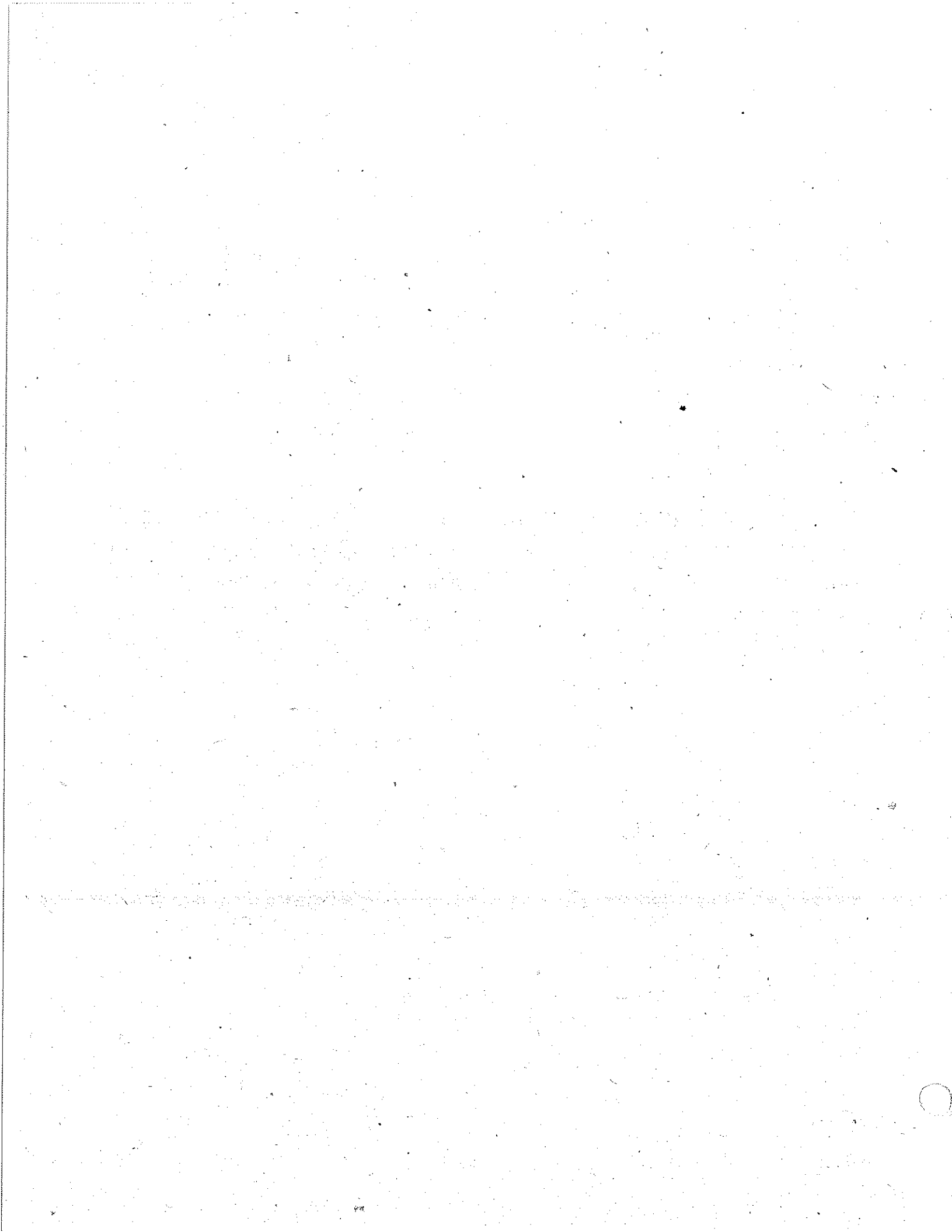


## REPORTE MÉDICO FINAL

Confirmación de la Seguridad y la Eficacia de un Compuesto Fitofarmacéutico de *Garcinia cambogia*, Cromo y Goma guar (Metabol Tonics®) para el manejo de la reducción del sobrepeso.



## INTRODUCCIÓN

Desde hace más de 20 años la OMS ha comunicado el alarmante incremento del sobrepeso y la obesidad en el mundo, actualmente comunica que un 30 % de la población mundial presenta sobrepeso u obesidad,<sup>i,ii</sup> teniendo actualmente EU la tasa más elevada en el mundo, 55 % de las mujeres y 36 % de los hombres,<sup>iii</sup> condición que ha incrementado importantemente sus tasas de morbi-mortalidad de patologías relacionadas a la obesidad<sup>iv,v</sup>. México ocupa el segundo lugar mundial en sobrepeso y obesidad con 41.4 % de prevalencia<sup>vi</sup> y está igualmente considerada como una de las primeras causas de muerte,<sup>vii</sup> incrementando de igual las tasas de patologías relacionadas como el síndrome metabólico, metabolopatías, endocrinopatías, cardiopatías, gastropatías, neumopatías así como patologías músculo-esqueléticas.<sup>viii, ix, x</sup>

Se ha reportado en múltiples estudios que la obesidad abdominal se encuentra consistentemente asociada con el perímetro abdominal y este a su vez con la frecuencia de hipertensión y diabetes mellitus<sup>xi</sup> en adultos y durante la niñez.<sup>xii</sup> El perímetro abdominal es entonces el mejor marcador para evaluar el riesgo cardiometabólico, los pacientes con un perímetro superior a 100 cm tienen una frecuencia de síndrome metabólico del 33 % comparado con 19 % de aquellos que tienen un perímetro abdominal inferior.<sup>xiii, xiv</sup> Los pacientes con acumulación selectiva de grasa en el abdomen, especialmente visceral retroperitoneal y epiplones, sufren alteraciones metabólicas que incrementan el riesgo de sufrir daño endotelial, aterosclerosis, y aterotrombosis; la obesidad central es el componente más común del síndrome metabólico.<sup>xv, xvi</sup>

El exceso de grasa abdominal genera una cantidad excesiva de ácidos grasos libres que pasan a los dos sistemas circulatorios, el portal y el sistémico, cuando esto ocurre se inicia un aumento en la síntesis y secreción de una variedad de lipoproteína denominada apolipoproteína B100. Esta pasa rápidamente al hígado el cual la procesa generando a su vez, triglicéridos y glucosa, este incremento en la concentración de triglicéridos se refleja a su vez en una disminución en la concentración de colesterol HDL, lo que incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular seriamente. En la circulación esplácnica y sistémica, los ácidos grasos libres quedan disponibles para el resto de los órganos de la economía, este aumento genera un estado de resistencia a la insulina. En el páncreas a corto plazo se estimula la producción de más insulina, eventualmente se genera un daño permanente en las células beta lo que termina en la pérdida de la secreción de insulina. Finalmente a nivel de los vasos sanguíneos arteriales, la presencia de los ácidos grasos libres induce una combinación indeseable: aumento en la constricción y disminución de la relajación del vaso.<sup>xvii, xviii</sup>

El adipocito es una célula con elevada tasa metabólica, es una célula en términos generales muy activa, sus acciones presentan una elevada influencia sobre el metabolismo sistémico, la amplia gama de hormonas y mediadores incluyen: leptina y adiponectina, resistina, adiposina, renina, angiotensina, por ejemplo; además de secreción de factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interleucinas, factor de crecimiento tumoral- $\beta$ ,

prostaglandinas, en general la comunidad científica mundial concuerda que: el adipocito ha dejado de ser exclusivamente una célula-bodega de grasa.<sup>xix,xx,xxi</sup>

Diversos estudios, han reportado, sobre las diversas implicaciones que pueden manifestarse sobre la salud del pacientes con obesidad abdominal, las cuales, pueden generar grados de disfuncionalidad, tales como incremento de frecuencia de asma, apnea del sueño, función respiratoria alterada, mayor riesgo quirúrgico,<sup>xxii,xxiii</sup> así como patologías esqueléticas como osteoartritis<sup>xxiv</sup> y de otros sistemas como reflujo gastroesofágico<sup>xxv</sup>.

La obesidad abdominal como grave problema de salud pública en México y el mundo, ha tenido diversas propuestas terapéuticas, que van desde las medidas nutricionales a extremas como las quirúrgicas,<sup>xxvi</sup> nuevas propuestas terapéuticas con acciones múltiple están siendo desarrolladas, debido a la multicausalidad de la obesidad, con la finalidad de que garantice un mejor apego, mayor margen de seguridad y aceptabilidad, que evite los frecuentes abandonos, que genera cronicidad.<sup>xxvii,xxviii,xxix</sup>

Diversos estudios han reportado que *Garcinia cambogia* es una fuente abundante del ácido hidroxicitrico (HCA), importantes estudios han identificado que HCA presenta dos niveles de acciones farmacológicas, una a nivel periférico y otra a nivel central, a nivel periférico actúan inhibiendo la acción de dos enzimas gástricas implicadas en la absorción de lípidos y carbohidratos; HCA actúa inhibiendo la alfa lipasa y la alfa amilasa, en sistema gastrointestinal<sup>xxx</sup> lo que disminuye la absorción de lípidos y glucosa, reduciendo la biodisponibilidad en suero, obligando de este modo al uso de las reservas corporales de grasas.<sup>xxxi,xxxii,xxxiii</sup> La otra vía de intervención farmacológica del HCA esta localizada en hígado, músculo y adipocito visceral, estos efectos se caracterizan por dos niveles, en el primero, se observa una disminución en el acumulo citoplasmático de grasas debido a un bloqueo selectivo de la actividad de la enzima citrato-liasa por inhibición competitiva, impidiendo la transformación de glucosa no empleada en lípidos, de esta forma se reduce la inclusión citoplasmática de los lípidos, obligando a la célula a usar la glucosa para la formación de energía extramitocondrial. (Figura 1) en el segundo, el efecto es a nivel de la expresión de factores de trascrición, impidiendo la adipogenesis<sup>xxxiv,xxxv,xxxvi,xxxvii</sup>

Nuevas investigaciones sobre HCA han revelado que existe un efecto farmacológico a nivel hipotalámico, ya que, tras su administración local en modelos animales, se ha observado un efecto anorexigénico, sin embargo, son necesarios llevar a cabo diversos estudios que permitan corroborar dichos hallazgos.<sup>xxxviii</sup> En modelos animales con obesidad se han reportado un efecto predominante de la reducción de adipocitos abdominales mayor que sobre los subcutáneos.<sup>xxxix</sup> En el modelo de ratas Zuker se observó un efecto de reducción de frecuencia de complicaciones, como hipertensión, dislipidemias, diabetes mellitus.<sup>xl,xli</sup>

