



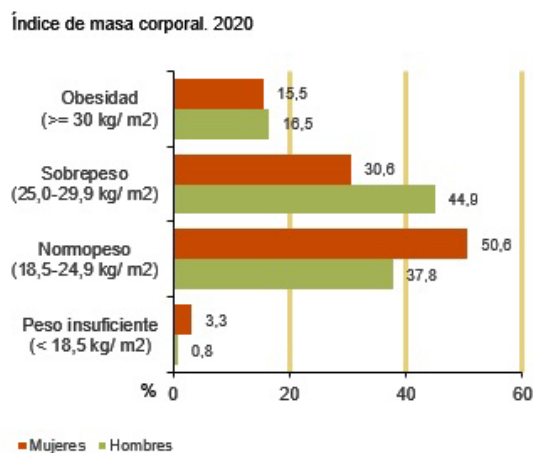
PROYECTO GREENCOF

A pesar de la continua lucha contra la acumulación de grasa y el exceso de peso mediante la aplicación **GENERAL** de dietas, ejercicio físico y fármacos diversos, el sobrepeso/obesidad, así como las enfermedades asociadas, continúan siendo un problema de salud de enormes dimensiones, tanto a nivel mundial, como en España.

ALGUNOS DATOS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las cifras de sobrepeso en adultos sobrepasaban los 1900 millones en 2016, con más de 650 millones de adultos obesos, lo que equivalía a un 39% de la población mundial con sobrepeso y un 13% con obesidad (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>).

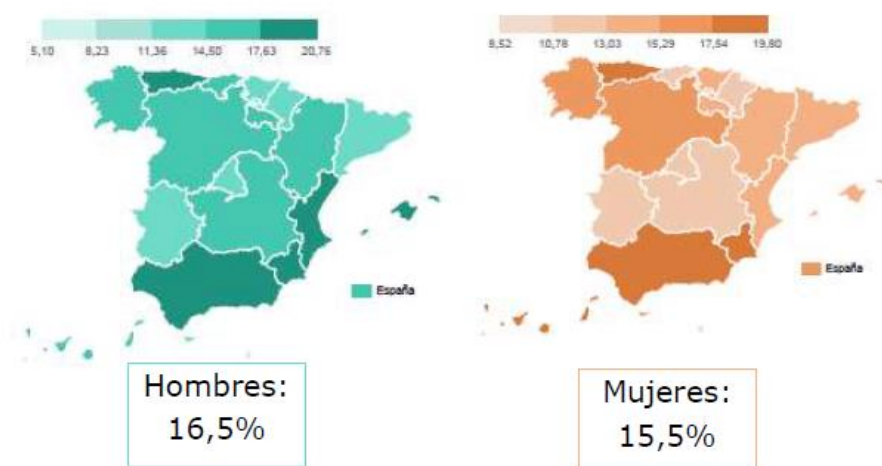
En España, los datos eran aún peores, pues el porcentaje de obesidad en la población española se elevaba al 16% en las personas adultas y más de un 10% en niños entre 2 y 17 años en 2020. De la misma manera, el sobrepeso afectaba a un 38% de los adultos (30,6% de las mujeres y a un 44,9% de los hombres) (Encuesta Europea de Salud en España 2020, INE-MSCBS) (https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926457058&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout)



Fuente: Encuesta Europea de Salud en España 2020. INE-MSCBS

Todos estos valores eran anteriores a la reciente pandemia por SARS-CoV-2. El confinamiento y las restricciones de movilidad han empeorado el ya preocupante problema del sobrepeso y la obesidad. Así, los últimos datos emitidos por la OMS en el Informe Regional Europeo de la Obesidad 2022 muestran un importante incremento en las cifras de sobrepeso, que se elevan al 58,7% en la población europea adulta, afectando la obesidad a un 23,3% de los mayores de 18 años. Estas cifras vuelven a ser peores en España, donde un 23,8% de la población adulta era obesa, elevándose **la prevalencia de sobrepeso al 61,6% de la población española**, afectando a un 54,1% de las mujeres y a un 68,9% de los hombres (WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO).

