

# EVIDENCIA CIENTIFICA DE LOS INGREDIENTES DE ELIXIR DRAGÓ

## ACCIONES SOBRE EL STRESS OXIDATIVO

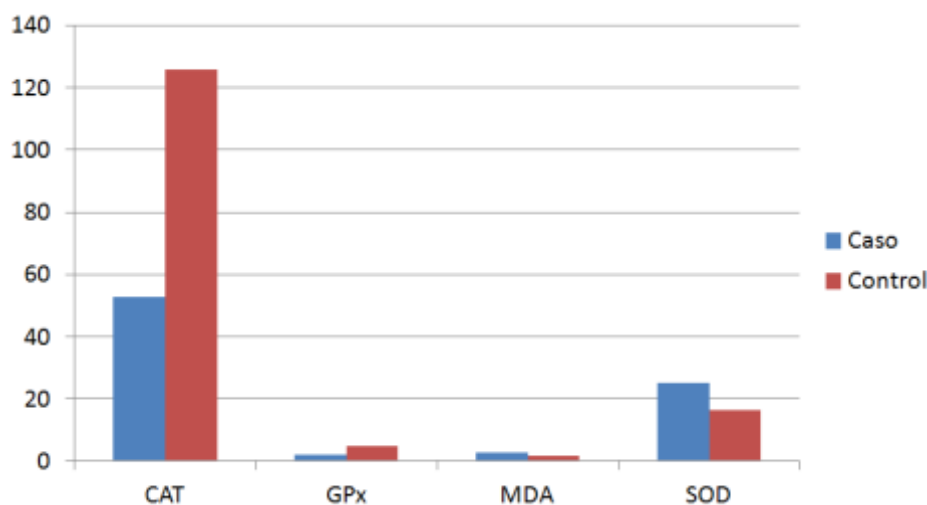
Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en todo el mundo. Los conocidos factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular son el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión, una historia familiar de enfermedad cardiovascular, Diabetes mellitus e hiperlipidemia. Además de estos factores de riesgo tradicionales, el estrés oxidativo se constituye como un nuevo factor de riesgo asociado con la patogénesis de enfermedad cardiovascular al aumentar las especies reactivas de oxígeno libre (ROS) y reducir las defensas antioxidantes.

Las enzimas antioxidantes como la catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) son la primera línea de defensa contra las ROS, y una disminución en sus actividades contribuye al ataque oxidativo celular especialmente en los individuos que sufren de enfermedad cardiovascular.

La determinación cuantitativa urinaria de 8-OHdG (8-hidroxi guanina) se ha convertido en un biomarcador fundamental para medir el efecto del daño oxidativo al ADN y es ampliamente considerado como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular.

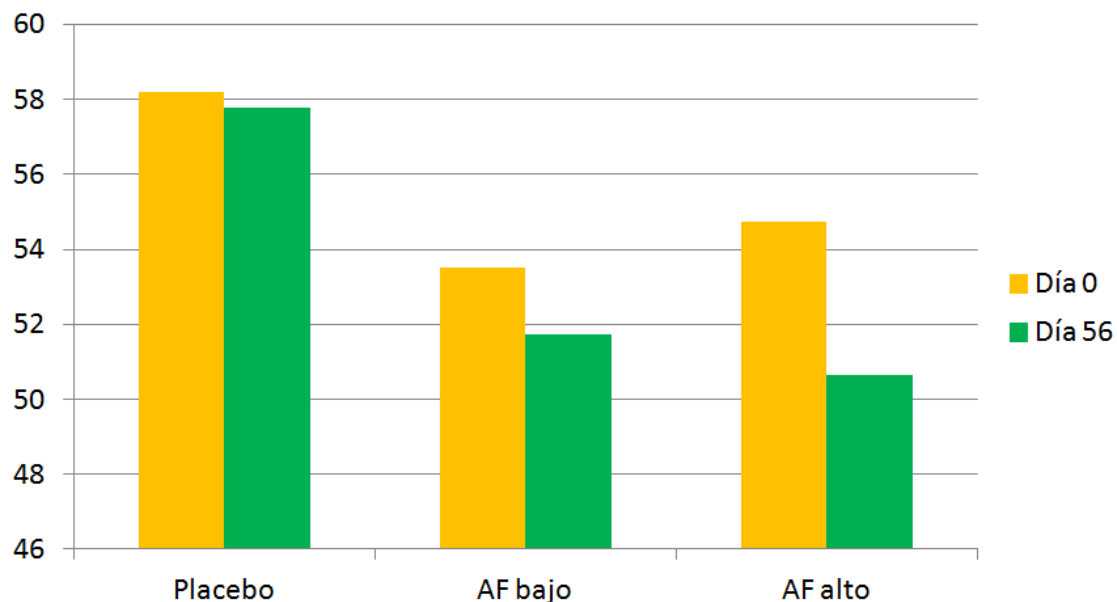
## COENZIMA Q10 Y ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

El nivel plasmático de Coenzima Q10 se asocia significativamente con la reducción del riesgo cardiovascular al correlacionarse positivamente con las actividades de CAT y GPx y negativamente con las actividades de MDA y SOD.



## ÁCIDO FÓLICO Y DAÑO OXIDATIVO AL DNA

El ácido fólico es capaz de reducir el daño oxidativo al ADN, lo que se demuestra midiendo la concentración de 8-OHdG urinario, un biomarcador del daño oxidativo al ADN, que está altamente modificado por la suplementación con ácido fólico al revertir las lesiones de ADN inducidas por estrés especialmente en casos de hipercolesterolemia.



## BIOTINA Y PREVENCIÓN DEL DAÑO AL DNA

La biotina sirve como una coenzima de unión covalente en cinco carboxilasas humanas y también se une a las histonas H2A, H3, y H4, aunque la abundancia de las histonas biotiniladas es baja. La biotinilación de las carboxilasas y las histonas es catalizada por la sintetasa holocarboxilasa. Es importante destacar que las recomendaciones habituales de ingesta no tienen en cuenta los posibles efectos de la deficiencia de biotina en la reducción de la estabilidad del genoma por la represión de repeticiones terminales largas, lo que provoca la inestabilidad del genoma.

