\leq 80$  mm Hg. Recentment s'ha introduït el concepte de prehipertensió, un nou rang que delimita aquells casos amb PAS entre 120-139 mm Hg i/o PAD entre 80-89 mm Hg i que permet identificar individus amb un major risc de presentar HTA que ja es podrien beneficiar d'intervencions precoces en la millora dels estils de vida. Un cop la HTA està instaurada es diferencien 3 estadis: HTA grau 1 (PAS/PAD 140-159/90-99 mm Hg), HTA grau 2 (PAS/PAD 160-179/100-109 mm Hg) i HTA grau 3 (PAS/PAD  $\geq 180/110$  mm Hg)<sup>[1]</sup>.

En més del 90 % dels pacients, la HTA és de causa idiopàtica o desconeguda considerant-se un trastorn d'etiologia multifactorial i poligènica. Per a la resta de casos la HTA és secundària a diverses causes que es poden identificar: patologia renal (parenquimatosa i vascular), endocrina, cardíaca, neurogènica o HTA induïda per fàrmacs.

La salut vascular és fonamental en la regulació de la PA. L'endoteli té la capacitat d'autoregular el to i flux vascular en resposta a estímuls físics i químics i la pèrdua d'aquesta homeòstasi endotelial, o disfunció endotelial, és un factor de risc per al desenvolupament de l'arteriosclerosi i de la HTA. Actualment hi ha mètodes que permeten avaluar la funció endotelial (FE) i així poder determinar el risc cardiovascular individual i valorar la resposta vascular de les diferents intervencions dietètiques i farmacològiques.

Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut, l'any 2008 la prevalença mundial d'HTA en adults majors de 25 anys voltava el 40 % i la tendència d'aquest trastorn és ascendent tenint en compte el creixement i envelliment de les poblacions<sup>[2]</sup>. Pel que fa a Europa, el 2008 la prevalença d'hipertensos era del 33,1 % en homes i del 25,6 % en dones<sup>[2]</sup>. Un estudi més recent realitzat a Espanya l'any 2010 mostrava una prevalença d'HTA del 42,6 % en la població  $\geq 18$  anys observant-se una major prevalença en homes (49,9 %) que en dones (37,1 %). Es va detectar que un 37,4 % dels individus hipertensos no tenia coneixement del trastorn sent més prevalent aquesta situació en el grup de població entre 18 i 30 anys d'edat<sup>[3]</sup>.

Existeixen factors de risc per al desenvolupament de la HTA diferenciats en factors de risc no modificables (edat, sexe masculí i genètica) i factors de risc modificables (sobrepès i obesitat, sedentarisme, mals hàbits dietètics i estrès psicològic). La HTA es considera un factor de risc independent per al desenvolupament de diverses malalties cardiovasculars com l'accident cerebrovascular, l'infart de miocardi, la malaltia arterial perifèrica i la malaltia renal<sup>[4]</sup>. Les complicacions derivades de la HTA comporten aproximadament uns 9,4 milions de morts cada any arreu del món sent responsable del 45% de morts per malaltia cardíaca i del 51% de les morts per accident cerebrovascular<sup>[2]</sup>.

El tractament de la HTA té per objectiu reduir la PAS i la PAD a valors  $< 140/90$  mm Hg ja que el fet de reduir-la per sota d'aquestes xifres s'associa amb una disminució de les complicacions cardiovasculars. En el cas d'individus amb HTA i comorbiditats associades com la diabetis o la malaltia renal els objectius són de PAS i PAD  $< 130/80$  mm Hg<sup>[1,5]</sup>. Els individus que presenten estadis de prehipertensió o HTA grau 1 que no tenen cap altre factor de risc es consideren individus amb un baix risc cardiovascular i l'abordatge terapèutic en aquests casos se centra en el consell per a la modificació dels estils de vida<sup>[5]</sup>. En alguns casos és necessari recórrer a la teràpia farmacològica. Hi ha múltiples tractaments disponibles al mercat amb diferents mecanismes d'acció i en alguns casos es requereix més d'un fàrmac per a controlar la HTA.

Independentment del grau de HTA que es presenti, el consell per a l'adopció d'estils de vida saludables forma sempre part de l'abordatge terapèutic. La pèrdua de pes en casos de sobrepès i obesitat, l'adopció de patrons dietètics saludables com la dieta Mediterrània<sup>[6,7]</sup> rica en aliments d'origen vegetal, aliments poc processats, l'oli d'oliva com a font principal de greix de la dieta i el baix consum de greixos saturats, la reducció del consum de sodi a  $\leq 2,4$  g al dia, la pràctica d'activitat física aeròbica i la moderació del consum d'alcohol són estils de vida saludables indicats en la prevenció i tractament de la HTA<sup>[1,5]</sup>.

La introducció a la dieta d'aliments rics en polifenols podria influir en la regulació de la PA. Diversos estudis d'intervenció nutricional enfoquen la recerca en el paper que tenen els aliments rics en polifenols de la dieta en la protecció de la malaltia cardiovascular. Concretament el consum d'hesperidina, el flavonoide principal de la taronja, s'ha relacionat amb una reducció de la pressió arterial diastòlica (PAD) en individus sans amb sobrepès<sup>[8]</sup>. Un altre estudi mostra una relació inversa entre el consum de flavanones del suc de taronja (ST) amb la PAS i la PAD en individus amb sobrepès o obesitat, efecte atribuït a la vasodilatació depenent d'òxid nítric<sup>[9]</sup>. Existeixen estudis que determinen l'efecte de determinats flavanols de la dieta sobre la millora de la funció endotelial (FE)<sup>[8,10,11]</sup>. Tot i l'evident interès que hi ha al voltant de l'estudi dels flavonoides i la salut cardiovascular, encara cal fer més recerca per a comprendre millor l'efecte i els mecanismes d'actuació de l'hesperidina sobre la PA i la FE.