En la Comunidad de Madrid, los datos disponibles previos a la pandemia por COVID-19 mostraban que el porcentaje de personas con obesidad era algo menor que los valores medios de la población española, de modo que un 13% de las mujeres y un 13,9% de los hombres mayores de 18 años padecían obesidad en 2020 (Ministerio de Sanidad, Portal Estadístico del SNS). En el último Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2020-2021, no parecía haber incrementado notablemente la prevalencia de obesidad en la Comunidad de Madrid, no encontrándose entre los territorios con mayor incidencia en España (Ministerio de Sanidad e Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España (ESEE)). A pesar de ello, las cifras son preocupantes y es necesario encontrar medidas efectivas en la lucha contra la obesidad.



Fuente de datos: Ministerio de Sanidad e Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España (ESEE).

Si la alta prevalencia del exceso de peso es preocupante en la población adulta, lo es más aun en la población infantil. En España, uno de cada tres niños tiene exceso de peso. Sin embargo, dado que la investigación que se llevará a cabo en el Proyecto Greencof está dirigida a la población adulta, no abordaremos la problemática de la obesidad infantil.

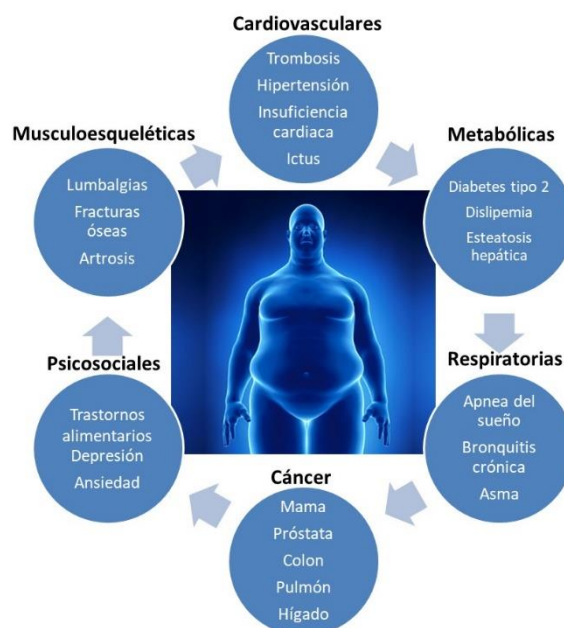
LA COMPLEJIDAD DEL MANEJO DEL EXCESO DE PESO

La obesidad constituye un problema muy complejo en el que influyen múltiples factores como son los ambientes obesogénicos que nos rodean (dietas hipercalóricas, alimentos altamente procesados, sedentarismo, etc.), así como factores genéticos y metabólicos, entre otros.



La obesidad subyace a **numerosas patologías asociadas al exceso de peso corporal**, como diversas enfermedades cardiometabólicas, incluidas la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, dislipemia, hipertensión, síndrome metabólico, enfermedad de hígado graso no alcohólica, etc. También causa problemas osteoarticulares, respiratorios, neurológicos y se asocia a una mayor incidencia de algunos tipos de cáncer. La obesidad no sólo afecta al aspecto exterior, sino que el deterioro en la salud y calidad de vida de las personas con exceso de peso también suele acompañarse de problemas psicosociales, laborales, baja autoestima, etc. Todo ello hace que las personas con sobrepeso u obesidad busquen perder peso, si bien el éxito a largo plazo suele ser muy bajo.