En estudios clínicos controlados se reporta que el HCA presenta una eficacia significativa en reducción de peso, niveles de glucosa, lípidos y tensión arterial.<sup>xlii,xliii,xliv</sup> Si observamos la reducción de peso que las medidas farmacológicas presentan actualmente, podemos ver que, a 12 semanas de tratamiento con metformina se reporta una media de reducción

de 2.1 kg, con prafelmid 3.5 kg, con orlistat 4.5 kg, y con sibutramina fue 5 kg, resultados que se muestran en diversos estudios metanalíticos, la media de reducción de peso que ha sido reportada con *Garcinia cambogia* ha sido de 5.5 y 6.4 kg <sup>xlv,xlvi,xlvii</sup>

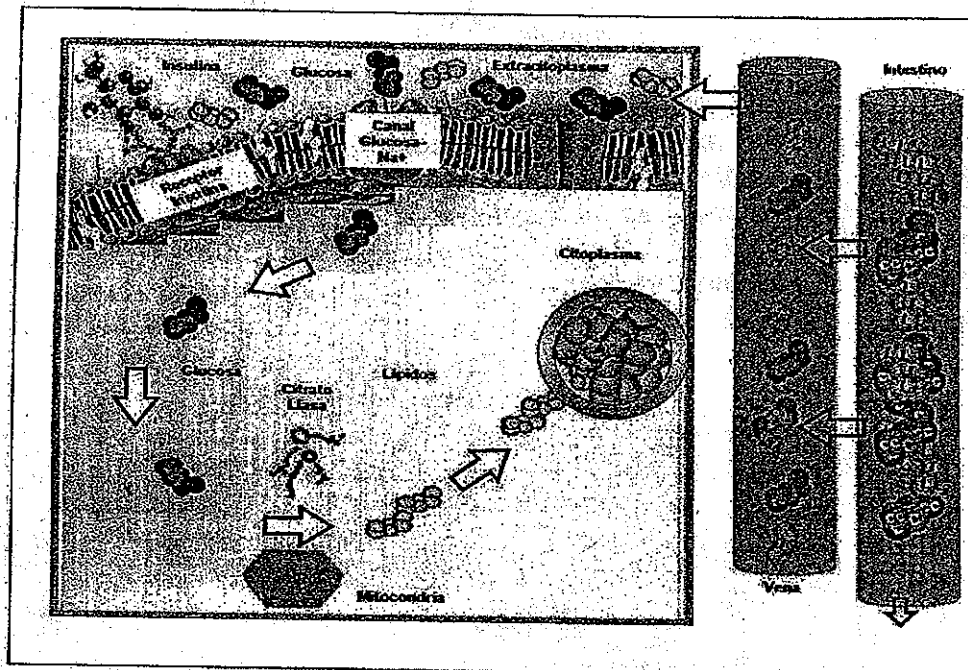


Figura 1. Acción de la Citrato-licasa

Otro de los elementos que presenta el compuesto en estudio de este ensayo clínico es el cromo; diversos estudios han reportado que el cromo es un elemento que ha sido considerado como una coenzima en diversas rutas del metabolismo de grasas y carbohidratos. Estudios clínicos se ha reportado que el cromo presenta un efecto que reduce la frecuencia de resistencia a la insulina. <sup>xlviii,xlix</sup> además de potenciar el efecto de la insulina en las células; otro estudio reportó que el cromo presenta un efecto reductor de la ansiedad al consumo de alimentos ricos en carbohidratos en pacientes diabéticos con depresión en un seguimiento a 8 semanas en un estudio doble ciego controlado con grupo placebo <sup>li,liii</sup> algunos autores reportan que el polinicotinato de cromo proporciona protección metabólica a pacientes que presentan patologías cardiovascular, endocrinopatías. <sup>liii</sup>, en conclusión múltiples estudios se han realizado principalmente en Europa, Asia y en menor frecuencia en América, con reportes que respaldan el efecto de polinicotinato de cromo como un elemento protector en pacientes con condiciones alteradas de lípidos y glucosa. <sup>liv,lv,lvii</sup> (Ver Figura 2)

El efecto clínico observado con los expansores del volumen intragástrico, tales como la Goma guar, en el tratamiento de la obesidad abdominal, ha reportado beneficios significativos, ya que favorecen la sensación de plenitud, además de unirse a los lípidos y carbohidratos dentro del tubo digestivo, lo que permite disminuir su absorción

gastrointestinal y finalmente también actúa por arrastre mecánico, favoreciendo el tránsito intestinal sin provocar las alteraciones frecuentes de los inhibidores de lipasa como heces grasosas, formación de gases y flatulencias, situación que la goma guar amortigua y disminuye cuando es adicionada a la terapia.<sup>lviii, llix, lx, lxi</sup> Otros estudios han reportado efectos terapéuticos de la goma guar en pacientes con diversas patologías del tubo digestivo, por ejemplo en pacientes con colon irritable.<sup>lxii, lxiii, lxiv, lxv</sup>

La acción conjunta de la *Garcinia cambogia*, Cromo y Goma Guar representa una combinación con varios abordajes terapéuticos para el tratamiento del sobrepeso, lo que proporciona al menos teóricamente un potencial mayor que reduciría la alta tasa de abandono y fracaso de muchas de los tratamientos actuales. El sinergismo generado con el compuesto fitofarmacéutico motivo de este estudio, incluye los blancos gastrointestinal, endocrinológico y sistema nervioso central, con efectos farmacológicos, fisicoquímico y mecánicos. (Ver Figura 2)

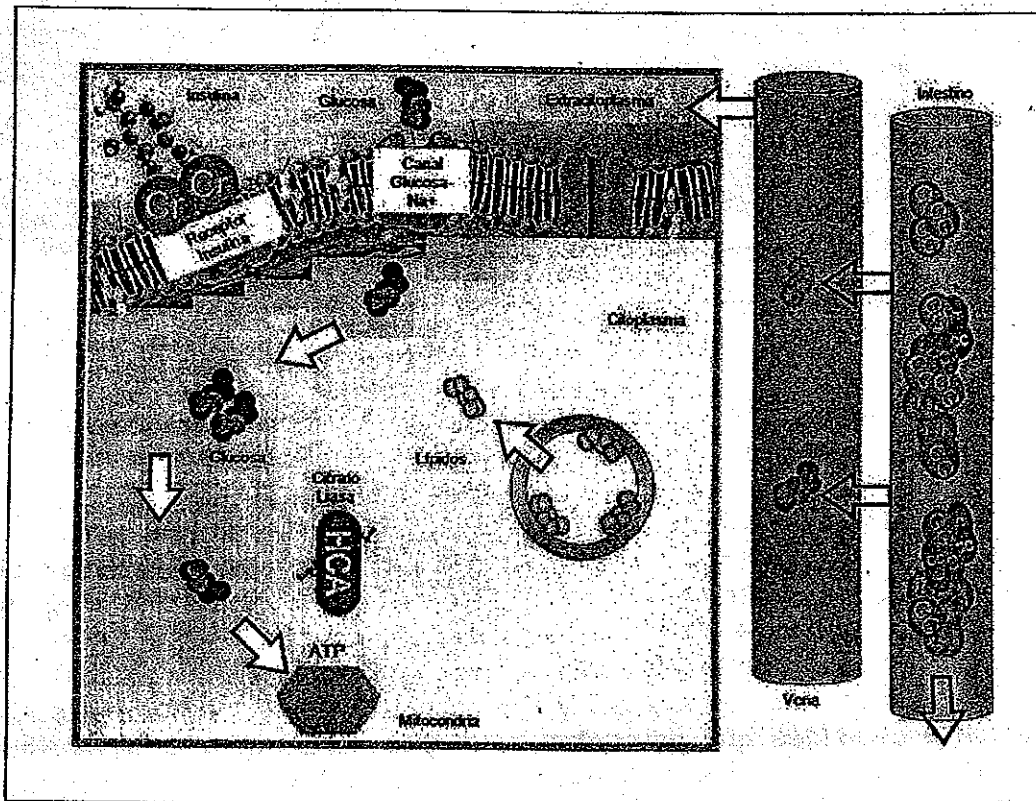


Figura 2. Triple mecanismo de Acción de *Garcinia cambogia*, cromo y goma guar,

## OBJETIVO

Con el objeto de coadyuvar en el control y manejo de la disminución de peso, se llevo a cabo una evaluación clínica confirmatoria de la seguridad y la eficacia de Metabol Tonics® (*Garcinia cambogia*, Goma guar y Cromo) en la consulta médica privada, durante 8 semanas de tratamiento para el manejo de la reducción de peso en pacientes con sobrepeso moderado.

## DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo una evaluación clínica, abierta, prospectiva de la respuesta clínica al tratamiento con Metabol Tonics® (*Garcinia cambogia*, Goma guar y Cromo) en la consulta privada, mediante el seguimiento y registro de signos y síntomas de pacientes con sobre peso moderado con un IMC (25 a 30 kg/m<sup>2</sup>)

Todos los pacientes incluidos, fueron informados previamente por el médico de manera clara y en un lenguaje sencillo de los objetivos de la evaluación, el tiempo de duración, número de visitas, así como de los procedimientos a realizarse en cada una de las visitas planeadas en el protocolo.

Una vez incluidos los pacientes en el protocolo, les fue practicada una exploración física general que consistió en pesar al paciente, toma de medidas, abdomen y hombros (para los hombres) y cintura y cadera (para las mujeres), determinación del IMC (Índice de masa corporal), registro de enfermedad(es) y medicamento(s) concomitante(s).

Todos los parámetros descritos, fueron evaluados en cada una de las visitas subsecuentes, visita 2 (4 semanas de tratamiento) y visita 3 (8 semanas de tratamiento). Así mismo, en todas las visitas, se evaluó la posible presencia de reacciones o eventos adversos relacionados o no con el medicamento de estudio, los datos determinados en cada visita, fueron registrados tanto en los Formatos de Reporte de Caso como en los Formatos de Eventos Adversos.

