



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Ciències

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# Potencial efecte ergogènic de la quercetina: un enfocament nutrigenètic

Lorena Romo Bosch

**Grau de Biologia**

Any acadèmic 2018-19

Treball tutelat per Josep Mercader Barceló  
Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut.

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball:  
Quercetina, Ergogènic, Nutrigenètica ...



## ÍNDIX

Resum	4
Abstract	5
1. Introducció	6
1.1 Què són els elements ergogènics?	6
1.2 Nutrigenètica	8
2. Característiques estructurals de la quercetina	10
3. Ingesta, biodisponibilitat i metabolisme de la quercetina	12
4. Objectius	14
5. Materials i mètodes	14
6. Estudis en humans sobre l'efecte ergogènic de la quercetina	15
7. Identificació de les bases moleculars subjacents als efectes de la quercetina relacionats amb l'exercici	19
7.1. Paper de PGC-1 $\alpha$ en relació a l'exercici	21
8. Polimorfismes potencialment relacionats amb l'efecte ergogènic de la quercetina	23
Conclusions	25
Referències bibliogràfiques	26

## Resum

En l'àmbit de la nutrició esportiva ha crescut l'interès per l'ús de la quercetina com a ajuda ergogènica. Actualment està catalogada per el CSI (*Canadian Sport Institute*) Pacific dins el grup B en el Sistema de Classificació de Grups de Suplements ABCD de l'Institut Australià de l'Esport. L'objectiu d'aquest treball és actualitzar el nivell d'evidència científica que existeix sobre el potencial efecte ergogènic de la quercetina, identificar les bases moleculars responsables d'aquest efecte, i proposar variants gèniques que puguin influir en el potencial ergogènic.

Per a poder dur a terme la recerca, s'ha realitzat una revisió sistemàtica d'articles científics consultant les bases de dades PubMed-NCBI, BioMed Central i Scientific Research; i manualment a través d'internet en revistes i organismes públics i llibres.

En aquest treball s'han analitzat dotze estudis en humans que avaluen l'efecte ergogènic de la quercetina, la majoria dels quals mostra algun resultat positiu en relació a l'efecte antioxidant i rendiment esportiu en general, no obstant alguns resultats són poc consistents, i altres no mostren associacions significatives amb el rendiment esportiu. Alguns estudis mostren fins i tot resultats contradictoris. Estudis en animals sotmesos a condicions d'exercici han permès identificar les proteïnes PGC-1 $\alpha$ , SIRT1, SOD, MCP1, IL-6 i TNF-  $\alpha$ , com a molècules amb un paper clau en l'acció antioxidant i antiinflamatòria i en la biogènesi mitocondrial, que exerceix la quercetina. La divergència en els resultats observada en els estudis en humans podria ser explicada per la variabilitat genètica entre individus, ja que polimorfismes localitzats en aquests gens clau podrien modular els seus efectes sobre l'exercici. El polimorfisme Gly482Ser està localitzat al gen Pgc-1 $\alpha$  i està associat al rendiment esportiu, de manera que el rendiment esportiu no està tan afavorit en els portadors de l'al·lel A i, a més, mostren un menor augment induït per l'entrenament en el contingut de fibres oxidatives de contracció lenta en comparació amb els portadors del genotip GG.

Tenint en compte aquesta variabilitat, el coneixement d'aquest polimorfisme podria influir en l'efecte ergogènic de la quercetina. Per això, seria interessant augmentar les investigacions enfocades a la nutrigenètica, per així poder individualitzar els protocols de suplementació amb quercetina per tal d'optimitzar l'efecte ergogènic d'aquest flavonol.

**\*Paraules clau:** Quercetina, Exercici; Ergogènic; Polimorfisme, Nutrigenètica, Biogènesi mitocondrial

## Abstract

At the sphere of the sport nutrition, the interest for the use of quercetin as a ergogenic aid has grown. At present, quercetin is catalogued, by the CSI (Canadian Sport Institute) Pacific, in the group B at the System of Classification of Groups of Supplements ABCD of the Aussie Institute of the Sport.

The aim of this research is to update the level of scientific evidence that exists on the potential ergogenic effect of quercetin, identify the molecular bases responsible for such effect, and propose genetic variants that could influence the ergogenic potential.

To be able to carry out the research, a systematic review of scientific has been performed, consulting articles from databases such as PubMed-NCBI, BioMed Central and Scientific Research; and manually through Internet at magazines, public organisms and books.

In this work, twelve human trials that assess the ergogenic effect of quercetin have been analysed, most of which find at least some positive result in relation with the antioxidant effect and sportperformance in general. However some results are little consistent, and others do not show significant associations with sport performance. Several trials show even contradictory results. Trials using animals subjected to exercise conditions have allowed to identify the proteins PGC-1 $\alpha$ , SIRT1, SOD, MCP1, IL-6 and TNF- $\alpha$ , as molecular candidates with a key role in quercetin mechanisms, including its antioxidant and antiinflammatory actions as well as in the enhancement of mitochondrial biogenesis. The divergence in the results observed in the human trials could be explained, at least in part, by the genetic variability among individuals, since polymorphisms located at the key genes could modulate the effects on exercise. The Gly482Ser polymorphism is located at the Pgc-1 $\alpha$  gene and has been associated with sport performance, so that the A allele is not favoured for sport performance and, moreover, A allele carriers show a lower training-induced increase in the content of oxidative fibers of slow contraction in comparison with the carriers of GG genotype.