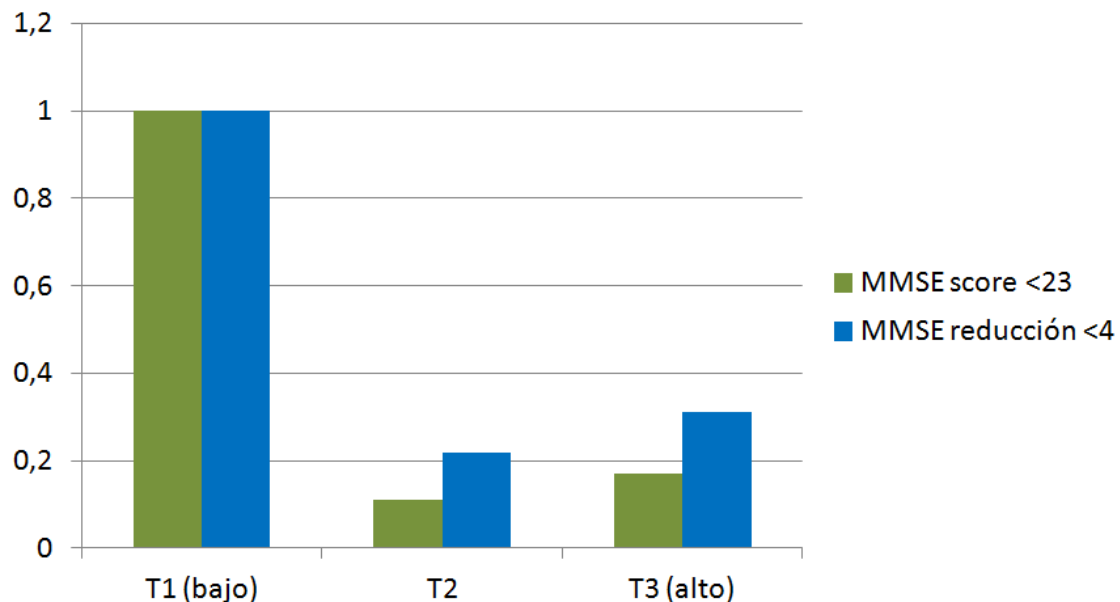
## ACCIONES SOBRE EL DECLINAR MENTAL

El deterioro cognitivo leve (declinar mental) provoca cambios cognitivos que son notados por los individuos que los experimentan u otras personas, pero no son lo suficientemente graves como para interferir con la vida diaria o la función independiente. Los expertos clasifican el deterioro cognitivo leve basándose en las habilidades de pensamiento afectadas que pueden afectar principalmente a la memoria y se conoce como "deterioro cognitivo leve amnésico" que puede comenzar a olvidar información importante que previamente habría recordado con facilidad, como citas, conversaciones o acontecimientos recientes o en base a habilidades de pensamiento distintas de la memoria incluyendo la capacidad para tomar decisiones acertadas, juzgar el tiempo, comprender la secuencia de pasos necesarios para completar una tarea compleja o a la percepción visual. Las causas de deterioro cognitivo leve no se conocen

todavía por completo aunque parece que se relacionan con la edad avanzada, antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer u otra demencia, y otras condiciones que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular.

## DOCOSAHEXAENOICO Y REDUCCION DEL DETERIORO COGNITIVO

Desde hace tiempo se piensa que el consumo de pescado y la ingesta de Omega 3 marino, particularmente DHA, desempeñan un papel protector contra la disminución cognitiva relacionada con la edad. En un estudio realizado sobre la función cognitiva a través de la evaluación mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE) y su correlación con los niveles séricos de DHA se ha demostrado como un nivel moderadamente alto de DHA en el suero podría prevenir el deterioro cognitivo en individuos de edad avanzada.



## CAFEINA E INCREMENTO DE ATENCION Y ALERTA

Las características farmacológicas de la cafeína la hacen una sustancia de fácil manejo y elevada seguridad. Su absorción, tras la administración por vía oral, es rápida y completa alcanzándose los máximos niveles en sangre a partir de los 30-45 minutos tras el consumo y la duración de su efecto en el organismo oscila entre las 3 y las 6 horas. Se distribuye en la mayoría de tejidos corporales y atraviesa la barrera hematoencefálica con mucha facilidad, lo que explica su capacidad de actuar en el Sistema Nervioso Central. Se metaboliza de forma intensa en el hígado, produciéndose en este proceso sustancias también con actividad farmacológica, como su conversión en teofilina, que prolongan la duración del efecto en el organismo. Existen importantes diferencias en el ritmo de metabolización entre individuos, entre ellas destaca la edad la cual suele enlentecerlo. Para la eliminación del organismo se utiliza principalmente la vía de excreción renal, a través de la orina.

Se halla bien acreditado que la cafeína puede tener efectos positivos en el organismo y está indicada para estados de somnolencia, astenia, fatiga o agotamiento en adultos, tanto sean éstos de tipo físico como psíquico. La cafeína presenta pocas interacciones, siendo posible su consumo junto con la mayoría de fármacos utilizados habitualmente en el tratamiento de numerosas circunstancias patológicas.

Al evaluar las pruebas y estudios presentados para la justificación científica de la declaración, EFSA concluyó que había un buen consenso sobre el papel de la cafeína tanto en el aumento de la alerta medida como velocidad de los tiempos de reacción como en la atención medida a través de tareas psicométricas.