**NOTA:** El medicamento de estudio, fue proporcionado sin costo a los pacientes durante el período de evaluación.

## POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyeron pacientes externos, en quienes el medico tratante había seleccionado Metabol Tonics® como tratamiento de elección y que podrían incluirse en el protocolo por cumplir con los siguientes criterios: ambulatorios de ambos sexos, de 18 años en adelante, clínicamente diagnosticados con sobrepeso (IMC entre 25 a 30 kg/m<sup>2</sup>) y no presentaran ninguno de los criterios de exclusión tales como, enfermedades crónico degenerativas (hipertensión arterial o diabetes) no controladas, así como cardiopatías, nefropatías,

hepatopatías, glaucoma, anorexia, bulimia, enfermedad tiroidea, depresión o trastornos psiquiátricos mayores que intervinieran en la comprensión de la evaluación y del apego al tratamiento por parte del paciente, uso de tratamientos que modificarán la flora o el tránsito intestinal, uso de tratamientos hormonales, corticoesteroides, embarazo y lactancia.

Cada médico participante seleccionó a los pacientes en base al cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión antes de iniciar el tratamiento con Metabol Tonics® (*Garcinia cambogia*, Goma guar y Cromo), de acuerdo al siguiente esquema 2 cápsulas 3 veces al día (por la mañana, tarde y por la noche) durante los alimentos por 8 semanas. El tratamiento, fue acompañado de una dieta balanceada hipocalórica, no menor a 1200 kilocalorías, aunado a un consumo mínimo 8 vasos de agua al día.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se reclutaron 1484 pacientes por 76 médicos como candidatos a cumplir con todos los criterios y se incluyeron para valorar la seguridad. La eficacia en el tratamiento del sobrepeso, se valoró en 928 pacientes que tenían a su inclusión un valor de IMC entre 25 – 30 kg/m<sup>2</sup> y cumplían con todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. El resto de los pacientes fueron excluidos de la evaluación final, por que se carecía de los datos completos.

### **CONDUCCIÓN DE LA EVALUACION**

Tanto en las visita 2 como en la visita 3 de seguimiento (4 y 8 semanas respectivamente), se llevo a cabo la evaluación de la eficacia como la de la seguridad del tratamiento de acuerdo a las siguientes evaluaciones:

**Seguridad**, evaluación de la presencia de eventos adversos en cualquier momento durante el estudio y su relación con el medicamento de evaluación, número de casos, frecuencia y tipo de evento.

**Eficacia**, se evaluó con: disminución de peso, disminución de IMC, disminución de medidas (abdomen y hombros en el caso de los hombres, y cintura y cadera en el caso de las mujeres) y apego a la dieta.

**Aceptabilidad al tratamiento por parte del medico y del paciente**, mediante la calificación en base a una escala análoga de 4 puntos de (0=Muy pobre a 4=Muy bueno) en la visita final.

### **METODOLOGIA ESTADISTICA.**

La seguridad fue evaluada a través del registro de los eventos adversos reportados en el transcurso del estudio. Se hizo una descripción a través de tablas de frecuencia y porcentaje de los mismos.

## RESULTADOS

Esta evaluación, fue realizada por 73 médicos distribuidos en la Republica Mexicana con una muestra de inicial de 1099 pacientes evaluados para seguridad y 825 pacientes que cumplieron todos los criterios previamente establecidos en el protocolo, la evaluación fue conducida durante los meses de Julio a Diciembre del 2005.

## DATOS DEMOGRAFICOS

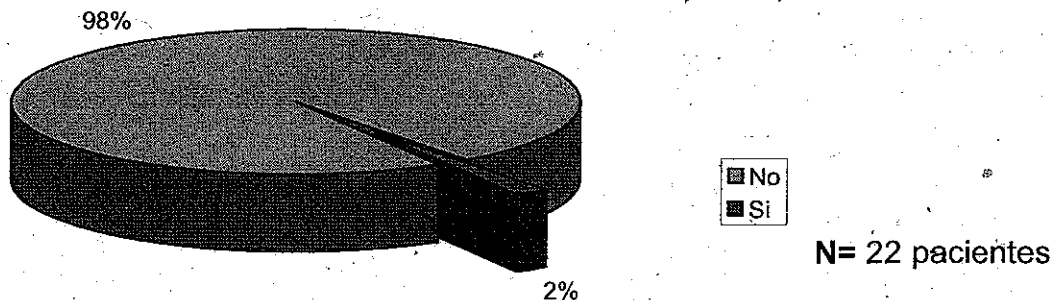
La edad promedio de los pacientes evaluados para seguridad (N=1099), fue de  $52.6 \pm 12.7$  años (amplitud 18 - 90.5 años), donde el 69% fueron del sexo femenino y 31% del masculino.

Los demás datos, se muestran en la Tabla 1.

<b>Estadísticos descriptivos</b>	<b>Media</b>
Sexo Femenino	758
Sexo Masculino	341
Edad (años)	$52.6 \pm 12.7$
Estatura (cm)	$160.00 \pm 9.50$
Peso (Kg)	$71.13 \pm 13.63$
Presión arterial sistólica (mm Hg)	$120.23 \pm 13.14$
Presión arterial diastólica (mm Hg)	$77.41 \pm 8.32$

## SEGURIDAD

La seguridad del medicamento, fue evaluada en la población total (N= 1099 pacientes), ya que todos habían recibido al menos una dosis del medicamento en evaluación, por lo que se pudo observar que la combinación de activos glucosamina, condroitina y vitamina C (X Ray<sup>®</sup>) mostró un amplio margen de seguridad, dado que solo el 2% de los pacientes (22/1099) presentaron eventos adversos y todos fueron considerados como leves, el 98% restante (1077/1099) no manifestó haber presentado eventos adversos. (Fig. 3)



**Fig 3. Porcentaje de pacientes que presentaron eventos adversos.**

La aceptabilidad al tratamiento por parte del médico y del paciente, mediante la calificación en base a una escala análoga de 4 puntos de (0=Muy pobre a 4=Muy bueno) en la visita final.

### **METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.**

La seguridad fue evaluada a través del registro de los eventos adversos reportados en el transcurso del estudio. Se hizo una descripción a través de tablas de frecuencia y porcentaje de los mismos.

El dolor, la rigidez y la limitación funcional se evaluaron a través de un análisis multivariado de medidas repetidas, lo que permitió estimar las diferencias con respecto a la visita basal.

El requerimiento de consumo de analgésicos, se valoró en la segunda y tercera visitas, mientras que la aceptabilidad al tratamiento expresada por parte de los médicos tratantes y los pacientes evaluados, se hizo en la visita final.

En todos los casos, se consideró una significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$  de dos colas.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Por ser un estudio observacional, en el que se administra un medicamento previamente autorizado para el tratamiento y prevención de la OA, en el que únicamente se recolectaron en forma ordenada los datos clínicos útiles para el análisis, se considera que este estudio tiene un riesgo menor al mínimo y sin implicaciones éticas.

## RESULTADOS

Esta evaluación, fue realizada por 76 médicos distribuidos en la Republica Mexicana con una muestra de inicial de 1484 pacientes evaluados para seguridad y 928 pacientes que cumplieron estrictamente con todos los criterios de inclusión previamente establecidos en el protocolo, la evaluación fue conducida durante los meses de Julio a Diciembre del 2005.

A continuación se presentan los resultados obtenidos para los diferentes criterios de evaluación, los cuales responden a los objetivos previamente planteados.

## DATOS DEMOGRAFICOS

La población evaluada para seguridad (N=1484 pacientes), presento, la siguiente demografía a su inclusión. La edad promedio de los pacientes fue de  $36.9 \pm 10.7$  años, con un rango de 16 a 79 años. Los demás parámetros inicialmente, se muestran en la Tabla 1.

Con respecto a la distribución de la muestra por género, se pudo observar que el 80% de la población total incluida (1190/1484 pacientes) correspondieron al sexo femenino y solo el 20% (294/928 pacientes), correspondieron al sexo masculino.

**Tabla 1. Datos demográficos de la población evaluada para seguridad**

Estadísticos descriptivos	Media
Edad (años)	$36.93 \pm 10.69$
Estatura (cm)	$160.67 \pm 9.03$
Peso (kg)	$74.82 \pm 11.07$
Presión arterial sistólica (mm Hg)	$114.38 \pm 11.12$
Presión arterial diastólica (mm Hg)	$74.72 \pm 8.28$
Índice de masa corporal inicial ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ )	$28.86 \pm 2.59$

## SEGURIDAD

La seguridad del medicamento, fue evaluada en toda la población incluida en la evaluación (N= 1484 pacientes), todos habían recibido al menos una dosis del medicamento en evaluación, por lo que en esta población evaluada, se pudo observar que la combinación de activos *Garcinia cambogia*, Goma guar y Cromo (Metabol Tonic<sup>®</sup>) mostró un amplio margen de seguridad, dado que solo el 3% de los pacientes (45/1484) presentaron eventos adversos, el 97% de los pacientes restantes (1439/1484) no manifestó la presencia de algún evento adverso. Fig. 3

La Pérdida de Peso se evaluó a través de un análisis multivariado de medidas repetidas, determinando la posible pérdida de peso mediante una comparación de antes-después del tratamiento, lo que nos permitió estimar las diferencias con respecto a la visita basal para establecer si la diferencia es significativa en el perfil de la diferencia con respecto al tiempo. Igualmente, la posible pérdida de peso se estimó con respecto al género y al tiempo entre visitas, utilizando el análisis multivariado de medidas repetidas. Adicionalmente para cada género se estableció la comparación de la visita final con respecto a la visita inicial, evaluándose también las diferencias encontradas antes-después del tratamiento.

Para el caso del Índice de Masa Corporal (IMC), también se realizó una comparación del IMC en una base antes-después para evaluar la significancia de la diferencia en la población, utilizando una prueba de t de Student bilateral para muestras relacionadas. Igualmente, el posible cambio del IMC se estimó con respecto al género y al tiempo entre visitas, utilizando el análisis multivariado de medidas repetidas, para evaluar el cambio con respecto a las visitas realizadas en el estudio.

El posible cambio de las medidas antropométricas se estimó con respecto al género y al tiempo entre visitas, utilizando el análisis multivariado de medidas repetidas, para evaluar el cambio con respecto a las visitas realizadas en el estudio.

En todos los casos, se consideró una significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$  de dos colas.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Por ser un estudio observacional, en el que se administró un medicamento previamente autorizado para el tratamiento del sobrepeso, en el que únicamente se recolectaron en forma ordenada los datos clínicos útiles para el análisis, se considera que este estudio tiene un riesgo menor al mínimo y sin implicaciones éticas.

En la tabla 2, se presenta la descripción de los eventos adversos reportados y estado al finalizar la evaluación.