## **2. HIPÒTESI I OBJECTIUS**

Hipòtesi: L'hesperidina present al suc de taronja, pot presentar un efecte cardioprotector a través de la millora dels nivells de PA en individus que presenten prehipertensió o HTA grau 1.

Objectiu principal: Reduir els nivells de PA en individus amb prehipertensió i hipertensió grau 1 amb un suc de taronja enriquit amb hesperidina després de 4 setmanes de consum.

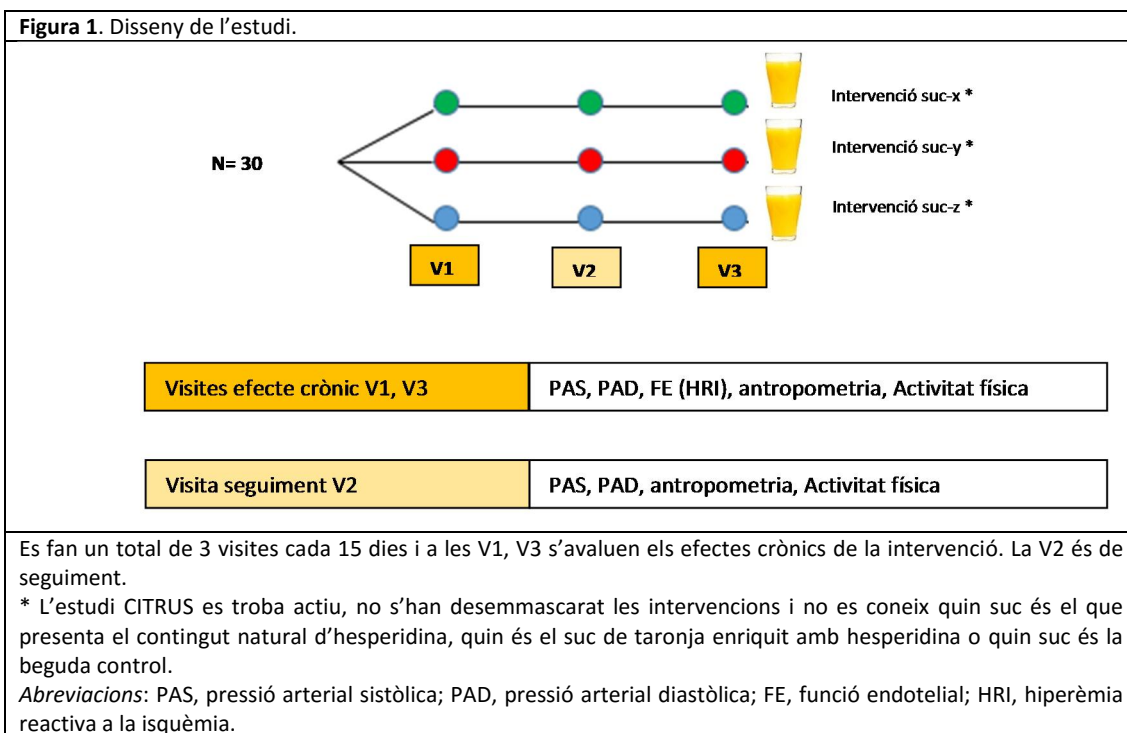
Objectiu secundari: Millorar la FE, valorada a través de la hiperèmia reactiva a la isquèmia (HRI), en individus amb prehipertensió i hipertensió de grau 1 amb un suc de taronja enriquit amb hesperidina després de 4 setmanes de consum.

## **3. MATERIAL I MÈTODES**

### **3.1. Disseny de l'estudi**

El treball que es presenta a continuació forma part del projecte CITRUS que s'està duent a terme i que es caracteritza per ser un estudi d'intervenció nutricional aleatoritzat, paral·lel, doble cec, placebo-control per avaluar, entre altres, l'efecte crònic del consum d'un suc de taronja (ST) enriquit amb hesperidina sobre la PA i la FE. L'estudi té una durada de 12 setmanes, un total de 7 visites i inclou 252 participants amb prehipertensió o HTA grau 1. Aquest treball recull els resultats obtinguts en les primeres 4 setmanes de l'estudi CITRUS i amb una mostra de participants menor. A cada participant se l'assigna de forma aleatòria a una de les tres intervencions que ha de consumir a diari durant les 4 setmanes de l'estudi (Figura 1). Cada intervenció consisteix en el consum diari de 500 mL de beguda separat en dues preses de 250 mL. Els participants acudeixen a un total de 3 visites (V1, V2, V3) cada 15 dies. L'avaluació dels efectes crònics sobre la PA es realitza a totes les visites i l'avaluació dels efectes crònics sobre la

FE, a través de la prova HRI, a V1 i V3. Addicionalment a totes les visites es fan mesures antropomètriques, es controla l'activitat física amb el Classificador ràpid d'activitat física (Class AF), es valora el compliment del consum del producte i es fa una entrevista mèdica per valorar possibles incidències.