## **MELATONINA COMO ANTIOXIDANTE CEREBRAL**

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona natural producida principalmente en la glándula pineal de mamíferos durante la fase de oscuridad. Con su carácter lipófilo e hidrófilo, la melatonina atraviesa libremente la barrera hematoencefálica y entra en todas las células. La melatonina actúa a través de receptores de membrana acoplados a proteínas G, MT1 y MT2 y a través de receptores nucleares RZR / ROR. Ambos receptores están ampliamente presentes en el sistema nervioso central y periférico, y se han asociado con la diferenciación celular y la regulación de la respuesta inmune. Además, los receptores de melatonina se expresan en la membrana de células T CD4, células T CD8 y células B. Se ha demostrado que la melatonina y sus metabolitos poseen múltiples funciones, incluyendo efectos antioxidantes, inmunomoduladores y antiinflamatorios. La melatonina influye en los sistemas defensivos antioxidantes, regula la expresión génica y estimula las actividades de varias enzimas antioxidantes, como la glutatión peroxidasa (GSH-Px), la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y los niveles de glutatión. Se ha demostrado que la melatonina tiene propiedades inmunomoduladoras implicadas en la regulación tanto de la inmunidad celular como humoral. Además, participa en la neurogénesis, la regulación de los ritmos circadianos y el sueño.

El papel importante de la melatonina como modulador del sueño está bien documentado. Se ha informado que la administración de melatonina exógena aumenta la calidad y duración del sueño, y disminuye la latencia del sueño y el número de episodios de vigilia en ancianos con insomnio, así como la mejora significativamente del funcionamiento al día siguiente.

## **ACCIONES SOBRE LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR**

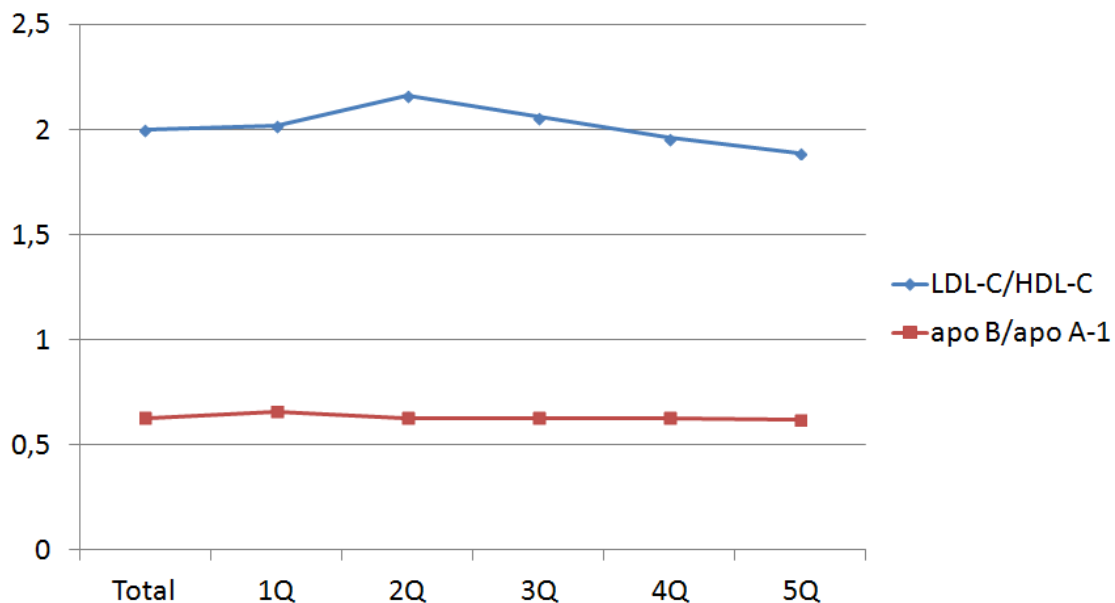
Las enfermedades cardiovasculares constituyen un conjunto de entidades que afectan al corazón y los vasos sanguíneos. Cuando afecta los vasos sanguíneos puede comprometer órganos como el cerebro (enfermedad cerebrovascular), los miembros inferiores, los riñones y el corazón. Dentro de las enfermedades cardiovasculares las de mayor ocurrencia son la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular. Existen varios factores reconocidos que aumentan el riesgo a desarrollar enfermedad cardiovascular, muchos de los cuales son modificables. Entre ellos se encuentran los niveles elevados de colesterol, triglicéridos y otras

sustancias grasas en la sangre; la presión arterial elevada; los elevados niveles de ácidos úrico en la sangre; ciertos desórdenes metabólicos, como la diabetes; la obesidad; el tabaquismo; la falta de ejercicio físico y el estrés crónico.

El desarrollo de la enfermedad cardiovascular se inicia con una disfunción endotelial caracterizada por anomalías en el tono vasomotor, en las propiedades anticoagulantes de la superficie del endotelio, inflamación y formación de placa aterosclerótica. Los mecanismos que median este proceso son múltiples. Entre ellos se encuentran todos los factores de riesgo que activan una serie de genes pro-oxidantes en la pared vascular y la generación de especies reactivas de oxígeno que promueven la liberación de factores de crecimiento, aumentan la expresión de moléculas de adhesión celular y de citoquinas inflamatorias, además de disminuir el efecto vasodilatador del óxido nítrico.