**Tabla 2. Eventos adversos registrados durante el periodo de evaluado**

<i>Iniciales</i>	<i>Descripción de evento</i>	<i>Fecha de inicio</i>	<i>Consecuencia del evento</i>
AGL	La paciente refiere irritación a nivel gástrico por lo que suspendió el tratamiento.	.SD	Recuperado sin secuela
AQH	Gastritis.	19-Sep-05	Recuperado sin secuela
ARB	Cefalea matutina de dos días de evolución.	10-Ago-05	Recuperado sin secuela
CHG	Inició con dolor abdominal en región epigástrica y mesogástrica con aparición posterior a la ingesta del tratamiento de X-Ray.	30-Ago-05	Recuperado sin secuela
DBC	Sensación de mareo y cefalea al segundo día de tratamiento suspendimos y al reiniciar volvió a presentar síntomas.	10-Sep-05	Recuperado sin secuela
ERS	Aumento del dolor en zona de platillo tibial lateral izquierdo.	18-Sep-05	No recuperado
ETP	Refiere nauseas posteriores a la toma de X-Ray.	13-Oct-05	Recuperado sin secuela
EUA	Náusea, vómito, cefalea, hiperemia, edema en cara. Rubicundez en ambas mejillas.	28-Ago-05	Recuperado sin secuela
GPG	Poliuria.	21-Sep-05	Recuperado sin secuela
GPG	Parestesias en labios, manos y piernas. Sensación de aumento de volumen y temperatura.	21-Sep-05	Recuperado sin secuela
GPG	Dolor muscular y dolor articular aumentado.	21-Sep-05	No recuperado
GPG	Dolor en muñecas y dedos.	21-Sep-05	No recuperado
GSR	Dolor en región epigástrica que cedió con pantoprazol.	14-Oct-05	Recuperado sin secuela
HGP	Inició a la segunda ingesta de medicamento acompañado de febrícula - malestar general - dolor de extremidades inferiores (articular) se suspende el medicamento y se inicia 2 días después presentando el mismo cuadro clínico por lo que se suspende.	14-Ago-05	Recuperado sin secuela
HTG	Inicia con dolor y ardor epigástrico acompañado de nauseas. A la paciente conciente se encuentra abdomen blando depresible doloroso en región epigástrica y aumento de ruidos intestinales.	27-Sep-05	Recuperado sin secuela

De los 22 pacientes que presentaron reacciones asociadas al medicamento (Fig. 4), en 19 pacientes, solo se reporta un evento adverso, de los cuales, solo se consideró que podrían estar posiblemente relacionados con el tratamiento en estudio el dolor epigástrico, mareo y náuseas. (ver Tabla. 2). En 2 pacientes, se reportó la presencia de 4 eventos, en el primero de los casos, solo se consideró la presencia de meteorismo, como posiblemente relacionado con el tratamiento en evaluación, ya que los otros tres reportes respondían a un cuadro de síndrome gripal, acompañado por dolor de cuerpo, constipación nasal, tos y sensación de fiebre por la noche, que se recuperó sin secuelas. En uno de estos, se reportó incremento del dolor articular, parestesis en labios y manos con sensación de aumento de volumen y de temperatura, así como poliuria. Todos los síntomas desaparecieron sin secuela, aún sin haber suspendido el tratamiento en evaluación. En un caso (MBO), la cefalea y el mareo se consideró que podrían estar relacionados con el tratamiento en evaluación, aunque por ser síntomas inespecíficos y por cursar con datos sugestivos de período premenopáusico (paciente femenino de 54 años de edad con presencia de anomalías menstruales previas y posteriores al tratamiento), también podrían deberse a este último, según el médico tratante.

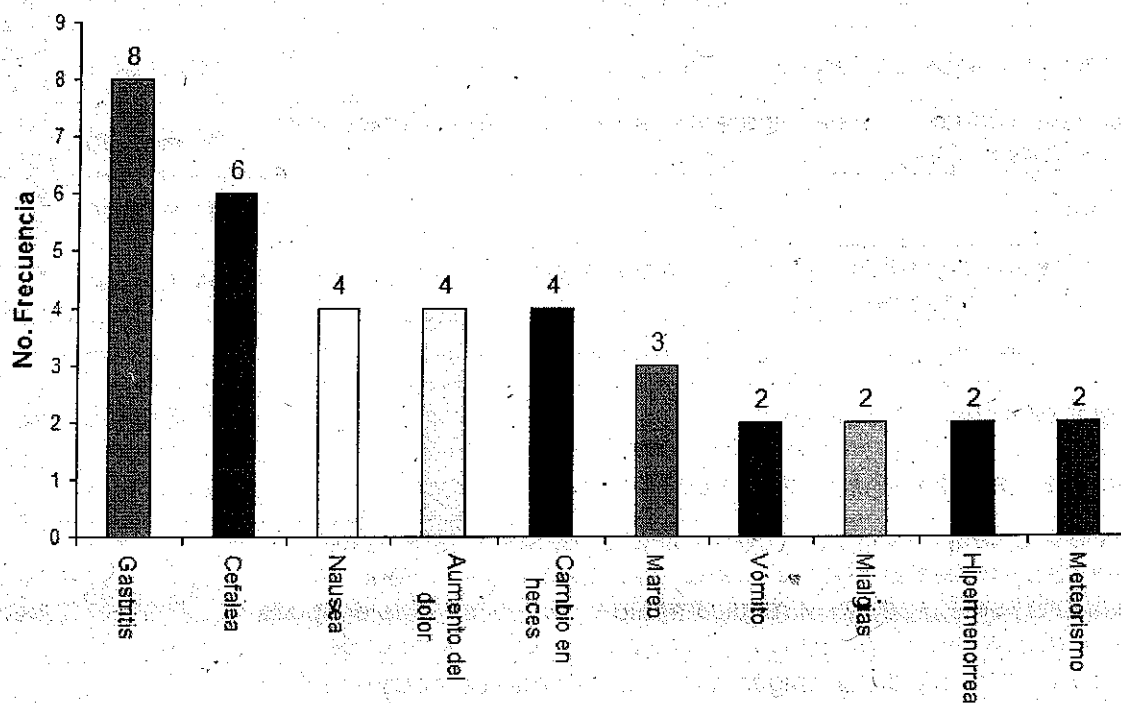


Fig 4. Eventos adversos que se presentaron en más de un caso.

**Tabla 2. Eventos adversos registrados durante el periodo de evaluado**

<i>Iniciales</i>	<i>Descripción de evento</i>	<i>Fecha de inicio</i>	<i>Consecuencia del evento</i>
APE	Le causó un mayor apetito y provocó una reacción alérgica, la cual le disminuyó al suspender el tratamiento (rash cutáneo), en cara y cuerpo.	15-Sep2005	Recuperado sin secuela
BBM	Evacuaciones pastosas.	14-Sep2005	SD
CAG	Mareo ocasional e intermitente.	30-Nov2005	No recuperado
CAG	Orofaringitis aguda	21-Nov2005	Recuperado sin secuela
CHAE	Dolor transversal amplio. Aumento de evacuaciones. Cefaleas	29-Sep2005	Recuperado sin secuela
DST	Dolor ardoroso abdominal, nauseas, vomito en dos ocasiones de contenido gástrico, mareo, estreñimiento.	12-Ago-2005	Recuperado sin secuela
EAC	Paciente femenina refiere oligomenorrea por lo que acude con medico especialista quien le refiere suspender tratamiento por presentar miomatosis uterina.	05-Oct2005	Recuperado sin secuela
ECM	Nausea, mareo, dolor abdominal.	12-Ago-2005	Recuperado sin secuela
EPO	Gastritis. Evacuaciones pastosas. Distensión abdominal.	12-Oct2005	SD
ERR	Dolor abdominal tipo cólico de intensidad leve. Cefalea leve.	24-Sep2005	Recuperado sin secuela
ERS	Meteorismo diarrea.	01-Oct2005	Recuperado sin secuela
FCP	Comienza con nausea, y sensación de plenitud gástrica además de estreñimiento.	24-Oct2005	SD
FJA	Estreñimiento.	21-Oct2005	Recuperado sin secuela
FTE	Cefalea intermitente.	05-Oct2005	Recuperado sin secuela
GDB	Dermatosis cervical caracterizada por aumento de rombos dérmicos, inflamación y huellas de descamación.	15-Nov2005	No recuperado
GGG	Presento nauseas, evacuaciones diarreicas y dolor gástrico.	26-Sep2005	Recuperado sin secuela
GMM	Dolor epigástrico. Evacuación pastosa. Edema en extremidades.	06-Oct2005	SD
GRG	Cefalea occipital frontal que irradia a brazo derecho, sensación de astenia bajo 2kg y 3cm de cintura.	20-Sep2005	Recuperado sin secuela

SD: sin datos

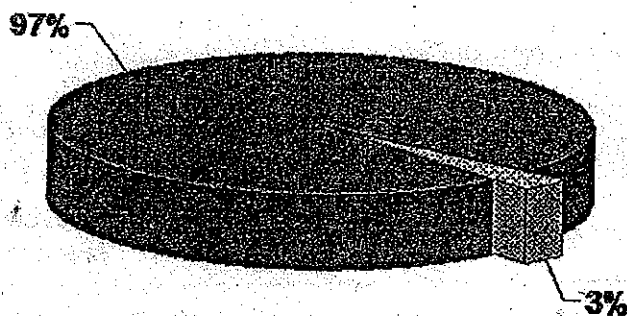


Fig 3. Porcentaje de pacientes que presentaron eventos adversos.

Del 3% (45 pacientes) que presentaron eventos adversos, 39/45 reportaron un evento adverso, 5/45 pacientes presentaron 2 eventos y solo 1/45 pacientes presentó 4 manifestaciones, de las cuales, solo una (cefalea), se consideró que podría estar relacionado con el tratamiento en evaluación, y se reportó como haberse recuperado sin secuela; los otros 3 eventos manifestados, fueron dolor en antebrazo y muñeca derecha, dolor en rodilla derecha de origen múltiple y faringiti aguda, los cuales se manifestaron durante el periodo de evaluación y no se consideraron estar relacionados con el medicamento en estudio.

Los eventos más común mente reportados durante la evaluación y posiblemente relacionados, fueron: mareo, meteorismo, estreñimiento, cefalea, cólico abdominal, dolor epigástrico, náuseas y distensión abdominal, siendo todos reportados como recuperados sin secuelas, otros eventos manifestados, pero no relacionados con el tratamiento de evaluación, fueron: faringitis, esguince a consecuencia de accidente automovilístico y bronquitis. En la tabla 2, se presenta la descripción de los eventos adversos presentados y estado al finalizar la evaluación.