Obesidad y comorbilidades

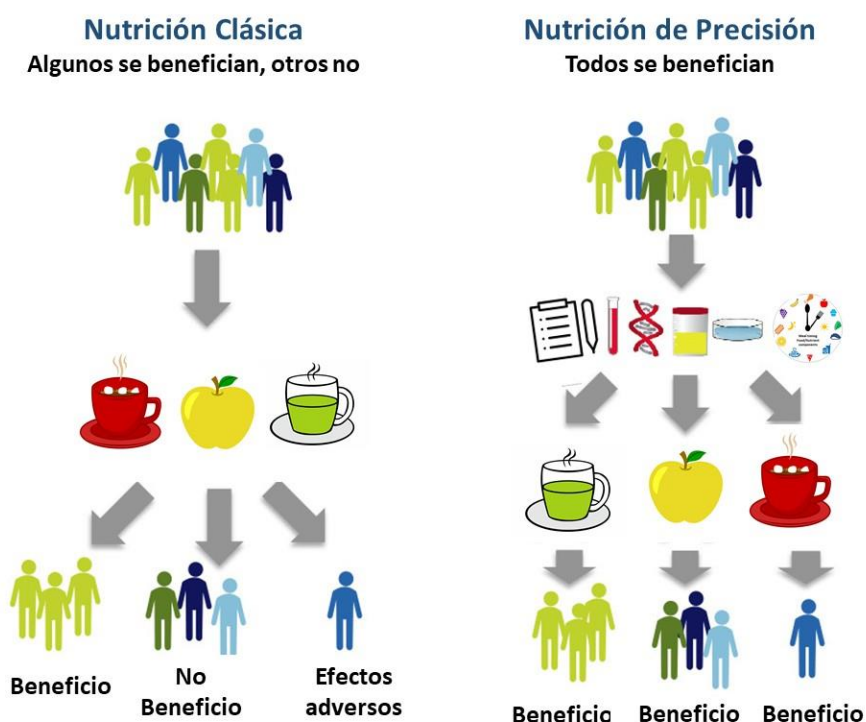


Algunos de los principales problemas asociados al limitado éxito en el control del sobrepeso y la obesidad son:

- i) la proliferación de “dietas milagro”, que prometen una rápida pérdida de peso siguiendo pautas de alimentación inadecuadas nutricionalmente, no supervisadas por profesionales (dietistas, nutricionistas, farmacéuticos, médicos) y que, a menudo, causan una mayor ganancia de peso tras la finalización de la dieta,
- ii) la falta de adherencia y seguimiento de las recomendaciones dietéticas y de aumento de la actividad física pautadas por profesionales, pues a menudo son complejas y requieren un importante esfuerzo por parte de los pacientes,
- iii) baja adherencia al tratamiento farmacológico para perder peso por sus efectos adversos y su falta de efectividad en una proporción importante de los pacientes.

Pero, además, es muy importante tener en cuenta que **no todos los individuos responden igual** a una dieta o alimento, a un suplemento dietético o a una droga anti-obesidad. De la misma manera que ocurre en otras enfermedades y tratamientos, existe una gran **VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL** en la respuesta a la dieta o a componentes de la dieta. Sin embargo, existe un gran desconocimiento biológico en relación con la capacidad individual de responder a los diferentes tratamientos.

Al igual que en la **Medicina Personalizada**, abordar la variabilidad interindividual en la respuesta a la dieta es uno de los principales retos actuales de la investigación en **NUTRICIÓN Y SALUD**. Afrontar dicho reto requiere, entre otras cosas, un **abordaje múltiple** de los distintos factores que subyacen a esta patología. Igualmente, es necesaria la **participación y adherencia del mayor número posible de voluntarios** participantes en estudios nutricionales para lograr conseguir resultados relevantes y de impacto real en el desarrollo y aplicación de estrategias nutricionales más efectivas y adecuadas a cada individuo, en un abordaje de **NUTRICIÓN PERSONALIZADA** o **NUTRICIÓN DE PRECISIÓN**.



¿POR QUÉ HACEMOS ESTE ESTUDIO?

Nuestro grupo de investigación lleva años estudiando un tipo de compuestos bioactivos de los alimentos, los compuestos fenólicos o polifenoles, así como del efecto del consumo de alimentos ricos en polifenoles en la salud. Los últimos proyectos que hemos desarrollado se han centrado en el estudio de las propiedades del café verde, rico en una familia de polifenoles, los ácidos hidroxycinámicos (también conocidos como ácidos clorogénicos), con unas prometedoras propiedades beneficiosas para la salud.

En estudios anteriores pudimos comprobar cómo una bebida de café elaborada con un 35% de granos de café verde tenía un significativo efecto hipotensor, hipoglicemiante, disminuyendo la resistencia a la insulina, el peso corporal y el porcentaje de grasa corporal en voluntarios sanos y con riesgo cardiovascular (sujetos hipercolesterolémicos), así como los niveles de colesterol total, LDL-Colesterol y triglicéridos en los voluntarios hipercolesterolémicos (Tabla 1) (Martínez-López y cols., 2019; Sarriá y cols., 2018, 2020).