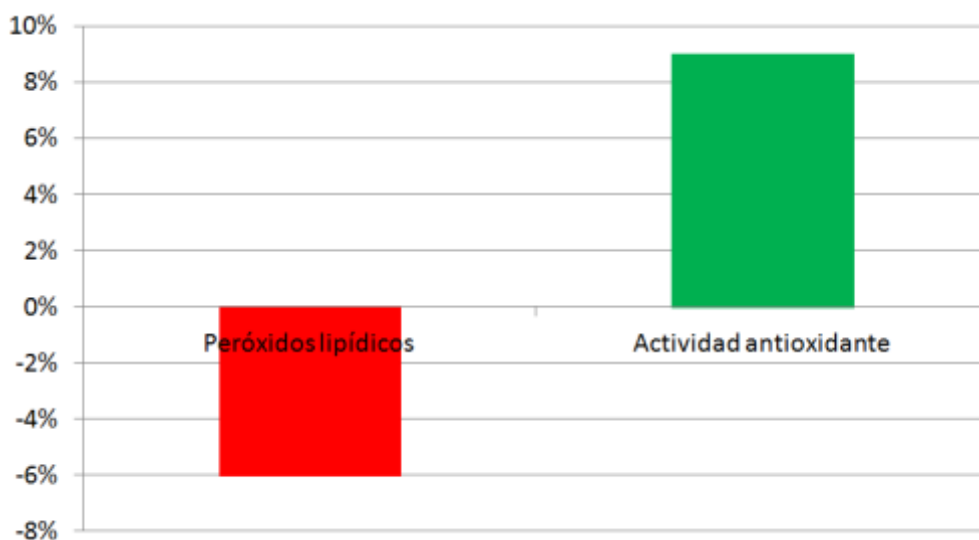
## OMEGA 3 Y REDUCCION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

En la actualidad, gran número de evidencias científicas demuestran que el consumo de ácidos grasos omega-3 produce una disminución en el riesgo cardiovascular. Se ha demostrado en varios ensayos clínicos que los suplementos de ácidos grasos omega-3 pueden reducir los eventos cardiacos, además de producir una reducción en el avance de la aterosclerosis. Un estudio sobre los efectos de los Omega 3 en la prevención del riesgo cardiovascular ha demostrado una reducción del riesgo, asociado con mejoras del metabolismo de los triglicéridos y de colesterol-HDL y sobre la inflamación sistémica especialmente para la suplementación con Eicosapentaenoico.



## EXTRACTO DE GRANADA Y REDUCCION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Las partes comestibles de la fruta de la granada (aproximadamente el 50% del peso total de la fruta) comprenden 80% de zumo y 20% de semillas. El zumo fresco contiene 85% de agua, 10% de azúcares totales y 1,5% de pectina, ácido ascórbico y flavonoides polifenólicos. Las semillas de granada son una rica fuente de fibras, pectina y azúcares. El contenido de polifenoles solubles varía dentro de los límites del 0,2-1,0%, dependiendo de la variedad, e incluye principalmente antocianinas (tales como cianidin-3-glucósido, cianidin-3,5-diglucósido y delphindin-3-glucósido), catequinas, taninos elágicos y ácidos gálico y elágico y poseen actividad antioxidante y pueden reducir la formación de prostaglandinas y leucotrienos mediante la inhibición de las ciclooxigenasas y las lipoxigenasas. Un estudio con un concentrado de granada ha evidenciado una disminución de la susceptibilidad de colesterol-LDL a la agregación y su retención y el aumento de la actividad de paraoxonasa en suero (una esterasa HDL-asociada que puede proteger contra la peroxidación lipídica) en un 20% lo que provee importantes efectos anti-aterogénicos atribuibles a sus propiedades antioxidantes. El plasma humano obtenido después de 2 semanas de consumo mostró un 6% de disminución en la susceptibilidad a la peroxidación lipídica en comparación con el plasma obtenido antes del ingreso al estudio junto a un significativo 9% de incremento del estado antioxidante total del plasma observado después de 2 semanas de consumo.



## SEMILLA DE UVA Y PRESION ARTERIAL

La semilla de uva tiene un alto contenido de proantocianidinas, que son taninos condensados, así llamados ya que provienen de la condensación de un número de unidades flavan-3-ol. Si tienen hasta 10 son conocidas como proantocianidinas oligoméricas (OPC) y si tienen más son proantocianidinas poliméricas (PPC). En la semilla de uva predominan las OPC y en particular las de tipo B, caracterizados por tener sólo un enlace entre las unidades flavanos. Es importante tener en cuenta que a mayor grado de polimerización, menor es la biodisponibilidad de las proantocianidinas porque no se absorben en el intestino. Varios ensayos clínicos han demostrado que el extracto de semilla de uva puede reducir la presión arterial y un estudio evalúa sistemáticamente el impacto y realiza un meta-análisis de ensayos

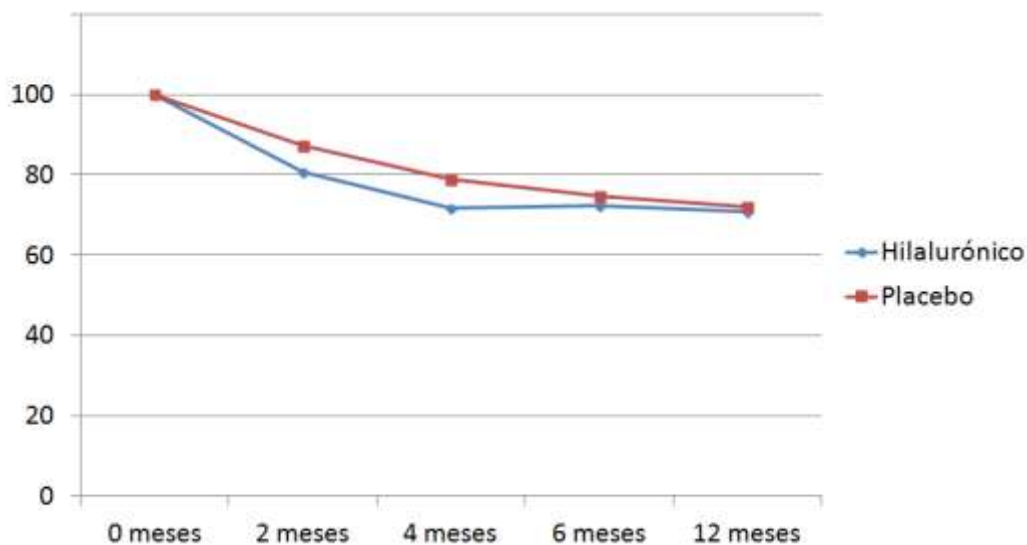
controlados aleatorios disponibles concluyendo que el extracto de semilla de uva ejerce un impacto beneficioso sobre la presión arterial.