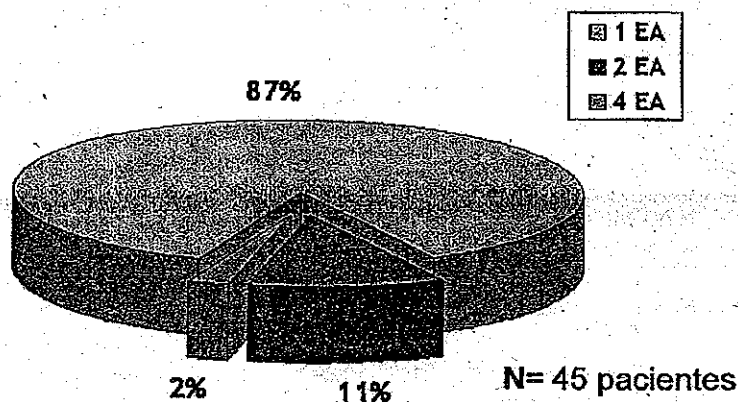


Fig 4. Distribución y frecuencia de presencia de eventos adversos en la población.

Continuación...

Tabla 2. Eventos adversos registrados durante el periodo de evaluado

Iniciales	Descripción de evento	Fecha de inicio	Consecuencia del evento
MPP	Bronconeumonía.	10-Nov2005	No recuperado
MPP	Diarrea.	29-Sep2005	SD
MTL	Dolor en antebrazo y muñeca derecha.	22-Sep2005	Recuperado sin secuela
MTL	Dolor en rodilla derecha probable origen múltiple.	24-Sep2005	No recuperado
MTL	Faringitis aguda.	10-Oct2005	SD
MVG	Refiere evacuaciones abundantes, vómitos posteriormente dolor en región lumbar.	25-Sep2005	Recuperado sin secuela
NRJ	Amenorrea secundaria	20-Oct2005	Recuperado sin secuela
NVL	Meteorismo.	07-Oct2005	Recuperado sin secuela
PCE	Cefalea y estreñimiento leve.	07-Oct2005	Recuperado sin secuela
PGM	Refiere distensión abdominal y estreñimiento.	24-Sep2005	Recuperado sin secuela
RAS	Hipermenorrea de 10 días.	04-Nov2005	SD
RAS	Somnolencia.	31-Oct2005	Recuperado sin secuela
RMR	Dolor en piernas que le impiden hacer ejercicio.	14-Ago-2005	Recuperado con secuela
RQN	Cefalea	30-Oct2005	SD
RQN	Hipertensión arterial,	30-Oct2005	SD
SBR	Meteorismo y tránsito intestinal aumentado.	10-Sep2005	SD
SLR	Reacción dermatológica que desapareció con la suspensión del tratamiento (ronchas pequeñas).	25-Sep2005	Recuperado sin secuela
TCG	Inicio 4 días después de tratamiento con gastritis aguda.	03-Oct2005	No recuperado
YGG	Mareos, dolor en epigastrio.	31-Oct2005	SD
YJA	Estreñimiento severo.	26-Sep2005	Recuperado sin secuela

SD: sin datos

Continuación...

Tabla 2. Eventos adversos registrados durante el periodo de evaluado

Iniciales	Descripción de evento	Fecha de inicio	Consecuencia del evento
HTG	Inicia con dolor y ardor en epigastrio acompañado de nauseas, coincide con abdomen blando depresible doloroso en región epigástrica y aumento de ruidos intestinales.	27-Sep2005	Recuperado sin secuela
IGG	Accidente automovilístico esguince central 1ª vez.	15-Nov2005	Recuperado sin secuela
JGG	Dolor abdominal moderado, distensión abdominal moderada. Flatulencia leve.	28-Sep2005	Recuperado sin secuela
LCG	Inicia padecimiento insidioso posterior a inicio de tratamiento con dolor abdominal tipo cólico, estreñimiento, nauseas, distensión abdominal moderada.	12-Ene-2005	Recuperado sin secuela
LPG	Nauseas gastritis dolor epigástrico evacuación diarreaica.	10-Nov2005	SD
LMA	Dolor abdominal tipo cólico de moderada intensidad, cefalea leve, estreñimiento moderado.	18-Sep2005	Recuperado sin secuela
MAG	Palidez, sudoración fría, piel pegajosa, astenia, glicemia capilar casual 51 mg/dl, se disminuyó la dosis presentando misma sintomatología, con glicemia de 60 mg/ml (glicemia capilar casual); se suspende tratamiento.	26-Sep2005	Recuperado sin secuela
MBA	Faringitis aguda.	01-Oct2005	Recuperado sin secuela
MBM	Ansiedad pesadez y cansancio.		Recuperado sin secuela
MCM	Gastroenteritis.	22-Nov2005	Recuperado sin secuela
MCM	Tres ocasiones en las cuales aparecía punto luminoso en los que crecía el diámetro (halo luminoso sin otro referente).	14-Oct2005	SD
MGJ	Dolor abdominal tipo cólico de gran intensidad, escalofríos, mareos, estreñimiento, distensión abdominal severa, astenia, piel fría, sudorosa.	05-Oct2005	Recuperado sin secuela
MGO	Inicia con cinco evacuaciones en 12 horas con perdida de consistencia con cólicos abdominales y tenesmo refiriendo que 24 h antes ingirió alimentos grasosos y abundante.	12-Sep2005	Recuperado sin secuela
MLG	Mareo, cefalea, dolor epigástrico, dolor abdominal.	16-Nov2005	SD
MLT	Cefalea parietal derecho.	18-Sep2005	Recuperado sin secuela

SD: sin datos

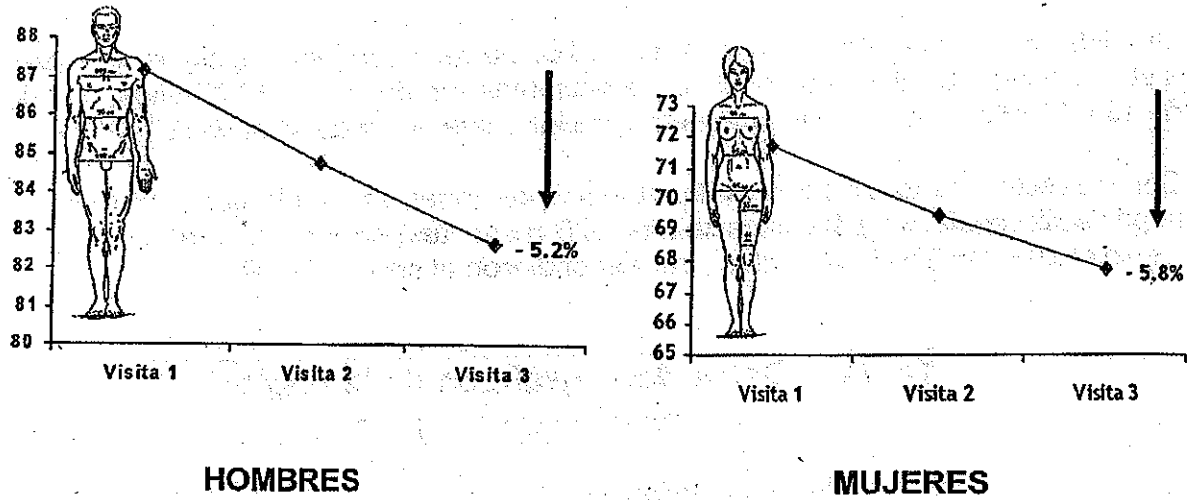


Fig 5. Porcentaje de pérdida de peso corporal por género.

### INDICE DE MASA CORPORAL

La disminución del IMC con respecto al basal, fue de  $-1.57 \pm 0.87 \text{ kg/m}^2$  después de 8 semanas. Esta disminución, resultó estadísticamente significativa con un valor de  $p=0.001$ . (Ver Figura 6)

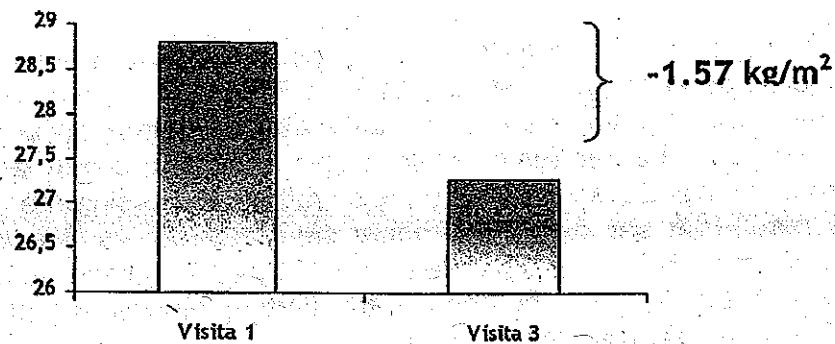


Fig 6. Disminución del IMC.

## PARAMETROS DE EFICACIA

La población evaluada para eficacia (N=928 pacientes), presentó, la siguiente demografía a su inclusión. La edad promedio de los pacientes fue de  $36.3 \pm 10.37$  años, con un rango de 18 a 75 años. Los demás parámetros inicialmente, se muestran en la Tabla 1.

Con respecto a la distribución de la muestra por género, se pudo observar que el 83% de la población evaluada para eficacia (768/928 pacientes) correspondieron al sexo femenino y solo el 20% (160/928 pacientes), correspondieron al sexo masculino.