## 2.2. Participants

Un total de 30 participants voluntaris, entre 18 i 65 anys, han estat reclutats entre els mesos de gener i febrer del 2016. Els participants inclosos, homes i dones d'entre 18-65 anys d'edat, presenten una PAS >120 i ≤ 159 mm Hg, no reben cap tractament antihipertensiu, no presenten cap patologia crònica i no presenten cap antecedent familiar de malaltia cardiovascular prematura. Els criteris d'exclusió són els següents: PAS ≥ 160 mm Hg i PAD > 100 mm Hg o presa de fàrmacs antihipertensius, Índex de massa corporal (IMC) ≥ 35 Kg/m<sup>2</sup>, glucosa > 125 mg/dL, colesterol LDL (c-LDL) > 190 mg/dL, Triglicèrids (TG) > 350 mg/dL, fumar, embaràs o intenció d'embaràs, consum d'antioxidants, nutricional, vitamines o aliments funcionals, alcoholisme crònic, fer activitat física intensa (5h/setmana), presentar desordres intestinals, fer una dieta vegetariana, presentar anèmia (dones Hemoglobina ≤ 12 g/dL i homes Hemoglobina ≤ 13 g/dL) i estar participant o haver participat els 30 dies previs a l'estudi en un altre estudi de recerca.

A la visita de preselecció el metge determina la selecció dels subjectes en base als antecedents mèdics i compliment dels criteris d'inclusió i d'exclusió i el participant signa un consentiment informat. A la visita d'inclusió es tornen a revisar els criteris d'inclusió i d'exclusió per a confirmar l'aptitud del participant per a l'estudi. L'estudi ha estat aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus (14-12-18/12aclaassN1), Espanya. Els protocols s'han dissenyat d'acord amb la Declaració de Helsinki.

### 2.3. Característiques de la intervenció

Els productes de la intervenció (ST amb contingut natural d'hesperidina, ST enriquit amb hesperidina i beguda control) han estat elaborats pel Florida Department of Citrus (*Bartow, FL 33831-9010 USA*) i cadascun té una dosi d'hesperidina diferent (Taula 1). Les begudes s'han produït amb ingredients 100 % naturals i posteriorment han estat sotmeses a un procés de deshidratació i congelació i han estat transportades al Centre Tecnològic de Nutrició i Salut de Reus. El producte contingut a l'envàs requereix ser reconstituït amb aigua fins a obtenir 1500 mL de beguda que equivalen a 6 gots de 250 mL. Els participants són instruïts en la reconstitució i conservació dels productes al domicili i per a controlar el compliment del consum del producte es demana als participants que retornin els envasos buits cada 15 dies quan acudeixen a les visites.

Els participants són instruïts per a que durant l'estudi mantinguin el seu estil de vida, el nivell habitual d'activitat física i els seus hàbits dietètics exceptuant la demanda específica d'evitar el consum de fruites cítriques, pel seu contingut en hesperidina, i d'evitar el consum d'aliments rics en altres flavonoides que podrien tenir efecte sobre la PA i/o la FE com són el cacau, cafè, te i vi negre. Els participants inclosos són prehipertensos o presenten HTA grau 1 i a l'inici de l'estudi se'ls hi proporcionen unes recomanacions dietètiques generals basades en una dieta saludable.

Taula 1. Contingut d'hesperidina en els 3 productes de la intervenció

	Hesperidina (mg/L)	Hesperidina en 500 mL/dia suc
ST 100% amb contingut natural d'hesperidina	690	345
ST 100% enriquit amb hesperidina	1200	600
Beguda control	0	0

Abreviacions: ST, suc de taronja.

### 2.4. Mesura de la PA

A cadascuna de les visites de l'estudi (V1-V3) es fan mesures de la PA del participant després de que aquest romanguí assegut i en repòs durant 5 minuts en una cambra tranquil·la i a una temperatura agradable de 20-22°C amb les cames sense creuar, amb ambdós peus reposats al terra i el braç esquerre reposant a nivell del cor sobre la taula. Les mesures es prenen per duplicat amb un interval de temps d'un minut utilitzant l'esfigmomanòmetre automàtic OMRON Digital Blood Pressure Monitor HEM-907. S'utilitza el valor mitjà de les dues lectures de PA per a l'anàlisi estadística.

### 2.5. Mesura de la FE

Cada 4 setmanes, a les visites V1 i V3, es mesura la funció vascular depenent d'endoteli mitjançant la prova d'Hiperèmia Reactiva a la Isquèmia (HRI) amb l'aparell Làser-Doppler linear Periflux 5000 flowmeter (Perimed AB, Stockholm, Sweden). La mesura es fa en una cambra a temperatura agradable de 20-22°C, en un ambient tranquil amb llums apagades i amb el participant en decúbit supí en repòs. Es col·loca el braçalet de l'esfigmomanòmetre per sobre del colze del braç esquerre i el detector làser a la cara palmar del segon dit de la mà esquerra.

El primer minut de registre recull informació de calibre i flux capil·lar basals (preisquèmia), posteriorment s'infla el maneguet a 200 mm Hg provocant una isquèmia distal i es registra el calibre i flux capil·lar en aquestes condicions durant 4 minuts. Passats aquests minuts es procedeix a desinflar el maneguet per a registrar la resposta postisquèmia durant els següents 2 minuts (postisquèmia). Les dades queden registrades al software Perisoft 2.5. a Windows i posteriorment es procedeix a calcular l'increment de flux posterior a la isquèmia amb la fórmula  $HRI = ((\text{Postisquèmia} - \text{Preisquèmia}) / \text{Preisquèmia}) \times 100$ .

## 2.6 Mesures antropomètriques

Per a controlar que el pes i composició corporal es mantenen estables durant l'estudi es fa un seguiment de les mesures antropomètriques dels participants a totes les visites (V1-V3). La talla dels participants es mesura en una sola ocasió (visita preselecció) i es té en compte per a la resta de visites. La talla (cm) es mesura amb un estadiòmetre amb el participant dempeus sense sabates, recte i mirant al front respectant el pla de Frankfurt. Es fan dues mesures consecutives i es pren com a referència el valor mitjà. A cadascuna de les visites (V1-V3) es mesura el perímetre de cintura (PC) (cm) amb el participant dempeus amb els peus junts i utilitzant una cinta mètrica elàstica però no extensible situada en la línia mitja entre el marge costal inferior i la cresta ilíaca. La mesura es fa dues vegades en el moment d'inspiració del participant i es pren com a referència el valor mitjà. El pes (Kg) i l'índex de massa corporal (IMC) s'estimen amb l'aparell de bioimpedància Tanita SC-330 a cadascuna de les visites (V1-V3).