## ACCIONES SOBRE LAS ARTICULACIONES

La osteoartritis es una patología relacionada con la edad que puede afectar cualquier articulación sinovial y caracterizada por una pérdida de cartílago que se extiende durante décadas apareciendo como síntomas primarios dolor e inflamación causantes de incapacidad en distinto grado, afectando cada vez más personas como consecuencia del envejecimiento poblacional.

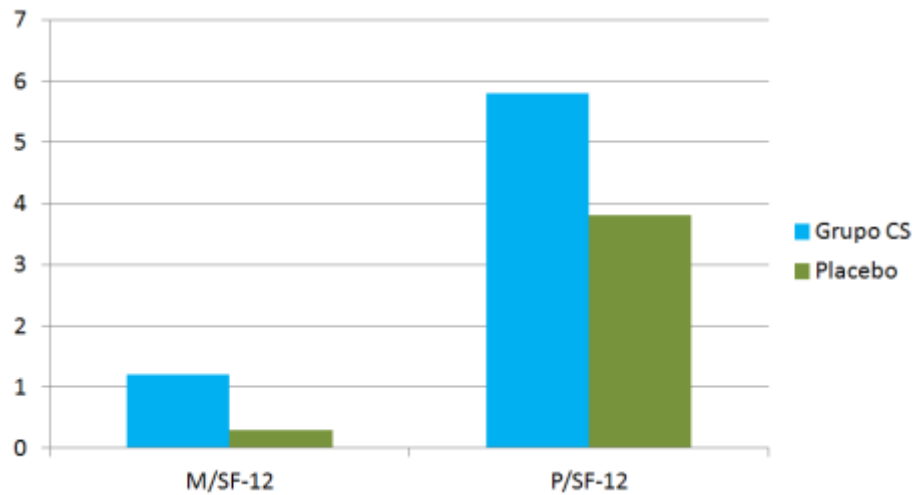
### ÁCIDO HIALURÓNICO Y MEJORA DE SINTOMAS ARTICULARES

El ácido hialurónico es un mucopolisacárido constituido por repeticiones en tándem de ácido D-glucurónico y N-acetil Glucosamina y está abundantemente presente en el líquido sinovial, habiéndose demostrado como mejora el movimiento articular reduciendo el dolor y la rigidez y mejorando la sintomatología medida por el score de JKOM.



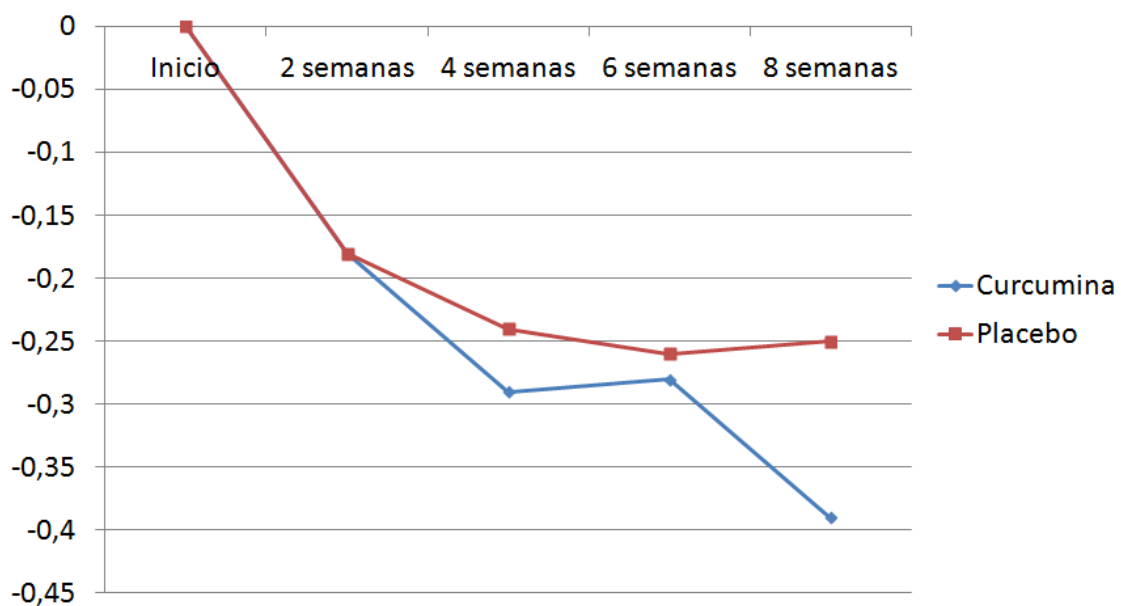
### SULFATO DE CONDROITINA Y MEJORA DE LA CALIDAD DE VIDA

El sulfato de condroitina es un glicolaminoglicano componente de la estructura que forma el cartílago articular que se une a las fibrillas de colágeno y limita el contenido de agua permitiendo que el cartílago resista tensiones de tracción durante las condiciones de carga. La administración de sulfato de condroitina tiene una actividad antiinflamatoria probablemente a través de un efecto de barrido de radicales libres e in vitro inhibe competitivamente las enzimas degradativas del cartílago y aumenta la producción in vitro de proteoglicanos y contrarresta el efecto negativo de la interleucina 1 $\beta$ . La ingesta oral de sulfato de condroitina mejora la calidad de vida de las personas con osteoartritis en comparación con placebo.