Taking into account this variability, the knowledge of this polymorphism could influence the ergogenic effect of quercetin. Therefore, it would be interesting to increase the research focused on nutrigenetics, in order to individualize protocols of quercetin supplementation to optimize the ergogenic effect of this flavonol

**\*Keywords:** Quercetin, Exercise; Ergogenic; Polymorphism, Nutrigenetics, Mitochondrial biogenesis

## 1. Introducció

### 1.1 Què són els elements ergogènics?

Actualment s'observa un increment del nivell d'exigència de les persones que realitzen activitat física intensa. Els entrenaments s'individualitzen segons les característiques de l'esportista, amb el que la seva tècnica s'optimitza. (Brouns, 2009) L'atenció i la cura de detalls com l'edat, el sexe, la genètica, els hàbits d'alimentació i descans, el tipus d'entrenament, etc. poden representar la diferència fonamental per a aconseguir l'objectiu prioritari d'un esportista que competeix: millorar la marca, ampliar l'avantatge amb el contrincant i guanyar (Antuñano et al., 2011). La nutrició d'un esportista que tengui en compte el seu perfil genètic podria ser determinant alhora d'aconseguir incrementar el rendiment.

Atès que s'ha intensificat el control dels esteroides anabòlics i altres substàncies que milloren el rendiment de manera il·legal, s'han presentat una gran varietat de suplementes que permeten millorar el rendiment esportiu de forma legal, efectiva i sense riscos per a la salut. Aquests tipus de substàncies són anomenades suplementes ergogènics.

La paraula "ergogenia" prové del grec "ergos", que significa treball i "genan" que és generar. Es considera com a "ajuda ergogènica" qualsevol maniobra o mètode (nutricional, físic, mecànic, psicològic o farmacològic) realitzat amb la finalitat d'augmentar la capacitat per a exercir un treball físic i millorar el rendiment.

En aquest context, a més d'una bona alimentació, que és bàsica per a adaptar-se i rendir més en els entrenaments, els suplementes dietètics com a ajudes ergogèniques nutricionals, destinats als esportistes estan cobrant cada vegada major protagonisme. Són molts els que hi ha en el mercat, i a més, el seu nombre creix de forma vertiginosa.

La majoria de les persones que prenen aquest tipus de productes dietètics busquen augmentar el seu rendiment esportiu. El problema és que si consumeixen un producte inadequat, a dosis inadequades o d'origen dubtós, no només no millora el seu treball físic, sinó que aquest producte pot ser perillós i tenir conseqüències negatives, com la disminució del rendiment o l'alteració de la funció d'algun òrgan o sistema. A més, els aliments dietètics moltes vegades no són analitzats i avaluats per les agències o l'organisme responsable, i en nombroses ocasions no apareixen tots els ingredients en la seva etiqueta, les dosis de presentació no són les correctes o, fins i tot, poden estar contaminats.

Per això és necessària l'existència de reglaments que regulin i harmonitzin els perfils nutricionals i l'etiquetatge dels productes dietètics destinats a les persones que realitzen un gran esforç muscular. El CSI (*Canadian Sport Institute*) Pacific va implementar el Sistema de Classificació de Grups de Suplementes ABCD de l'Institut Australià de l'Esport (AIS) que classifica els suplementes en quatre grups basats en l'evidència científica (veure taula 1) derivada d'estudis científics en humans en condicions d'exercici. Aquesta classificació té com a objectiu determinar si un suplement és segur i efectiu per a millorar el rendiment esportiu.

**Taula 1.** Classificació de Grups de Suplements ABCD de l'Institut Australià de l'Esport (AIS)

Grup A	Grup B	Grup C	Grup D
Pot contribuir a optimitzar el rendiment individual quan s'usa d'acord amb un protocol específic i ser utilitzat com a suport d'un programa de nutrició.	Pot usar-se com a suport a un programa de nutrició per a determinats esports dins el context de recerca/ investigació de protocols de suplements específics.  En general, requereix més investigacions per confirmar els seus efectes o beneficia el rendiment tan sols en situacions esportives específiques.	Prohibit per a l'ús de l'atleta.  No existeix una evidència significativa d'efectes beneficiosos i, en alguns casos, es demostra que pot perjudicar el rendiment esportiu.	Prohibit i possible risc de contaminació.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suc de remolatxa (nitrat)</li> <li>• Beta alanina</li> <li>• Cafeïna</li> <li>• Creatina</li> <li>• Bicarbonat de sodi / Citrat de sodi</li> <li>• Proteïna de sèrum de llet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioxidants (<b>Quercetina</b>, vitamines C i E, etc.)</li> <li>• Aminoàcids de cadena ramificada</li> <li>• Glutamina</li> <li>• Àcid Beta-Hidroxi Beta-Metilbutíric (HMB)</li> <li>• L-Carnitina</li> <li>• Leucina</li> <li>• Vitamines i minerals on se sospita insuficiència.</li> </ul>	Tots els suplements que no figuren en el Grup A o en el Grup B.	