## 2.7 Activitat Física

Per a controlar el nivell d'activitat física dels participants durant l'estudi i detectar qualsevol canvi es realitza a cadascuna de les visites (V1-V3) el test Classificador ràpid d'activitat física (ClassAF) adaptat de la guia de Prescripció d'Exercici Físic per a la salut (PEFS) de la Generalitat de Catalunya<sup>[12]</sup>. El ClassAF consta de tres preguntes. La primera mesura el nivell d'activitat física laboral o domèstica (L), la segona mesura el nivell d'activitat física i/o esport en el temps lliure (LL) i la tercera la freqüència setmanal de l'activitat física indicada (FR). El qüestionari permet obtenir una puntuació final a través d'un càlcul ( $\text{ClassAF} = 2 \times L + LL \times \text{FR}^2$ ) que permet classificar els individus en 5 categories: inactiu (0:  $0 \leq \text{ClassAF} \leq 1$ ), mínimament actiu (1:  $2 \leq \text{ClassAF} \leq 3$ ), lleugerament actiu (2:  $4 \leq \text{ClassAF} \leq 5$ ), moderadament actiu (3:  $6 \leq \text{ClassAF} \leq 11$ ), molt actiu (4:  $\text{ClassAF} \geq 12$ ).

## 2.8. Anàlisi estadística

Les variables contínues s'expressen com a mitjana  $\pm$  desviació estàndard (DE) o mitjana geomètrica  $\pm$  antilog DE i les categòriques com a freqüència (n) i percentatge (%).

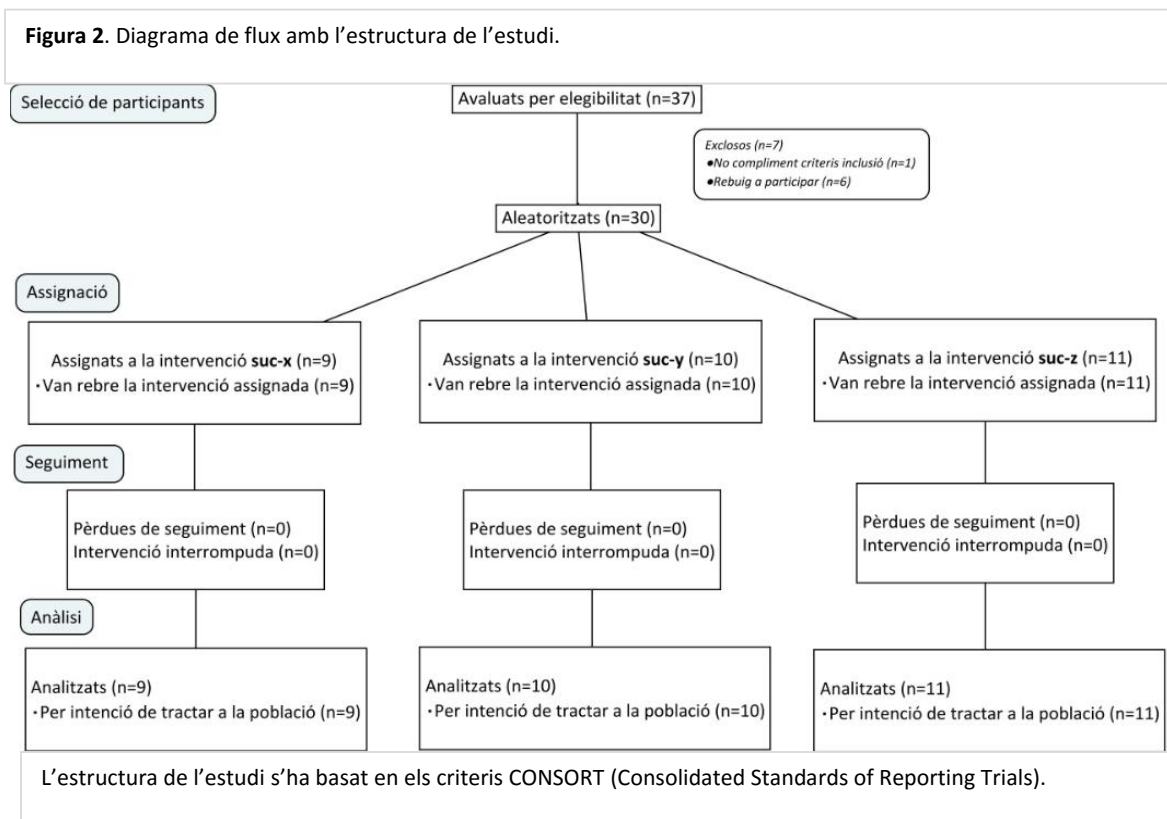
Prèviament a l'anàlisi estadística s'ha realitzat el test de normalitat de Shapiro-Wilk per a cadascuna de les variables. Les característiques basals dels participants s'han determinat amb un anàlisi descriptiu tenint en compte la mitjana  $\pm$  DE per a cadascuna de les variables. S'ha aplicat la prova ANOVA d'un factor per a determinar si existeixen diferències significatives entre els diferents grups d'intervenció (x,y,z) a V1, V2 i V3. S'ha aplicat la prova t-Student per a mostres relacionades per a determinar si existeixen diferències entre les visites V1, V2 i V3 per a cada

grup d'intervenció (x,y,z) i per a les variables no normals s'han utilitzat les proves no paramètriques Wilcoxon, Kruskal-Wallis i U de Mann-Whitney. Per a les variables categòriques s'ha aplicat l'anàlisi de  $\chi^2$ . L'anàlisi estadística s'ha realitzat mitjançant el programa estadístic SPSS (SPSS Inc. Chicago IL USA) versió 23 considerant significatiu un valor  $p < 0,05$ .