## CURCUMINA Y REDUCCION DEL DOLOR ARTICULAR

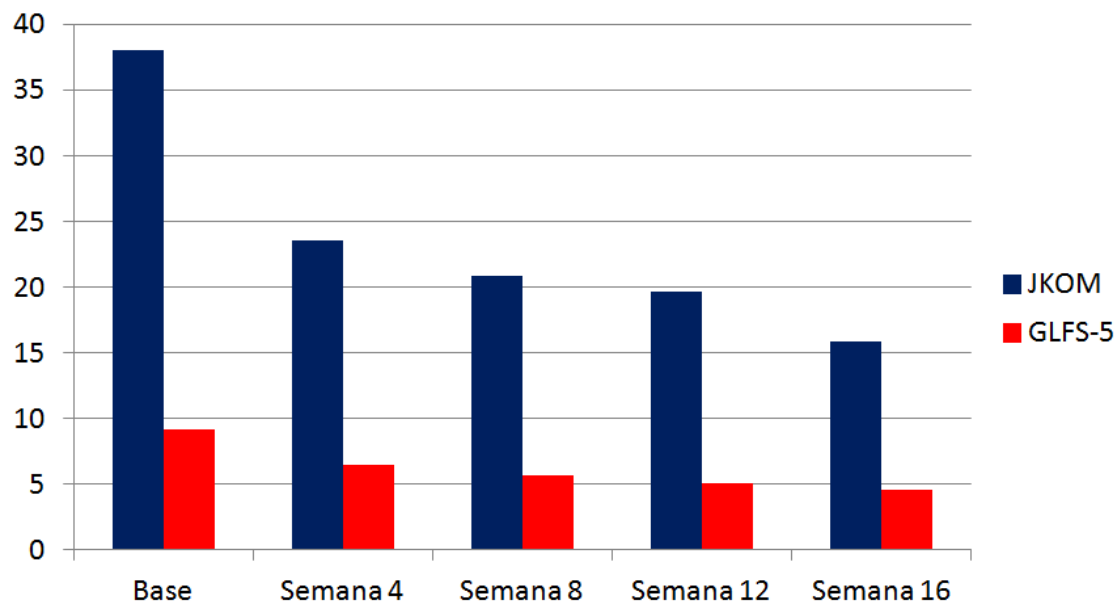
Curcumina es un polifenol extraído de la cúrcuma con funciones anti-inflamatorias y antioxidantes regulando varias vías bioquímicas y moleculares mediante la modulación de varios objetivos moleculares, incluidos los factores de transcripción, citocinas, enzimas y genes que regulan la proliferación celular o apoptosis. Algunos estudios han demostrado que las propiedades antiinflamatorias de la curcumina están relacionadas con la supresión de la síntesis de prostaglandinas a través de su efecto sobre la ciclooxigenasa (una enzima clave responsable de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas) y la inhibición de la activación de NF-kB (que es un evento clave en el proceso inflamatorio crónico). Además, se ha informado de que la curcumina puede ser un potente inhibidor de la producción de mediadores inflamatorios y catabólicos por los condrocitos. La curcumina ha demostrado, frente a placebo, como reduce el dolor articular medido por una escala visual analógica.





## GLUCOSAMINA Y MEJORA DE LA LOCOMOCION

El sulfato de glucosamina es una sustancia natural presente en el líquido que rodea las articulaciones y su administración oral contribuye al proceso de reparación tisular probablemente estimulando a las células cartilaginosa a sintetizar glucosaminoglicanos y proteoglicanos. Un estudio sobre los efectos de Glucosamina demuestran que puede aumentar la velocidad al caminar consecuencia de una mayor longitud de la zancada y el ángulo de retroceso con el pie del suelo durante los pasos, lo cual parece estar asociado principalmente con el alivio del dolor en las rodillas.



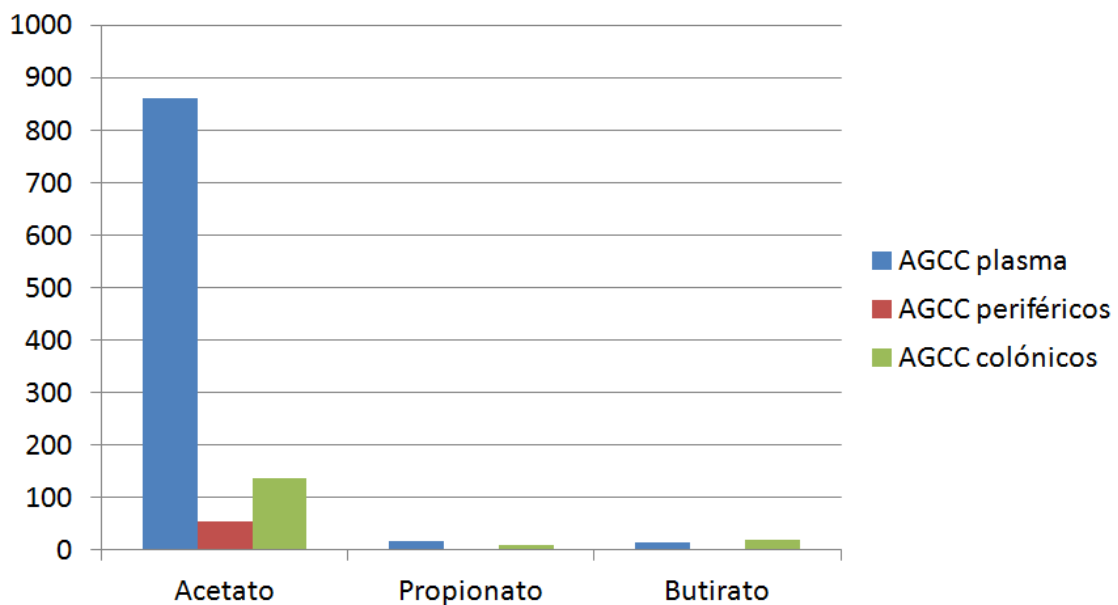
## ACCIONES SOBRE EL BIENESTAR DIGESTIVO

El tubo digestivo está formado por segmentos funcionales especializados con mecanismos de transporte específicos que permiten la transferencia de los alimentos, facilitan los procesos digestivos, aseguran la absorción de nutrientes, agua, electrolitos y gas y modulan el contenido estable intraluminal, fundamentalmente de la microbiota y los productos residuales. Si alguno de los segmentos sufre modificaciones que afecten el bienestar, los signos y síntomas (generalmente distensión abdominal o estreñimiento) pueden afectar el comportamiento alimentario, con el riesgo de comprometer el estado nutricional.