Tabla 1. Efecto del consumo de un producto de café conteniendo 35% de café verde en marcadores cardiometabólicos en voluntarios sanos (normocolesterolémicos) o de riesgo (hipercolesterolémicos)

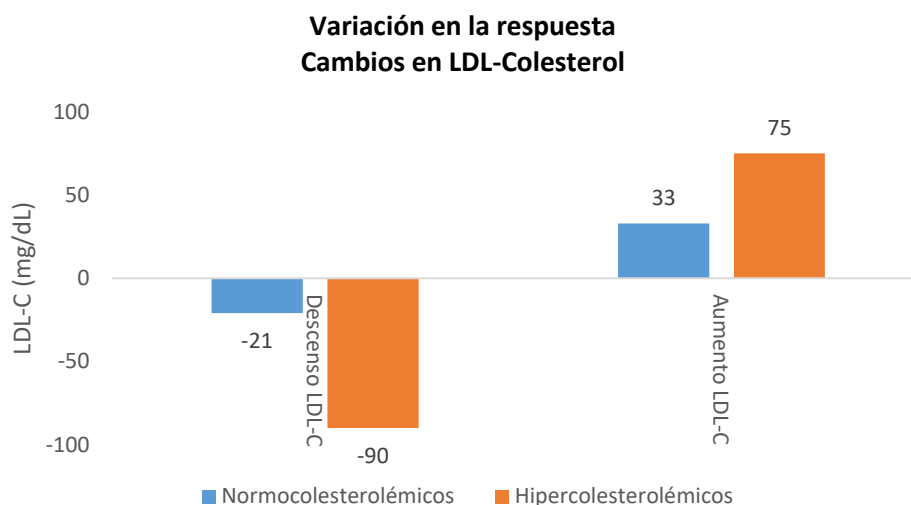
	Normocolesterolémicos		Hipercolesterolémicos		Valor <i>p</i>
	Inicial	Final	Inicial	Final	
Presión sistólica (mmHg)	113.3 ± 2.1	109.9 ± 2.1	119.4 ± 2.9	114.2 ± 3.1	0.001
Presión diastólica (mmHg)	69.5 ± 1.2	67.2 ± 1.2	76.8 ± 2.2	71.2 ± 2.2	<0.001
Colesterol total (mg/dL)	160.7 ± 4.5	162.9 ± 4.4	231.4 ± 4.9	210.4 ± 4.8	0.001
LDL-Colesterol (mg/dL)	88.9 ± 3.8	89.4 ± 4.7	154.7 ± 4.1	135.9 ± 5.1	0.006
Triglicéridos (mg/dL)	71.3 ± 7.1	71.0 ± 5.7	103.3 ± 7.5	82.9 ± 6.1	0.017
Glucosa en ayunas (mg/dL)	74.0 ± 1.5	71.0 ± 1.6	76.9 ± 1.6	73.2 ± 1.7	0.030
HOMA-IR	1.67 ± 0.06	1.47 ± 0.05	1.72 ± 0.05	1.59 ± 0.05	0.001
Peso corporal (kg)	63.0 ± 2.2	62.5 ± 2.3	63.0 ± 2.8	62.0 ± 2.8	0.017
% Grasa corporal	22.8 ± 1.3	21.5 ± 1.2	25.4 ± 1.3	23.5 ± 1.3	0.010

Asimismo, en un segundo estudio observamos que el consumo de un suplemento dietético que contenía un extracto rico en polifenoles de café verde junto con una fibra soluble (beta-glucanos de avena) también fue eficaz reduciendo todos estos marcadores de riesgo cardiometabólico en voluntarios con sobrepeso/obesidad (Mateos y cols., 2022).

Sin embargo, estos resultados no se replicaron en un nuevo estudio en sujetos con sobrepeso/obesidad en el que algunos participantes tenían mayor riesgo cardiometabólico (resistencia a insulina y/o dislipemia) (García-Cordero y cols., 2022).