### 3. RESULTATS

#### 3.1 Participants

Del total de 37 d'individus interessats en l'estudi, finalment han estat inclosos 30 participants (21 homes i 9 dones) i han pres el suc durant 4 setmanes. La Figura 2 mostra el diagrama de flux amb la selecció, l'assignació a cada grup d'intervenció, el seguiment i l'anàlisi dels participants mostrant que no hi ha hagut pèrdues de seguiment durant l'estudi. Les característiques basals dels participants es recullen a la Taula 2 on es pot comprovar el compliment dels criteris d'inclusió dels participants a nivell basal.



**Taula 2** Característiques basals dels participants inclosos a l'estudi (n=30).

Variable	Mitjana ± DE
Edat (anys)	38.83 ± 13.48
Pes (Kg)	74.02 ± 10.61
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24.64 ± 2.58
PC (cm)	85.43 ± 7.86
PAS (mm Hg)	133.30 ± 8.94
PAD (mm Hg)	74.93 ± 8.76
Glucosa (mg/dL)	86 ± 7.95
CT (mg/dL)	190.3 ± 40.48
LDLc (mg/dL)	109.06 ± 36.73
HDLc (mg/dL)*	63.43 ± 1.29
TG (mg/dL)*	68.71 ± 1.56
Hb (g/dL)	14.5 ± 1.03

Els resultats s'expressen com a mitjana ± DE per a les variables normals i mitjana geomètrica ± antilog DE\*. *Abreviacions:* DE, desviació estàndard; IMC, índex de massa corporal; PC, perímetre de cintura; PAS, pressió arterial sistòlica; PAD, pressió arterial diastòlica; CT, colesterol total; LDL c, colesterol de les lipoproteïnes de densitat elevada; HDL c, colesterol de les lipoproteïnes de baixa densitat; TG, triglicèrids; Hb, hemoglobina

### 3.2 Pressió arterial

A nivell basal no s'han detectat diferències en la PA entre els diferents grups d'intervenció. Els canvis en la PAS i PAD es mostren a la Taula 3. El suc-x ha disminuït significativament 7,25 ± 8,18 mm Hg la PAS i 7,00 ± 4,65 mm Hg la PAD després de 4 setmanes de consum de suc (p= 0,041 i p= 0,004 respectivament). Per als sucx y i z, no s'observen diferències significatives al comparar els valors finals respecte als valors basals. No s'han observat diferències significatives entre els sucx (x, y i z) en la PAS i la PAD en cap de les visites.

**Taula 3.** Canvis en els nivells de PA amb el consum del suc de taronja (n= 30)

Variable	Intervenció	V1	V2	V3
		Mitjana ± DE	Mitjana ± DE	Mitjana ± DE
PAS, mm Hg	X	128.87 ± 6.74	127.44 ± 6.48	122.62 ± 11.45*
	Y <sup>φ</sup>	134.80 ± 11.44	128.60 ± 13.20	128.75 ± 11.06
	Z	129.54 ± 10.59	131.18 ± 11.67	125.22 ± 11.61
PAD, mm Hg	X	73.88 ± 6.31	72.44 ± 7.5	66.12 ± 9.8*
	Y	76.70 ± 9.2	74 ± 12.6	71.37 ± 9.45
	Z	75.36 ± 10.97	73.72 ± 8.76	71.22 ± 12.51

Els resultats s'expressen amb mitjana ± DE aplicant ANOVA d'un factor, t-Student i Wilcoxon<sup>φ</sup>.

\*Es detecten diferències significatives respecte V1 (p<0.05).

*Abreviacions:* DE, desviació estàndard, PAS, pressió arterial sistòlica; PAD, pressió arterial diastòlica; V1, V2, V3, visita 1, visita 2, visita 3.

### 3.3 Funció endotelial

Els resultats de la FE a través de la HRI es mostren en la Taula 4. A nivell basal s'observen diferències significatives en la HRI entre els grups suc-y i suc-z ( $p= 0,017$ ). A les 4 setmanes de consum del suc (x, y o z) no s'observen diferències significatives respecte als valors basals.

**Taula 4.** Canvis en la FE (HRI) amb el consum del ST (n=30)

Variable	Intervenció	V1	V3
		Mitjana $\pm$ DE	Mitjana $\pm$ DE
HRI, UA	X	219,25 $\pm$ 325,43	61,99 $\pm$ 44,79
	Y	331,07 $\pm$ 474,35	204,80 $\pm$ 305,20
	Z	115,45 $\pm$ 263,03 <sup>¥</sup>	28,13 $\pm$ 31,82

Els resultats s'expressen amb mitjana  $\pm$  DE aplicant Kruskal Wallis, U de Mann-Whitney i Wilcoxon.

¥Es detecten diferències a V1 (basal) entre el suc y i el suc z ( $p < 0,05$ ).

Abreviacions: DE, desviació estàndard; HRI, hiperèmia reactiva a la isquèmia; UA, unitats arbitràries; V1 i V3, visita 1 i visita 3.