## INULINA Y MICROBIOTA INTESTINAL

La inulina pertenece a una categoría de carbohidratos conocidos como fructanos que son cadenas de polímeros vegetales superiores a 50 unidades de fructosa en los que la fructosil-fructosa constituye la mayoría de los enlaces glucosídicos. Es considerada como fibra dietética prebiótica resistente a la digestión por enzimas del intestino delgado pero fermentada por las bacterias del intestino grueso siendo sustratos para ciertos componentes de la microbiota

intestinal como Bifidobacterias y Lactobacilos estimulando ya sea el crecimiento o la actividad de estos tipos de bacterias en el colon lo que puede mejorar la composición de la flora intestinal, reduciendo además el recuento de bacterias patógenas tales como Bacteroides, Fusobacterias y Clostridios y aumentando el recuento de microorganismos positivos como Bifidobacterias que tienen una interesante capacidad para inhibir la actividad de las bacterias perjudiciales. En un estudio realizado con Inulina demostró su capacidad para aumentar los ácidos grasos de cadena corta en colon y principalmente acetato y, en grados menores, butirato y propionato.



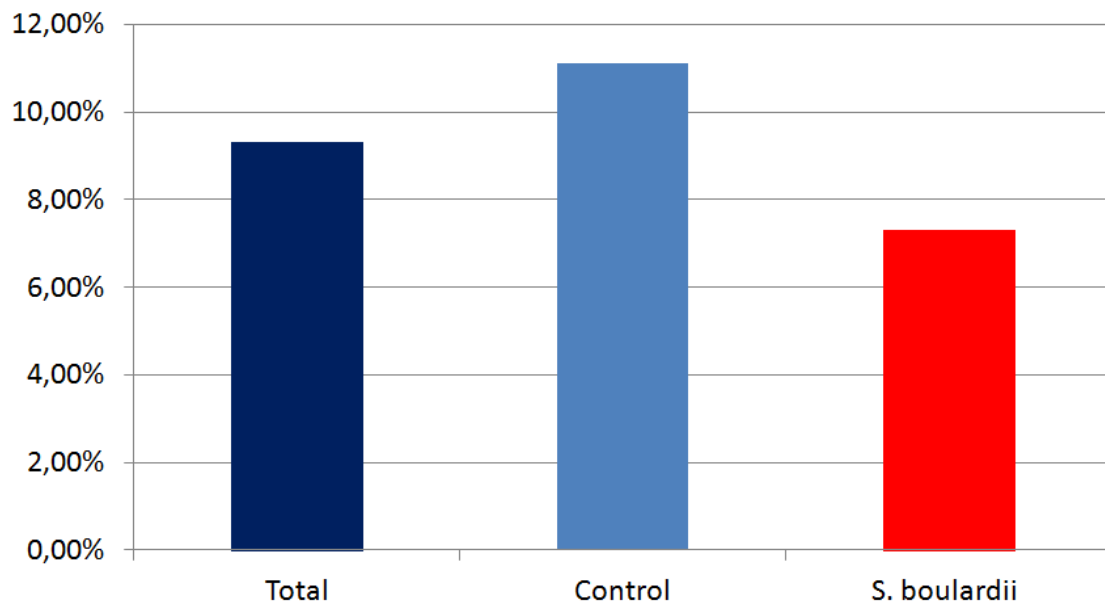
## GLUTAMINA Y FUNCION DEL ENTEROCITO

La glutamina es el aminoácido indispensable más abundante del organismo, está implicada en numerosos procesos del metabolismo intermediario, y es considerada un nutriente importante cumpliendo múltiples funciones, entre las que figuran ayudar a restaurar la pared del intestino, debido a que es el nutriente ideal para la regeneración de los enterocitos. Se considera "condicionalmente esencial" pues su deficiencia lleva a cambios estructurales de la membrana intestinal y de su permeabilidad. Un estudio demuestra su efecto sobre la inflamación intestinal in vitro e in vivo a través de la regulación positiva de un mediador proinflamatorio (IL-8) a través de la reducción de IκB.

## SACCHAROMYCES BOULARDII Y EFECTO PROBIOTICO

El efecto antidiarreico de *S. boulardii* liofilizado ha sido investigado en varias formas de diarrea y la eficacia clínica de esta levadura ha sido claramente demostrada tanto para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos como para el tratamiento de la enfermedad recurrente por *C. difficile* siendo su superioridad frente a otras bacterias probióticas debida a la resistencia natural de la levadura a los antibióticos antibacterianos lo que deja intacta su viabilidad y efecto probiótico. Sus beneficios sobre la gastroenteritis aguda y sobre la diarrea

del viajero se están acumulando al igual que la demostración de sus mecanismos adicionales como liberación in vivo de sustancias que inhiben ciertas toxinas bacterianas y/o sus efectos patógenos; efectos tróficos; actividad antisecretoria; efectos inmuno-estimulantes en la mucosa y propiedades antiinflamatorias. Un estudio ha podido demostrar como el probiótico *Saccharomyces boulardii* es capaz de prevenir la diarrea asociada a antibióticos y particularmente a los más utilizados como son los beta-lactámicos y, particularmente, la amoxicilina.



## ACCIONES SOBRE EL BIENESTAR PROSTATICO

La hiperplasia prostática benigna se caracteriza por un agrandamiento de la glándula prostática sin que se conozca la causa real aunque los factores ligados al envejecimiento y a los cambios en las células de los testículos pueden intervenir en el crecimiento de la glándula. La probabilidad de presentar agrandamiento de la próstata aumenta con la edad y la hiperplasia prostática benigna es tan común que se ha dicho que todos los hombres tendrán agrandamiento de próstata si viven lo suficiente y menos de la mitad de los hombres tienen síntomas de la enfermedad que pueden incluir goteo al final de la micción, incapacidad para orinar (retención urinaria), vaciado incompleto de la vejiga, incontinencia, necesidad de orinar dos o más veces por noche, micción dolorosa u orina con sangre, dificultad o demora para comenzar a orinar, hacer fuerza al orinar, urgencia urinaria fuerte y repentina, chorro de orina débil, ....