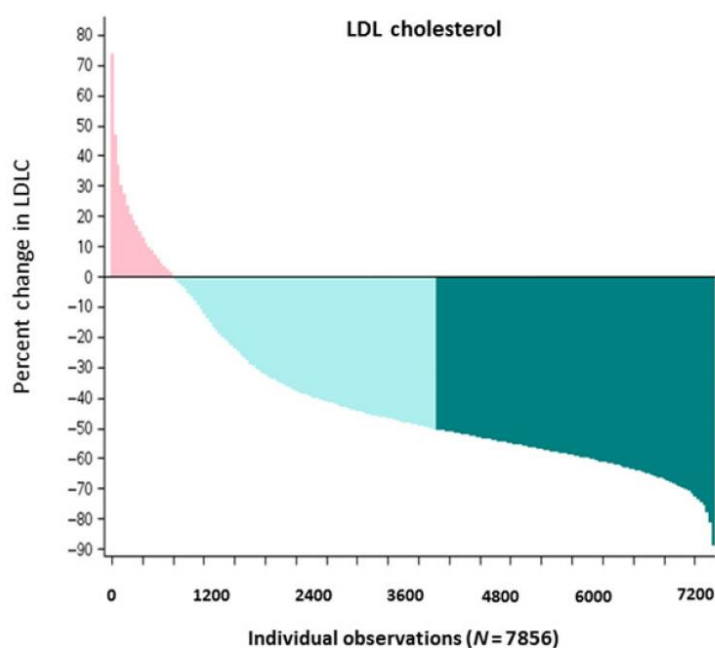
Un análisis más pormenorizado de los resultados obtenidos en el primer estudio, resumidos en la Tabla 1, mostraron una gran diferencia en la respuesta tanto en los voluntarios sanos como en el grupo de riesgo. Como ejemplo, en los voluntarios sanos, en los que el consumo del producto de café verde no causó una variación significativa en los niveles de LDL-Colesterol, en un 44% de los participantes sí se produjo un descenso, que alcanzaba valores de hasta -21 mg/dL (ver figura *Variación en la respuesta; Cambios en LDL-Colesterol*), mientras que en el 56% restante hubo un incremento en la concentración de LDL-Colesterol de hasta 33 mg/dL. Estas diferencias fueron más marcadas en la población de riesgo, en la que un 73% de los voluntarios sí se beneficiaron del consumo del café verde,

con reducciones en los niveles de LDL-Colesterol de hasta -90 mg/dL, si bien en un 27% de los pacientes la concentración aumentó en un rango entre 2 y 75 mg/dL.



Este comportamiento se asemeja a lo descrito en la literatura respecto a la variabilidad en la reducción de LDL-Colesterol en respuesta al tratamiento con estatinas. Un estudio de meta-análisis realizado por Boekhold y cols. en 2014 mostró una gran variabilidad interindividual, con más del 40% de los pacientes no alcanzando la reducción en los niveles de LDL-Colesterol deseada tras el tratamiento con altas dosis de estatinas (pravastatin, rosuvastatin, atorvastatin, etc.).

Más recientemente, un ensayo clínico a gran escala (Estudio JUPITER) evidenció una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento diario con 20 mg de rosuvastatin, de modo que un 46.3% de los pacientes mostraron una reducción de más del 50% en los niveles de LDL-Colesterol (en verde oscuro en la figura de abajo), un 42.8% de los sujetos mostraron una reducción leve o nula (en verde claro), mientras que un 10.8% de los pacientes experimentaron un ascenso en los niveles de LDL- Colesterol (en rosa).



Modificado de Ridker y cols., 2016

Por tanto, al igual que ocurre en tratamientos farmacológicos, en nuestros estudios anteriores pudimos observar que algunos voluntarios sí se beneficiaron de los efectos saludables de los polifenoles del café verde, pero otros no.

De ahí que el principal reto de nuestra investigación sea no (sólo) conocer si el café verde es beneficioso para la salud, sino **intentar determinar qué factores influyen en la variabilidad interindividual en la respuesta** al consumo de este alimento rico en compuestos bioactivos.



¿QUÉ PRETENDEMOS ESTUDIAR?

En el proyecto **GREENCOF** pretendemos investigar la aplicación de una estrategia nutricional sencilla como herramienta para ayudar a combatir el sobrepeso y las alteraciones cardiometabólicas asociadas. Los principales aspectos novedosos de nuestro proyecto son:

- ✚ La intervención nutricional propuesta es un **proceso fácil, cómodo y rutinario** que puede ayudar a mantener la adherencia al protocolo y al éxito del estudio. Los voluntarios simplemente tomarán el café que les proporcionaremos en lugar del café que toman de manera habitual.
- ✚ El **enfoque múltiple** en el que pretendemos investigar conjuntamente varios de los factores que influyen en la obesidad y en la respuesta de los voluntarios a la estrategia nutricional. Para ello, vamos a medir determinadas variables relacionadas con el estado de salud de los participantes, especialmente en aquellas enfermedades asociadas a sobrepeso/obesidad. Pero, además, también se abordará el estudio de factores socioculturales, genéticos y metabólicos, incluida la microbiota intestinal, que influyen en la respuesta individual.
- ✚ El proyecto propone una **aproximación más personalizada** en un estudio en el que pretendemos confirmar la efectividad de la estrategia en aquellos individuos que **respondan** al tratamiento frente a aquellos en los que no resulte efectiva, y tratar de relacionar las diferencias en la respuesta con las diferencias en los factores investigados. Con ello intentaremos descifrar los mecanismos involucrados en la respuesta.