### 3.4. Mesures antropomètriques

Els resultats de les mesures antropomètriques avaluades durant l'estudi es mostren a la Taula 5. Per al suc-x s'han detectat canvis significatius en el pes i l'IMC, concretament s'observa un augment de pes dels participants de 0,63  $\pm$  0,70 Kg entre V1 i V2 ( $p= 0,028$ ) i una pèrdua de pes de 0,75  $\pm$  0,87 Kg entre V2 i V3 ( $p= 0,047$ ). Això es correspon amb una disminució significativa del IMC de 0,23  $\pm$  0,26 Kg/m<sup>2</sup> entre V2 i V3 ( $p= 0,04$ ). Per al suc-y s'han detectat canvis significatius en el pes de 0,80  $\pm$  0,66 Kg entre V1-V2 i canvis significatius en el IMC entre V1-V2 i V1-V3 de 0,35  $\pm$  0,34 kg/m<sup>2</sup> en ambdós casos. En el grup suc-z s'han observat canvis significatius en el pes entre V2-V3 de 0,42  $\pm$  0,49 Kg. No s'han observat modificacions significatives en el PC durant l'estudi ni entre els diferents grups d'intervenció.

**Taula 5.** Canvis en les mesures antropomètriques durant l'estudi (n=30)

Variable	Intervenció	V1	V2	V3
		Mitjana $\pm$ DE	Mitjana $\pm$ DE	Mitjana $\pm$ DE
Pes, kg	X	68.10 $\pm$ 10.68	69.41 $\pm$ 11.71*	68.66 $\pm$ 11.1 <sup>†</sup>
	Y	77.14 $\pm$ 9.35	77.94 $\pm$ 9.53*	80.10 $\pm$ 8.49
	Z	74.55 $\pm$ 10.85	74.7 $\pm$ 10.27	74.27 $\pm$ 10.43 <sup>†</sup>
IMC, kg/m <sup>2</sup>	X	24.30 $\pm$ 3.04	24.56 $\pm$ 2.90	24.32 $\pm$ 2.72 <sup>†</sup>
	Y	24.76 $\pm$ 2.75	25.11 $\pm$ 2.7*	25.46 $\pm$ 2.84*
	Z	24.39 $\pm$ 2.35	24.35 $\pm$ 2.3	24.58 $\pm$ 2.42

PC, cm	X	84.16 ± 9.89	84.50 ± 11.54	83.37 ± 11.84
	Y	88.05 ± 10.35	87.34 ± 9.04	92.14 ± 9.21
	Z	85.35 ± 7.67	86.96 ± 7.7	87.05 ± 7.61

Els resultats s'expressen amb mitjana ± DE aplicant ANOVA d'un factor i t-Student.

Abreviacions: DE, desviació estàndard, IMC, índex de massa corporal; PC, perímetre de cintura;

\* p< 0.05 V2 vs V1.

† p< 0.05 V3 vs V2.

### 3.5. Activitat física

El nivell d'activitat física dels participants durant l'estudi es mostra a la Figura 3. Aplicant la prova estadística de  $\chi^2$  s'ha detectat una disminució significativa en el nivell d'activitat física entre les V1 i V2 per al suc-x ( $p = 0,003$ ), per al suc-y ( $p=0,019$ ) i per al suc-z ( $p = 0,001$ ). Per al suc-z també s'ha detectat una disminució significativa del nivell d'activitat física entre V2 i V3 ( $p = 0,013$ ) i entre V1 i V3 ( $p = 0,047$ ). En aquests casos i de forma general s'observa entre les visites una davallada del nombre de participants molt actius a expenses d'augmentar el nombre de participants inactius i mínimament actius.

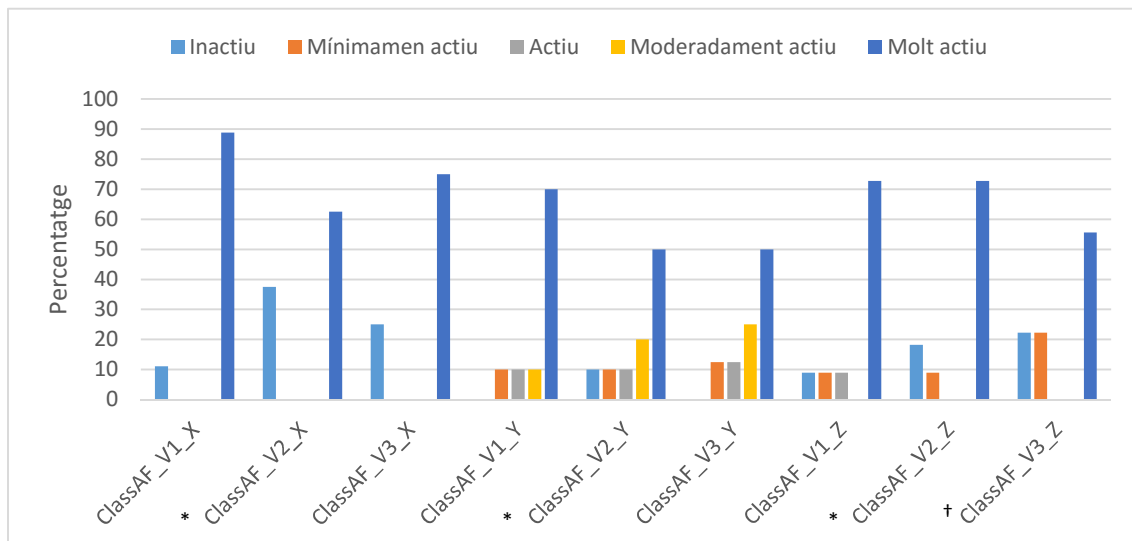


Figura 3. Canvis en l'activitat física durant l'estudi (n=30). Els resultats s'expressen en percentatge.