## SERENOA REPENS Y PROSTATA

*Serenoa repens* es un extracto derivado de la baya de la palmera enana americana que se ha utilizado desde hace tiempo en la hiperplasia prostática benigna. Se han atribuido múltiples mecanismos de acción a este extracto, incluyendo la acción antiandrogénica, un efecto

antiinflamatorio o antiedematoso, la modulación de la señal de prolactina y un efecto antiproliferativo ejercido a través de la inhibición de factores de crecimiento. Respecto a la eficacia, las directrices de la Asociación Europea de Urología establecen que los extractos de *Serenoa repens* reducen significativamente la nocturia en comparación con el placebo. La mayoría de los ensayos publicados sobre *Serenoa repens* demostraron una mejora significativa del estado urinario y un perfil de seguridad favorable. Además, algunos autores lo han acreditado con una mejora significativa en la función eréctil. Los resultados de la fitoterapia con extractos de *Serenoa repens* son muy prometedores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Adamczyk-Sowa M, Pierzchala K, Sowa P, Mucha S, Sadowska-Bartosz I, Adamczyk J, Hartel M. Melatonin acts as antioxidant and improves sleep in MS patients. *Neurochem Res.* 2014 Aug;39(8):1585-93.

Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, Hayek T, Presser D, Fuhrman B. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr.* 2000 May;71(5):1062-76.

Berni Canani R, Cucchiara S, Cuomo R, Pace F, Papale F. *Saccharomyces boulardii*: a summary of the evidence for gastroenterology clinical practice in adults and children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Jul;15(7):809-22.

Boets E, Deroover L, Houben E, Vermeulen K, Gomand SV, Delcour JA, Verbeke K. Quantification of in Vivo Colonic Short Chain Fatty Acid Production from Inulin. *Nutrients.* 2015 Oct 28;7(11):8916-29.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to caffeine and increased fat oxidation leading to a reduction in body fat mass (ID 735, 1484), increased energy expenditure leading to a reduction in body weight (ID 1487), increased alertness (ID 736, 1101, 1187, 1485, 1491, 2063, 2103) and increased attention (ID 736, 1485, 1491, 2375) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011; 9(4):2054. [29 pp.].

Geavlete P, Multescu R, Geavlete B. *Serenoa repens* extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol.* 2011 Aug;3(4):193-8.

Guo X, Cui H, Zhang H, Guan X, Zhang Z, Jia C, Wu J, Yang H, Qiu W, Zhang C, Yang Z, Chen Z, Mao G. Protective Effect of Folic Acid on Oxidative DNA Damage: A Randomized, Double-Blind, and Placebo Controlled Clinical Trial. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(45):e1872.

Kanzaki N, Otsuka Y, Izumo T, Shibata H, Nagao H, Ogawara K, Yamada H, Miyazaki S, Nakamura Y. Glucosamine-containing supplement improves locomotor functions in subjects with knee pain - a pilot study of gait analysis. *Clin Interv Aging.* 2016 Jun 20;11:835-41.

Lee BJ, Lin YC, Huang YC, Ko YW, Hsia S, Lin PT. The relationship between coenzyme Q10, oxidative stress, and antioxidant enzymes activities and coronary artery disease. *Scientific World Journal*. 2012;2012:792756.

Liboni KC, Li N, Scumpia PO, Neu J. Glutamine modulates LPS-induced IL-8 production through I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B in human fetal and adult intestinal epithelium. *J Nutr*. 2005 Feb;135(2):245-51.

Mazières B, Hucher M, Zaïm M, Garnero P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2007 May;66(5):639-45.

Meek CL, Lewis HB, Vergese B, Park A, Reimann F, Gribble F. The effect of encapsulated glutamine on gut peptide secretion in human volunteers. *Peptides*. 2016 Mar;77:38-46.

Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, Tamura C, Imaizumi A, Nishihira J, Nakamura T. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *J Orthop Sci*. 2014 Nov;19(6):933-9.

Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H. Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Apr;68(4):503-9.

Sawada T, Tsubata H, Hashimoto N, Takabe M, Miyata T, Aoki K, Yamashita S, Oishi S, Osue T, Yokoi K, Tsukishiro Y, Onishi T, Shimane A, Taniguchi Y, Yasaka Y, Ohara T, Kawai H, Yokoyama M. Effects of 6-month eicosapentaenoic acid treatment on postprandial hyperglycemia, hyperlipidemia, insulin secretion ability, and concomitant endothelial dysfunction among newly-diagnosed impaired glucose metabolism patients with coronary artery disease. An open label, single blinded, prospective randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Aug 26;15(1):121.

Tani S, Takahashi A, Nagao K, Hirayama A. Association of Fish Consumption-Derived Ratio of Serum n-3 to n-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Risk With the Prevalence of Coronary Artery Disease. *Int Heart J*. 2015 May 13;56(3):260-8.

Tashiro T, Seino S, Sato T, Matsuoka R, Masuda Y, Fukui N. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *Scientific World Journal*. 2012;2012:167928.

Wierzejska R. Caffeine--common ingredient in a diet and its influence on human health. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2012;63(2):141-7.

Willetts KE, Clements MS, Champion S, Ehsman S, Eden JA. *Serenoa repens* extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int*. 2003 Aug;92(3):267-70.



Zempleni J, Teixeira DC, Kuroishi T, Cordonier EL, Baier S. Biotin requirements for DNA damage prevention. *Mutat Res.* 2012 May 1;733(1-2):58-60.

Zhang H, Liu S, Li L, Liu S, Liu S, Mi J, Tian G. The impact of grape seed extract treatment on blood pressure changes: A meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016 Aug;95(33):e4247.