Para llevar a cabo este proyecto con el mayor éxito posible, creemos que es necesario que actuemos desde todos los ángulos posibles y que trabajemos en colaboración con otras áreas de salud que pueden ayudar a:

- i) multiplicar el número de participantes,
- ii) establecer vínculos de comunicación-aprendizaje que permitan avanzar en la investigación y en sus resultados,
- iii) fomentar y desarrollar estrategias de trabajo colaborativo que puedan aplicarse a estudios futuros y convertirse en un medio avanzado de ayuda para combatir la obesidad.

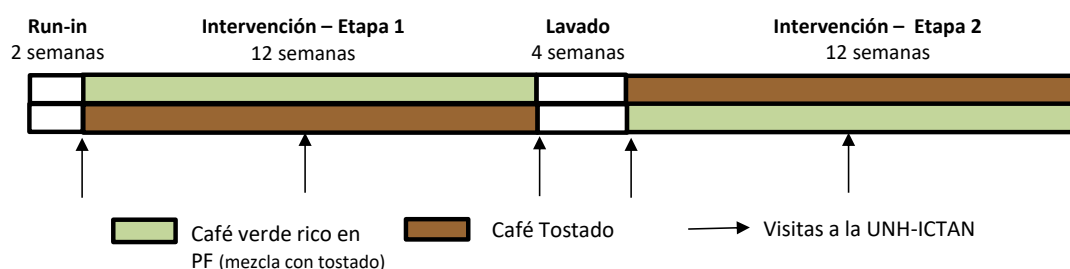
En la sociedad actual, las Oficinas de Farmacia constituyen centros de información y ayuda esenciales para los ciudadanos. Su proximidad a la población, el número de vistas de los pacientes y la presencia de personal cualificado, son elementos que hacen que tengan un relevante papel como centros de información y colaboración para combatir la actual pandemia de obesidad. En este contexto, creemos que la **participación de las farmacias** constituye una herramienta muy poderosa para nuestro proyecto que puede contribuir a:

- i) la diseminación del proyecto a un mayor número de posibles participantes y, por tanto, contribuir a conseguir un número importante de voluntarios,
- ii) mejorar la información, comunicación e interacción con los voluntarios y así optimizar su adherencia al estudio,
- iii) la mejora en calidad asistencial a los usuarios de la farmacia, que redundará en una mejora en la salud de los ciudadanos y en potenciar la imagen de este profesional sanitario en la población,
- iv) al intercambio de experiencias y conocimientos entre los profesionales de la farmacia, los voluntarios y los investigadores del proyecto y, de esta manera, contribuir al avance de los conocimientos y a la aplicación de los resultados que deriven del trabajo realizado. En definitiva, a un mayor impacto y relevancia de los resultados.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El proyecto **GREENCOF** propone reclutar el mayor número posible de voluntarios con sobrepeso/obesidad que estén interesados en participar y seguir la estrategia de ingerir diariamente un producto de **café verde**, ligeramente deshidratado, que contiene una mayor cantidad de polifenoles.

El estudio a realizar será un ensayo clínico de intervención nutricional controlado, aleatorizado, cruzado y doble ciego, en el que los participantes tomarán tres tazas diarias (desayuno, media mañana y comida) de **café verde** o tres tazas de **café tostado** normal (control), durante 12 semanas, tomando el otro tipo de café después de un lavado de 4 semanas (ver esquema).



Esquema del estudio de intervención.

A lo largo del estudio, los voluntarios tendrán que proporcionarnos información a través de una serie de cuestionarios, así como venir al centro de investigación del CSIC, el Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN), en determinadas ocasiones (señaladas con una flecha en el esquema del estudio). En estas visitas, realizaremos una extracción sanguínea a los voluntarios, quienes también nos proporcionarán otras muestras biológicas (orina y heces) para la realización de los diversos análisis de variables genéticas y cardiometabólicas, así como de la microbiota intestinal. Además, se realizará un detallado estudio antropométrico y de composición corporal y se monitorizará la actividad física que realizan mediante acelerómetros.