Abreviacions: ClassAF, classificador ràpid d'activitat física; V1, V2 i V3, visita 1, visita 2 i visita 3.

\* p<0,05 V2 vs V1

† p<0,05 V3 vs V1

## 4. DISCUSSIÓ

Els resultats obtinguts després de 4 setmanes de consum diari de 500 mL de suc de taronja, indiquen que la intervenció del suc-x podria oferir beneficis sobre la PA en comparació amb la resta d'intervencions. S'ha observat com el suc-x ha disminuït significativament 7,25 ± 8,18 mm Hg la PAS i 7,00 ± 4,65 mm Hg la PAD després de 4 setmanes de consum de suc. Un estudi recent fet en una població d'homes sans amb sobrepès mostra com el consum de 500 mL de ST durant 4 setmanes redueix significativament la PAD 5.5 ± 1.8 mm Hg en comparació a la intervenció control però per contra, no es detecten canvis significatius en la PAS<sup>[8]</sup>. Cal tenir en compte que en aquest darrer estudi la dosi d'hesperidina present en els 500 mL de ST consumits a diari és

de 292 mg i que la dosi d'hesperidina que han pogut consumir els participants del present estudi és superior, de 345 mg (ST contingut natural en hesperidina) i de 600 mg (ST enriquit en hesperidina). Un altre estudi mostra una disminució significativa de  $4 \pm 2$  mm Hg de la PAS i de  $3 \pm 1$  mm Hg de la PAD en individus amb sobrepès i/o obesitat després de 12 setmanes d'intervenció amb 500 mL d'un ST amb contingut natural de flavanones (237 mg d'hesperidina). En aquest cas la dosi d'hesperidina tampoc és elevada però en els resultats pot haver influït la durada de la intervenció que és molt major que la resta, ja que es tracta d'un estudi de 12 setmanes<sup>[9]</sup>. Per contra, un altre estudi fet amb una població de dones postmenopàusiques que avalua l'efecte de les flavanones sobre la funció vascular mostra que no hi ha diferències significatives en la PA després de 6 mesos de consum d'un suc d'aranja ric en flavanones (210 mg naringina/dia). Cal anotar que en aquest estudi les dones presenten a nivell basal uns valors de PAS de  $135 \pm 18$  mm Hg i de PAD de  $74 \pm 11$  mm Hg, per tant, es tracta d'una mostra que inclou a dones amb prehipertensió i HTA grau 1<sup>[13]</sup>.

A les 4 setmanes de consum del suc (x, y o z) no s'observen diferències significatives en la HRI respecte als valors basals. Al comparar els valors de la HRI per a cada visita s'observa una diferència significativa entre el suc-y el suc-z a V1. Aquesta diferència es deixa de detectar a la V3. En un estudi realitzat en individus amb síndrome metabòlica amb disfunció endotelial s'ha detectat que la intervenció amb 500 mg/dia d'hesperidina via oral comparada amb la intervenció placebo durant 3 setmanes millora significativament la FE a través de l'estimulació de producció d'òxid nítric a nivell endotelial<sup>[14]</sup>. En el present treball no es detecten canvis significatius de la FE entre V1-V3 per a cap grup d'intervenció tot i que la dosi d'hesperidina del ST enriquit sigui de 600 mg, major a la dosi citada a l'anterior estudi, però cal tenir present que en l'estudi citat els participants parteixen de disfunció endotelial diagnosticada<sup>[14]</sup>. En l'anterior estudi comentat fet en una població de dones postmenopàusiques també es valora la FE després de 6 mesos de consum d'un suc d'aranja (210 mg naringina/dia) i no s'observen canvis significatius en la FE al finalitzar l'estudi<sup>[13]</sup>. Cal tenir en compte que en aquest cas l'estudi està fet amb un altre tipus de flavanona, la naringina. Pel que fa l'estudi de Morand i cols. també avalua l'efecte de la intervenció de 500 mL de ST sobre la FE. En aquest cas no es detecten modificacions significatives en la FE a les 4 setmanes de la intervenció però sí que s'observa un augment significatiu de la HRI ( $48,65 \pm 25,54$  %) a nivell postprandial cap a les 6 h coincidint amb els màxims nivells d'hesperetina a plasma<sup>[8]</sup>. Observem en el present treball que la HRI és una variable que presenta una gran DE, probablement degut a la gran variabilitat de resposta interpersonal en aquesta mesura i a la mostra petita amb la que es treballa.

Els canvis en la PA s'han observat per al grup suc-x però cal tenir en compte alhora que per aquest mateix grup d'intervenció s'han detectat canvis significatius en alguns paràmetres antropomètrics entre V1 i V3. Concretament s'observa un augment de pes significatiu dels participants de  $0,63 \pm 0,70$  Kg entre V1 i V2 i una pèrdua de pes de  $0,75 \pm 0,87$  Kg entre V2 i V3. A primer cop d'ull caldria prendre amb cautela els canvis detectats en la PA ja que podrien estar causats per la pèrdua de pes entre V2 i V3 i no per la pròpia intervenció suc-x. No obstant, l'evidència mostra que els canvis en la PA es comencen a detectar amb pèrdues de pes  $\geq 1$  Kg<sup>[15]</sup>. Per altra banda, també s'ha detectat una variació significativa en el pes dels grups suc-y i suc-z i per a ells no s'han detectat canvis significatius en la PA i això recolzaria el paper de l'hesperidina sobre la regulació de la PA en individus prehipertensos i/o amb HTA grau 1. L'estudi de Rangel Huerta i cols. referma aquesta idea ja que durant el seu estudi es detecta una pèrdua de pes dels participants però aquesta disminució ponderal no es relaciona significativament amb l'acció de les flavanones sinó amb la disminució del consum energètic. No obstant, el present treball es basa en un estudi que encara està actiu i caldrà fer un seguiment de la progressió del pes i IMC

dels grups d'intervenció i insistir en la recomanació del manteniment de pes dels participants durant l'estudi. Per altra banda, no hem de menysprear els canvis detectats en la AF observant-se una disminució de participants molt actius a expenses d'un augment de participants inactius i mínimament actius al final de l'estudi. L'exercici aeròbic té la capacitat de reduir els nivells de PA en individus amb HTA i és un dels pilars en el maneig d'aquest trastorn<sup>[16]</sup>.