**Tabla 1. Datos demográficos de la población evaluada para eficacia**

Estadísticos descriptivos	Media
Edad (años)	$36.33 \pm 10.37$
Estatura (cm)	$160.71 \pm 8.82$
Peso (kg)	$72.01 \pm 9.28$
Presión arterial sistólica (mm Hg)	$113.83 \pm 10.51$
Presión arterial diastólica (mm Hg)	$74.30 \pm 7.86$
Índice de masa corporal inicial ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ )	$27.77 \pm 1.42$

Las variables de eficacia presentaron los siguientes resultados:

## PERDIDA DE PESO

Después de 8 semanas de tratamiento se pudo observar una reducción significativa en el porcentaje de peso con respecto al basal, de  $5.2\% \pm 3$ , lo que correspondió a un rango de pérdida de peso de entre 4 a 6 kg, el cuál resultó ser estadísticamente significativo con un valor de  $p = 0.001$ . La pérdida de peso, se hizo evidente desde las primeras 4 semanas de tratamiento. Cuando se analizaron los datos de pérdida de peso por género, estos también resultaron ser estadísticamente significativos, ya que el porcentaje de pérdida encontrado para los hombres fue de  $(5.2\% \pm 3)$  y para el caso de las mujeres de  $(5.8\% \pm 3)$ . La diferencia de pérdida de peso entre ambos grupos (hombres vs mujeres) no fue estadísticamente significativa. (Ver Figura 5)

## VARIACIÓN DE LAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Se observó una disminución significativa con un valor de  $p = 0.001$  en todas las medidas evaluadas, tanto en hombres como en mujeres, después de las 8 semanas de tratamiento. Para el caso de las medidas evaluadas en los hombres, se observó una disminución significativa con respecto al basal (abdomen y hombros), desde la cuarta semana de tratamiento; después de las 8 semanas de tratamiento la disminución de medidas, fue en promedio la siguiente: abdomen de  $-3$  cm y hombros de  $-4.7$  cm, para ambos casos las diferencias encontradas, mostraron ser estadísticamente significativas con un valor de  $p = 0.001$ . (Ver Figura. 8a)

En las mujeres, se pudo observar una disminución significativa a partir de la cuarta semana de evaluación, después de las 8 semanas de tratamiento, la disminución de medida, fue en promedio las siguientes: abdomen  $-4.7$  cm y cadera de  $-4.5$  cm, para ambos casos las diferencias encontradas, mostraron ser estadísticamente significativas con un valor de  $p = 0.001$ . (Ver Figura. 8b)

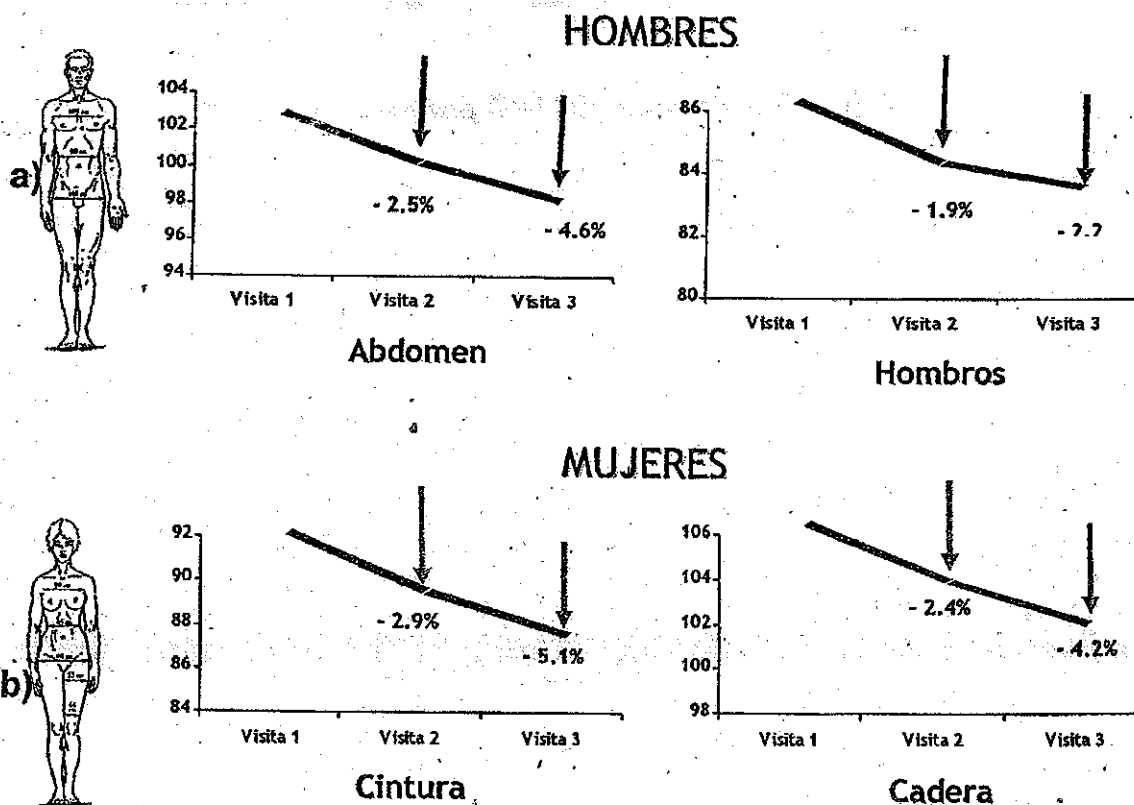


Fig 6. Disminución de medidas antropométricas a) Hombres y b) Mujeres.

Cuando se evaluó la disminución del IMC por género, se pudo observar que la disminución del IMC fue significativa en ambos sexos, con un valor de  $p = 0.001$ , ya que la disminución promedio del IMC después de 8 semanas de tratamiento, fue de  $1.65 \text{ kg/m}^2$  en las mujeres y del  $1.36 \text{ kg/m}^2$  en los hombres, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. (Ver Figura 7)

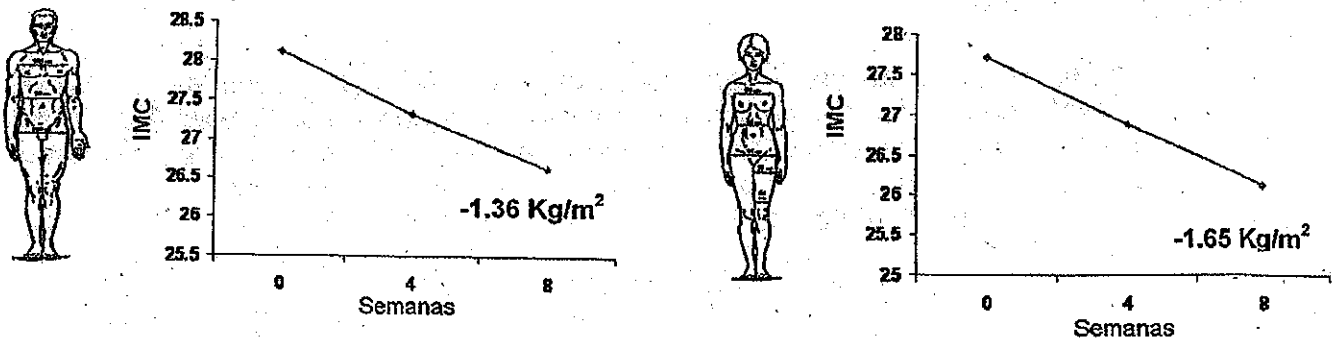


Fig 7. Disminución del IMC por género.

La aceptabilidad al tratamiento, evaluada como mejoría observada tanto por el médico como por el paciente, para ambos grupos (médicos y pacientes) fue evaluada en un 94 % dentro del rango de algo a gran mejoría.

Además, cabe destacar, que cuando se llevó a cabo la estratificación de los datos obtenidos para el IMC en la población total (N= 1484 pacientes), en sobrepeso, obesidad (grado I y grado II), se pudo corroborar la eficacia del tratamiento en pacientes que mostraban tanto obesidad Grado I (IMC 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>) como Grado II (35 a 40 kg/m<sup>2</sup>). En aquellos pacientes que ingresaron con obesidad Grado I (N=394), se encontró que para todos los parámetros de eficacia hubo una mejora estadísticamente significativa en tan solo 8 semanas de tratamiento en promedio.

Para el caso de los pacientes que ingresaron con obesidad Grado II (N= 28), después de realizar un análisis descriptivo, se observó que el promedio del IMC mostró que los pacientes pasaron de obesidad grado II a obesidad grado I, después de las 8 semanas de tratamiento, sin embargo, hay que enfatizar que estos resultados deben ser considerados como una tendencia dado el bajo número de pacientes encontrados dentro de este grupo.

En la población por intención a tratar, se observó que puede tener el tratamiento con la combinación de *Garcinia cambogia*, cromo y goma guar (Metabol Tonics®), sobre la tensión arterial (TA). Debido al número de datos (N= 52), no aplicó ninguna una técnica estadística diferencial, si no sólo descriptiva, en la cual se observó que hubo una discreta disminución tanto en la tensión arterial sistólica como diastólica, después de 8 semanas de tratamiento, TA inicial (102 ± 10/68 ± 6) vs TA final (98 ± 6/66 ± 6). Sin embargo, estos datos solo deben considerarse como una tendencia y deberá evaluarse en una población mayor y a un periodo de tiempo mayor para tener datos sobre el verdadero impacto. El efecto observado puede deberse solamente a la disminución del peso corporal.

Por otro lado, cabe destacar que debe sugerirse, adoptar medidas de alimentación, consumo de agua y por lo menos una rutina de caminata, para optimizar los resultados.

De acuerdo a los resultados, podemos considerar, que los resultados obtenidos para las variables de peso, IMC y medidas antropométricas nos ofrecen una alternativa terapéutica que puede beneficiar a los pacientes no solo con sobre peso, sino con obesidad Grado I y II, así como favorecer la reducción de riesgos cardiometabólicos.

A través de las diversas variables de eficacia propuestas para la evaluación con el fitofarmaco, podemos observar una efectividad significativa en los análisis estadísticos realizados, los que reportan resultados comparativamente consistentes con otros estudios de la literatura médica internacional, en la cual, hemos podido observar que existe una barrera de reducción de peso con cualquiera de las medidas terapéuticas con efectos farmacológicos existentes en la actualidad, dicha barrera no ha podido ser superada por ninguna medida terapéutica, la barrera ha sido reportada en los 6 kg en 12 semanas, por otra parte podemos agregar que los efectos de Metabol Tonics® en el tratamiento de la obesidad abdominal presenta adecuada efectividad <sup>lxvi</sup>, <sup>lxvii</sup>, <sup>lxviii</sup>, <sup>lxix</sup> con

## EVALUACION SUBJETIVA DE LA MEJORÍA POR PARTE DEL PACIENTE Y DEL MEDICO.

Con respecto a la evaluación de la mejoría reflejada por el tratamiento, realizada al final de la evaluación tanto por el médico evaluador como por el paciente tratado, para ambos casos, se pudo observar que el porcentaje de satisfacción fue muy parecido, dado que para ambos grupos, se reportó un 94% de satisfacción calificada entre el rango de (algo de mejoría a gran mejoría). (Ver Figura: 9)

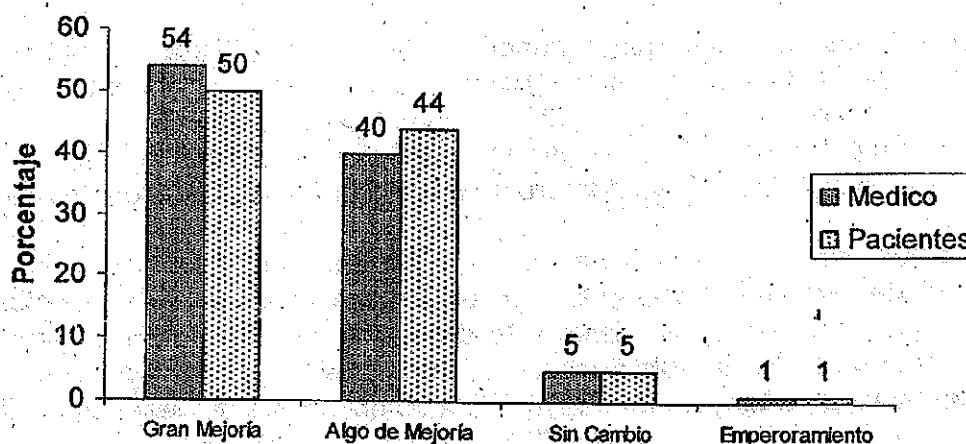


Fig 9. Evaluación de la mejoría por parte del Médico y del Paciente.

## ANALISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se puede advertir, que el medicamento de estudio mostró un amplio margen de seguridad dado la baja incidencia de eventos adversos presentados (3%) con Metabol Tonics® bajo el esquema de tratamiento establecido durante 8 semanas.

De acuerdo a los resultados obtenidos para la variable de eficacia, peso, IMC y medidas antropométricas, se pudo observar una disminución estadísticamente significativa en todos estos parámetros, lo que sugiere que la disminución de los mismos, se debió al tratamiento de estudio *Garcinia cambogia*, cromo y goma guar (Metabol Tonics®) y no a otros factores, ya que la magnitud de la reducción ponderal y las medidas, difícilmente podría obtenerse con dieta de 1200 Kcal. al día en el lapso evaluado.

niveles de reducción de peso semejantes a los observados con orlistat o ribonabant y efectividad superior a la reportada como metformina o sibutramina.

Uno de los hallazgos mas significativos que se registraron con el fitomedicamento, fue la reducción del perímetro abdominal, esto es un hallazgo de gran importancia y relevancia médica, ya que en la literatura mundial actualmente se reporta, que el perímetro abdominal es el marcador de mayor importancia en el tratamiento medico de la obesidad, su reducción disminuye el riesgo Cardiometabólico que se mantiene elevado, reducir el perímetro abdominal presenta un efecto benéfico ya que provoca la reducción de la tensión arterial, la respuesta a la insulina mejora, disminuye el nivel de triglicéridos y colesterol circulante, incrementa el HDL circulante, disminuye significativamente el riesgo de síndrome metabólico, diabetes mellitus, hipertensión arterial, así como la probabilidad de IAM o muerte de origen cardiovascular <sup>box boxii</sup>

Se ha reportado en múltiples estudios meta-analíticos que los tratamientos alopáticos actualmente disponibles muestran una reducción de peso corporal de 2.5 a 5.5 kilogramos en estudios a 12 semanas. Los fitofarmacos han demostrado niveles de eficacia y seguridad importantes, y son tratamientos médicos ampliamente reconocidos y aceptados por comunidades médicas principalmente europeas, donde aparentemente hay una mayor apertura en medidas terapéuticas de este orden.

Los pacientes que padecen obesidad abdominal, presentan serias alteraciones en el funcionamiento social y laboral, además de ser objeto de rechazo y discriminación, de igual forma su bienestar psicosocial se ve igualmente afectado, <sup>boxiii boxiv boxv</sup> por tales motivos es imprescindible realizar intervenciones apropiadas para reducir su sufrimiento tanto físico como emocional.

El tratamiento médico actual de la Obesidad Abdominal ha adquirido gran importancia, ya que cerca de 2 mil millones (2, 000, 000, 000) de habitantes en el mundo presentan una condición mórbida relacionada al excedente de peso, en términos generales, los sistemas de salud se encuentran sobrepasados en capacidad para dar respuesta a la epidemia de este siglo.

Es de suma trascendencia para la actividad del médico emplear las mejores medidas terapéuticas que beneficien a sus pacientes, y que garanticen la eficacia y seguridad del tratamiento, mediante la combinación de efectos que favorezcan la adhesión al tratamiento, efectividad y seguridad mediante una mínima presencia de eventos adversos así como la aceptabilidad general.

El tratamiento de la obesidad abdominal debe ser dirigido a un objetivo mas amplio abarcando las implicaciones cardiometabólicas, que se encuentran en estadios mas tempranos y que presentan mayor posibilidad de ser abordados, Metabol Tonics<sup>®</sup>, es un recurso fitofarmacéutico que ha demostrado su efectividad en el tratamiento de la obesidad abdominal con amplio margen de seguridad.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>i</sup> WHO Consultation on Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization, 1997:1:276.
- <sup>ii</sup> Andrew M Prentice, The emerging epidemic of obesity in developing countries; *Int. J. Epidemiol.*, February 2006; 35: 93 - 99.
- <sup>iii</sup> Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288:1723-1727
- <sup>iv</sup> Flegal KM, Williamson DF, Pamuk ER, Rosenberg HM. Estimating deaths attributable to obesity in the United States. *Am J Public Health*. 2004;94: 1486-1489.
- <sup>v</sup> Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF. Methods of calculating deaths attributable to obesity. *Am J Epidemiol*. 2004;160:331-338. Study, 1992. *Vital Health Stat 1*. 1997;35:1-231.
- <sup>vi</sup> ENSA 2000. CENAVECE.
- <sup>vii</sup> Villa AR y cols. Estimates and trends of obesity prevalence through mortality rates associated of chronic diseases in Mexico. *Gac. Med. Mex* 2004;140 Supp 2:S21-25.
- <sup>viii</sup> A Powell, A J Teichtahl, A E Wluka, and F M Cicuttini, Obesity: a preventable risk factor for large joint osteoarthritis which may act through biomechanical factors. *Br. J. Sports Med.*, Jan 2005; 39: 4 - 5.
- <sup>ix</sup> Magali Poulain, Mariève Doucet, Geneviève C. Major, Vicky Drapeau, Frédéric Sériès, Louis-Philippe Boulet, Angelo Tremblay, and François Maltais, The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies, *Can. Med. Assoc. J.*, Apr 2006; 174: 1293 - 1299.
- <sup>x</sup> Howard Hampel, Neena S. Abraham, and Hashem B. El-Serag, Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications, *Ann Intern Med*, Aug 2005; 143: 199 - 211.
- <sup>xi</sup> Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972;25:329:43.
- <sup>xii</sup> Tamara S. Hannon, Goutham Rao, and Silva A. Arslanian, Childhood Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus, *Pediatrics*, Aug 2005; 116: 473 - 480.
- <sup>xiii</sup> Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006 Mar;15(3):307-15.
- <sup>xiv</sup> Bocquier A, Boullu-Ciocca S, Verger P, Oliver C. Obesity: where are we now?. *Presse Med*. 2006 Feb;35(2 Pt 2):270-6.
- <sup>xv</sup> Després JP. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients, *BMJ* 2001;322:716-717.
- <sup>xvi</sup> Global strategy on diet, physical activity and health, 2003.
- <sup>xvii</sup> Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Mori TA, Beilin LJ, Redgrave TG. Mechanism of action of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor on apolipoprotein B-100 kinetics in visceral obesity. *J Clin Endocrinol-Metab*. 2002 May;87(5):2283-9.
- <sup>xviii</sup> Poirier P Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):898-918. Epub 2005 Dec 27.
- <sup>xix</sup> Poulriot et al 1992.
- <sup>xx</sup> Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):461S-465S.
- <sup>xxi</sup> Florian Blaschke, Yasunori Takata, Evren Caglayan, Ronald E. Law, and Willa A. Hsueh, Obesity, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, and Atherosclerosis in Type 2 Diabetes, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Jan 2006; 26: 28 - 40.
- <sup>xxii</sup> S Deane and A Thomson, Obesity and the pulmonologist. *Arch. Dis. Child.*, Feb 2006; 91: 188 - 191.
- <sup>xxiii</sup> Magali Poulain, Mariève Doucet, Geneviève C. Major, Vicky Drapeau, Frédéric Sériès, Louis-Philippe Boulet, Angelo Tremblay, and François Maltais, The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies, *Can. Med. Assoc. J.*, Apr 2006; 174: 1293 - 1299.
- <sup>xxiv</sup> A Powell, A J Teichtahl, A E Wluka, and F M Cicuttini, Obesity: a preventable risk factor for large joint osteoarthritis which may act through biomechanical factors. *Br. J. Sports Med.*, Jan 2005; 39: 4 - 5.