TAREAS A REALIZAR POR LOS FARMACÉUTICOS

Proponemos que los profesionales de farmacia interesados en participar en GREENCOF, en la medida de lo posible, realicen las siguientes tareas para establecer el protocolo de reclutamiento de los voluntarios y su interacción con ellos:

- Participar en la **jornada formativa** que tendrá lugar en el ICTAN para presentarles y explicarles el proyecto en detalle y aclarar dudas.
- Distribuir en sus farmacias una serie de carteles de anuncio y/o trípticos informativos para captar entre sus pacientes a posibles voluntarios.
- Realizar sugerencias en relación con su grado de implicación en el proyecto. Nos interesa conocer cuál es su interés en el tema y las posibles **aportaciones de la farmacia comunitaria**. ¿Tienen interés en conocer/aplicar más de cerca los factores que influyen en el estudio como, por ejemplo, la posible aplicación de ensayos genéticos en el futuro?
- Establecer un protocolo de contacto con los voluntarios interesados mediante una pequeña charla introductoria al proyecto y al interés del mismo, en el que se le comenten al voluntario

los aspectos principales del proyecto y/o, si lo considera oportuno, remitirle directamente al equipo investigador

- v) Los farmacéuticos que lo deseen podrán participar en el **seguimiento de los voluntarios**, en relación con los posibles cambios en el peso y el seguimiento de la adherencia de los participantes en estadios intermedios.
- vi) Los farmacéuticos podrán mantener una **interacción continuada con el equipo investigador** durante el proyecto.
- vii) Podrán participar en una reunión final en la que se expondrán los resultados del proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Boekholdt, S.M., Hovingh, K., Mora, S., Arsenault, B.J., Amarenco, P., Pedersen, T.R., LaRosa, J.C., Waters, D.D., DeMicco, D.A., Simes, R.J., Keech, A.C., Colquhoun, D., Hiltman, G.A., Betteridge, D.J., Clearfield, M.B., Downs, J.R., Colhoun, H.M., Gotto, A.M., Ridker, P.M., Grundy, S.M., Kastelein, J.J.P. Very low levels of atherogenic lipoproteins and risk of cardiovascular events; a meta-analysis of statin trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64(5), 485-494 (2014) (DOI 10.1016/j.jacc.2014.02.615)
- García-Cordero, J., Sierra-Cinos, J.L., Seguido, M.A., González-Rámila, S., Mateos, R., Bravo-Clemente, L. and Sarriá, B. Regular consumption of green coffee phenol, oat β -glucan and green coffee phenol/oat β -glucan nutraceuticals does not change body composition in subjects with overweight and obesity. *Foods*, 11, 679 (2022) (DOI 10.3390/foods11050679)
- Martínez-López, S., Sarriá, B., Mateos, R. and Bravo, L. Moderate consumption of a soluble green/roasted coffee rich in caffeoylquinic acids reduces cardiovascular risk markers: results from a randomized, cross-over, controlled trial in healthy and hypercholesterolemic subjects. *Eur. J. Nutr.* 58, 865-878 (2019) (DOI 10.1007/s00394-018-1726-x)
- Mateos, R., García-Cordero, J., Bravo, L. and Sarriá, B. Evaluation of novel nutraceuticals based on combination of oat beta-glucans and a green coffee phenolic extract to combat obesity and its comorbidities. A randomized, dose-response, parallel trial. *Food & Function* 13, 574-586 (2022) (DOI 10.1039/d1fo02272e)
- Ridker, P.M., Mora, S. and Rose, L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur. Heart J.* 37, 137-1379 (2016) (DOI 10.1093/eurheartj/ehw046)
- Sarriá, B., Martínez-López, S., Sierra-Cinos, J.L., García-Diz, L., Mateos, R. and Bravo, L. Regularly consuming a green/roasted coffee blend shows benefits against metabolic syndrome. *Eur. J. Nutr.* 57(1), 269-278 (2018) (DOI: 10.1007/s00394-016-1316-8)
- Sarriá, B., Sierra-Cinos, J.L., García-Diz, L., Martínez-López, S., Mateos, R. and Bravo-Clemente, L. Green/roasted coffee may reduce cardiovascular risk in hypercholesterolemic subjects by decreasing body weight, abdominal obesity and blood pressure. *Foods*, 9, 1191 (2020) (DOI 10.3390/foods9091191)