Cal interpretar amb cautela els resultats del present treball ja que els valors s'han obtingut d'un subgrup de l'estudi real anomenat CITRUS que encara està actiu i que cal completar per a poder atribuir les diferències en la PA al contingut d'hesperidina del suc. L'estudi CITRUS és un estudi aleatoritzat, controlat, paral·lel i doble cec d'una durada de 12 setmanes i que compta amb una mostra de 252 participants. A cada participant se li assigna de forma aleatòria una de les tres intervencions (ST amb contingut natural d'hesperidina, ST enriquit amb hesperidina o beguda control) que consisteix en el consum diari, durant 12 setmanes, de 500 mL de producte separat en dues preses de 250 mL. Els participants acudeixen a un total de 7 visites cada 15 dies i l'avaluació dels efectes crònics sobre la PAS i la FE es realitza cada 4 setmanes a les visites 1,3,5 i 7 (V1,V3,V5,V7). Els resultats del present treball contemplen només V1,V2 i V3 i caldrà valorar, un cop finalitzat l'estudi CITRUS, l'efecte real del consum sostingut, durant 12 setmanes, de la intervenció sobre la PA i la FE en la mostra significativa de 252 participants.

Per tant, una de les debilitats del present treball és que s'ha realitzat sobre un subgrup de la mostra real sense poder haver calculat la mostra adient per a obtenir resultats significatius i per altra banda amb una durada inferior, de 4 setmanes, en comparació a les 12 setmanes amb les que compta l'estudi real. Una altra limitació important és que tot i el doble cec de l'estudi els participants hagin pogut percebre a través de les característiques organolèptiques el tipus d'intervenció assignada.

L'estudi CITRUS presenta fortaleces pel seu disseny d'estudi d'intervenció nutricional, aleatoritzat, controlat i doble cec. Un cop finalitzat l'estudi real els resultats es podran interpretar amb fiabilitat.

## **5. CONCLUSIONS**

El consum regular del suc-x podria ajudar a disminuir els nivells de PAS i PAD en individus prehipertensos o amb HTA grau 1. Cal completar la mostra de l'estudi per confirmar aquests resultats i poder atribuir les diferències en la PA al contingut d'hesperidina del suc.

No es poden atribuir les diferències observades en la PAS, PAD i FE al contingut d'hesperidina dels sucx ja que l'anàlisi s'ha realitzat mantenint el cec de l'estudi. Per aquesta raó no es poden proposar quines podrien ser les vies i/o mecanismes pels quals es podrien donar aquests canvis.

## **6. AGRAÏMENTS**

Agraeixo a la meva tutora Rosa M Valls les seves explicacions, consells i revisions del treball realitzat; a Rosa Solà, Anna Pedret, Montse Giral, Elisabeth Llauro i Lorena Calderón, al CTNS de Reus i el seu equip per donar-me l'oportunitat de col·laborar en les visites de preselecció, inclusió i seguiment dels participants de l'estudi. Agraeixo la col·laboració de tots els participants voluntaris que estan fent possible la realitat de l'estudi.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560–71.
2. World Health Day 2013. A global brief on hypertension, silent killer global public health crisis, Geneva, World Health Organization, 2013.
3. Gabriel R et al; ERICE Cooperative Group. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Oct;61(10):1030-40.
4. EFSA panel on Dietetic products nutrition and allergies (NDA). (2011). Guidance on the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health. *EFSA Journal*, 9(12), 2474. doi:10.2903/j.efsa.2011.2474
5. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013 Oct;31(10):1925-38.
6. Toledo E et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2013 Sep 19;11:207. doi: 10.1186/1741-7015-11-207.
7. Medina-Remón A et al; PREDIMED Study Investigators. Effects of total dietary polyphenols on plasma nitric oxide and blood pressure in a high cardiovascular risk cohort. The PREDIMED randomized trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Jan;25(1):60-7. A partir de 6 autors, es posa et al.
8. Morand C et al. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(1):73-80.
9. Rangel-Huerta OD et al. Normal or High Polyphenol Concentration in Orange Juice Affects Antioxidant Activity, Blood Pressure, and Body Weight in Obese or Overweight Adults. *J Nutr*. 2015 Aug;145(8):1808-16.
10. Balzer J et al. Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients a double-masked, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 3;51(22):2141-9.
11. Buscemi S et al. Effects of red orange juice intake on endothelial function and inflammatory markers in adult subjects with increased cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(5):1089-95.
12. Alegre J et al. Guia de prescripció d'exercici físic per a la salut (PEFS). Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. 2007.

13. Habauzit V et al. Flavanones protect from arterial stiffness in postmenopausal women consuming grapefruit juice for 6 mo: a randomized, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2015 Jul;102(1):66-74.
14. Rizza S et al. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):E782-92.
15. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003 Nov;42(5):878-84. Epub 2003 Sep 15.
16. Pescatello LS, MacDonald HV, Lamberti L, Johnson BT. Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. *Curr Hypertens Rep.* 2015 Nov;17(11):87.