- <sup>xxxv</sup> Howard Hampel, Neena S. Abraham, and Hashem B. El-Serag, Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications, *Ann Intern Med*, Aug 2005; 143: 199 - 211.
- <sup>xxxvi</sup> Elmar M. Merkle, Peter T. Hallowell, Cathleen Crouse, Dean A. Nakamoto, and Thomas A. Stellato, Roux-en-Y Gastric Bypass for Clinically Severe Obesity: Normal Appearance and Spectrum of Complications at Imaging; *Radiology*, Mar 2005; 234: 674 - 683.
- <sup>xxxvii</sup> Hubert C. Chen and Robert V. Farese, Jr, Inhibition of Triglyceride Synthesis as a Treatment Strategy for Obesity: Lessons From DGAT1-Deficient Mice; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Mar 2005; 25: 482 - 486.
- <sup>xxxviii</sup> Keith J. Miller, serotonin 5-HT<sub>2c</sub> receptor agonists: potential for the treatment of obesity. *Mol. Interv.*, Oct 2005; 5: 282 - 291.
- <sup>xxxix</sup> Rudkowska I, et al; Diacylglycerol: Efficacy and Mechanism of Action of an Anti-Obesity Agent. *Obes. Res.*, Nov 2005; 13: 1864 - 1876.
- <sup>xxx</sup> Wielinga PY, et al. Hydroxycitric acid delays intestinal glucose absorption in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005 Jun;288(6):G1144-9.
- <sup>xxxi</sup> Hida H, Yamada T, Yamada Y. Production of hydroxycitric acid by microorganisms. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005 Aug;69(8):1555-61.
- <sup>xxxii</sup> Ohia SE, Awe SO, LeDay AM, Opere CA, Bagchi D. Effect of hydroxycitric acid on serotonin release from isolated rat braincortex. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 2001 Mar-Apr;109(3-4):210-6.
- <sup>xxxiii</sup> Ohia SE, Opere CA, LeDay AM, Bagchi M, Bagchi D, Stohs SJ. Safety and mechanism of appetite suppression by a novel hydroxycitric acid extract (HCA-SX). *Mol Cell Biochem*. 2002 Sep;238(1-2):89-103.
- <sup>xxxiv</sup> Downs BW, Bagchi M, Subbaraju GV, Shara MA, Preuss HG, Bagchi D. Bioefficacy of a novel calcium potassium salt of (-)-hydroxycitric acid. *Mutat Res*. 2005 Nov 11;579(1-2):149-62. Epub 2005 Aug 1. Review.
- <sup>xxxv</sup> Shara M, Ohia SE, Yasmin T, Zardetto-Smith A, Kincaid A, Bagchi M, Chatterjee A, Bagchi D, Stohs SJ. Dose- and time-dependent effects of a novel (-)-hydroxycitric acid extract on body weight, hepatic and testicular lipid peroxidation, DNA fragmentation and histopathological data over a period of 90 days. *Mol Cell Biochem*. 2003 Dec;254(1-2):339-46.
- <sup>xxxvi</sup> Kim MS, Kim JK, Kwon DY, Park R. Anti-adipogenic effects of Garcinia extract on the lipid droplet accumulation and the expression of transcription factor. *Biofactors*. 2004;22(1-4):193.
- <sup>xxxvii</sup> Roy S, Rink C, Khanna S, Phillips C, Bagchi D, Bagchi M, Sen CK. Body weight and abdominal fat gene expression profile in response to a novel hydroxycitric acid-based dietary supplement. *Gene Expr*. 2004;11(5-6):251-62.
- <sup>xxxviii</sup> Shara M, Ohia SE, Schmidt RE, Yasmin T, Zardetto-Smith A, Kincaid A, Bagchi M, Chatterjee A, Bagchi D, Stohs SJ. Physico-chemical properties of a novel (-)-hydroxycitric acid extract and its effect on body weight, selected organ weights, hepatic lipid peroxidation and DNA fragmentation, hematology and clinical chemistry, and histopathological changes over a period of 90 days. *Mol Cell Biochem*. 2004 May;260(1-2):171-86.
- <sup>xxxix</sup> Oikawa D, Hirakawa H, Hayamizu K, Nakamura Y, Shiba N, Nakanishi T, Iwamoto H, Tachibana T, Furuse M. Dietary Garcinia cambogia does not modify skin properties of mice with or without excessive sucrose intake. *Phytother Res*. 2005 Apr;19(4):294-7.
- <sup>xl</sup> Saito M, Ueno M, Ogino S, Kubo K, Nagata J, Takeuchi M. High dose of Garcinia cambogia is effective in suppressing fat accumulation in developing male Zucker obese rats, but highly toxic to the testis. *Food Chem Toxicol*. 2005 Mar;43(3):411-9.
- <sup>xli</sup> Talpur N, Echard BW, Yasmin T, Bagchi D, Preuss HG. Effects of niacin-bound chromium, Maitake mushroom fraction SX and (-)-hydroxycitric acid on the metabolic syndrome in aged diabetic Zucker fatty rats. *Mol Cell Biochem*. 2003 Oct;252(1-2):369-77.
- <sup>xlii</sup> Steven B. 2002
- <sup>xliii</sup> Hayamizu K, Hirakawa H, Oikawa D, Nakanishi T, Takagi T, Tachibana T, Furuse M. Effect of Garcinia cambogia extract on serum leptin and insulin in mice. *Fitoterapia*. 2003 Apr;74(3):267-73.
- <sup>xliv</sup> Schaller JL. Garcinia cambogia for weight loss. *JAMA*. 1999 Jul 21;282(3):234; author reply 235. No abstract available.
- <sup>xlv</sup> Firenzuoli F, Gori L. Garcinia cambogia for weight loss. *JAMA*. 1999 Jul 21;282(3):234; author reply 235.
- <sup>xlvi</sup> Ishihara K, Oyaizu S, Onuki K, Lim K, Fushiki T. Chronic (-)-hydroxycitrate administration spares carbohydrate utilization and promotes lipid oxidation during exercise in mice. *J Nutr*. 2000 Dec;130(12):2990-5.

- <sup>xlvii</sup> Krempf M, Louvet JP, Allanic H, Miloradovich T, Joubert JM, Attali JR. Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003 May;27(5):591-7.
- <sup>xlviii</sup> Lucidi RS, Thyer AC, Easton CA, Holden AE, Schenken RS, Brzyski RG. Effect of chromium supplementation on insulin resistance and ovarian and menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005 Dec;84(6):1755-7.
- <sup>xlix</sup> Terpilowska S, Zaporowska H. The role of chromium in cell biology and medicine. *Przegl Lek.* 2004;61 Suppl 3:51-4.
- <sup>l</sup> Frauchiger MT, Wenk C, Colombani PC. Effects of acute chromium supplementation on postprandial metabolism in healthy young men. *J Am Coll Nutr.* 2004 Aug;23(4):351-7
- <sup>ii</sup> Docherty JP, Sack DA, Roffman M, Finch M, Komorowski JR. A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving. *J Psychiatr Pract.* 2005 Sep;11(5):302-14.
- <sup>iii</sup> Cefalu WT, Hu FB. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Nov;27(11):2741-51.
- <sup>lii</sup> [No authors listed]. A scientific review: the role of chromium in insulin resistance. *Diabetes Educ.* 2004;Suppl:2-14.
- <sup>liv</sup> Keszthelyi Z, Past T, Koltai K, Szabo L, Mozsik G. Chromium (III)-ion enhances the utilization of glucose in type-2 diabetes mellitus. *Orv Hetil.* 2003 Oct 19;144(42):2073-6
- <sup>lv</sup> Kleefstra N, Bilo HJ, Bakker SJ, Houweling ST. Chromium and insulin resistance. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004 Jan 31;148(5):217-20.
- <sup>lvi</sup> Cheng HH, Lai MH, Hou WC, Huang CL. Antioxidant effects of chromium supplementation with type 2 diabetes mellitus and euglycemic subjects. *J Agric Food Chem.* 2004 Mar 10;52(5):1385-9.
- <sup>lvii</sup> Ryan GJ, Wanko NS, Redman AR, Cook CB. Chromium as adjunctive treatment for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2003 Jun;37(6):876-85.
- <sup>lviii</sup> Minekus M, et al. Effect of partially hydrolyzed guar gum (PHGG) on the bioaccessibility of fat and cholesterol. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2005 May;69(5):932-8.
- <sup>lix</sup> Suzuki T, Hara H. Ingestion of guar gum hydrolysate, a soluble and fermentable nondigestible saccharide, improves glucose intolerance and prevents hypertriglyceridemia in rats fed fructose. *J Nutr.* 2004 Aug;134(8):1942-7.
- <sup>lx</sup> Williams JA. Inclusion of guar gum and alginate into a crispy bar improves postprandial glycemia in humans. *J Nutr.* 2004 Apr;134(4):886-9.
- <sup>lxi</sup> Bianchi M, Capurso L. Effects of guar gum, ispaghula and microcrystalline cellulose on abdominal symptoms, gastric emptying, oro-caecal transit time and gas production in healthy volunteers. *Dig Liver Dis.* 2002 Sep;34 Suppl 2:S129-33.
- <sup>lxii</sup> Giannini EG, Mansi C, Dulbecco P, Savarino V. Role of partially hydrolyzed guar gum in the treatment of irritable bowel syndrome. *Nutrition.* 2006 Mar;22(3):334-42. Epub 2006 Jan 18.
- <sup>lxiii</sup> Parisi G, et al. Treatment effects of partially hydrolyzed guar gum on symptoms and quality of life of patients with irritable bowel syndrome. A multicenter randomized open trial. *Dig Dis Sci.* 2005 Jun;50(6):1107-12.
- <sup>lxiv</sup> Parisi GC, et al. High-fiber diet supplementation in patients with irritable bowel syndrome (IBS): a multicenter, randomized, open trial comparison between wheat bran diet and partially hydrolyzed guar gum (PHGG). *Dig Dis Sci.* 2002 Aug;47(8):1697-704.
- <sup>lxv</sup> Giaccari S, et al. Partially hydrolyzed guar gum: a fiber as coadjuvant in the irritable colon syndrome. *Clin Ter.* 2001 Jan-Feb;152(1):21-5.
- <sup>lxvi</sup> Soni MG, Burdock GA, Preuss HG, Stohs SJ, Ohia SE, Bagchi D. Safety assessment of (-)-hydroxycitric acid and Super CitriMax, a novel calcium/potassium salt. *Food Chem Toxicol.* 2004 Sep;42(9):1513-29.
- <sup>lxvii</sup> Heymsfield SB, Allison DB, Vasselli JR, Pietrobelli A, Greenfield D, Nunez C. Garcinia cambogia (hydroxycitric acid) as a potential antiobesity agent: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998 Nov 11;280(18):1596-600.
- <sup>lxviii</sup> Jena BS, Jayaprakasha GK, Singh RP, Sakariah KK. Chemistry and biochemistry of (-)-hydroxycitric acid from Garcinia. *J Agric Food Chem.* 2002 Jan 2;50(1):10-22. Review.



- <sup>brix</sup> Ohia SE, Opere CA, LeDay AM, Bagchi M, Bagchi D, Stohs SJ. Safety and mechanism of appetite suppression by a novel hydroxycitric acid extract (HCA-SX). *Mol Cell Biochem.* 2002 Sep;238(1-2):89-103.
- <sup>bx</sup> Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality as-associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24:683-689.
- <sup>bxi</sup> Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau J-A, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of vis-ceral fat. *Diabetes.* 1997;46:1579-1585.
- <sup>bxii</sup> Després J, Nadeau A, Tremblay A, et al. Role of deep abdominal fat in the asso-ciation between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes.* 1989;38:304-309.
- <sup>bxiii</sup> Vaidya V. Psychosocial aspects of obesity. *Adv Psychosom Med.* 2006;27:73-85.
- <sup>bxiv</sup> Zeller MH et al. Psychological adjustment of obese youth presenting for weight management treatment. *Obes Res.* 2004 Oct;12(10):1576-86.
- <sup>bxy</sup> Fabricatore AN, Wadden TA. Psychological aspects of obesity. *Clin Dermatol.* 2004 Jul-Aug;22(4):332-7.