Aquest treball es centra en un compost bioactiu catalogat, avui en dia, dins del grup B segons la classificació exposada anteriorment. La qual es troba a l'espera de noves investigacions que puguin verificar el seu potencial ergogènic: es tracta de la quercetina.

En els darrers anys ha crescut l'interès per l'ús de la quercetina com a ajuda ergogènica, pel fet que se li atribueixen, entre altres, propietats antioxidants (de Sousa et al., 2017), antiinflamatòries i augment de la biogènesi mitocondrial. Concretament, el seu paper en l'augment en la biogènesi mitocondrial i en la capacitat aeròbica és de particular interès per als atletes de resistència.

## 1.2 Nutrigenètica

Per motius evolutius, els éssers humans difereixen en el seu ADN. La variació genètica tal vegada més comú són els polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*). Els SNPs poden influir en la forma en què els individus absorbeixen i processen els nutrients, així com en els efectes biològics que un nutrient pugui tenir.

Per tant, les estratègies dietètiques, inclosa la ingesta de suplementes, es podrien veure influenciades per la presència de determinats SNPs en un individu, condicionant així el seu rendiment físic. La nutrició personalitzada en les poblacions atlètiques té com a objectiu optimitzar la salut, la composició corporal i el rendiment de l'exercici. Tenir en compte el perfil genètic d'un individu suposaria un grau més de personalització i podria maximitzar el rendiment esportiu.

La ciència que s'encarrega de conèixer la influència de les variacions genètiques en la resposta de l'organisme als nutrients és la nutrigenètica. Per altra banda, la nutrigenòmica consisteix en l'estudi de la influència dels nutrients sobre l'expressió de gens. (Marti et al., 2005)

Gràcies a la nutrigenètica, els dietistes i nutricionistes esportius podrien utilitzar la informació genètica i les tecnologies de proves genètiques per a examinar el paper de les diferències genètiques individuals en la resposta d'un atleta als nutrients i altres components dels aliments. Encara que hi ha hagut pocs assajos controlats aleatoris que examinin els efectes de les variacions genètiques en el rendiment en resposta a una ajuda ergogènica, hi ha una base creixent de recerques que vinculen les interaccions entre gens i dietes en biomarcadors de l'estat nutricional, que afecten l'exercici i el rendiment esportiu. (Guest et al., 2019)

En aquest sentit, la cafeïna és un exemple de suplement ergogènic, catalogat dins en grup A, que d'acord a uns pocs estudis, el seu efecte ergogènic es veu condicionat per la variabilitat genètica entre individus. (Fulton et al., 2018)

La cafeïna o els productes amb cafeïna s'usen comunament com a ajudes ergogèniques en els esports a causa de la seva eficàcia per a augmentar el rendiment físic. (James, 1991) No obstant això, algunes recerques han demostrat que no totes les persones experimenten un millor rendiment físic després d'ingerir dosis moderades de cafeïna el que suggereix que aquest estimulants podria no ser ergogènic per a tots els atletes. La hipòtesi de recerca més provada per a aquest tema ha estat la que relaciona les diferències interindividuais en l'activitat ergogènica de la cafeïna, concretament els polimorfismes genètics del citocrom P450, els enzims hepàtics responsables del metabolisme de la cafeïna. (Donato, 2000)

CYP1A2 és l'enzim metabolitzador de fàrmacs amb major rellevància per al metabolisme de la cafeïna perquè la catabolitzava en paraxantina i dimetilxantina. Un SNP en el gen CYP1A2 (-163C>A; rs762551) (Rahimi, 2018) confereix una capacitat més ràpida per a metabolitzar la cafeïna en els homozigots AA. (Algrain et al., 2017) D'acord amb aquesta noció, els homozigots AA podrien catabolitzar la cafeïna en paraxantina més ràpid que els individus portadors dels genotips CA i CC, la qual cosa podria produir un major aclariment d'aquesta substància en la sang i reduir els efectes ergogènics de la cafeïna en aquests individus (Coso et al., 2018). Així, en un estudi es mostra que la ingesta de cafeïna millora el temps de realització d'una carrera de ciclisme de 3 km en els portadors de l'al·lel C més que en els portadors del genotip AA. Si bé, al contrari, altres estudis mostren que la cafeïna produeix una millora del rendiment en proves de resistència de llarga durada (30-40 km) només en els portadors del genotip AA (Southward K, 2018). Aquests resultats suggereixen que aquest genotip pot influir en l'efecte ergogènic de la cafeïna i, a més, que aquest efecte nutrigenètic depèn del tipus de prova física. A més del polimorfisme rs762551, s'han descrit altres polimorfismes que influeixen en el metabolisme de la cafeïna; com són en el receptor d'adenosina A2A (ADORA2A), i les variants genètiques 1976 C>T i 34 C>T d'AMP deaminasa (AMPD). El polimorfisme ADORA2A (C>T) ha estat associat amb la sensibilitat a la cafeïna, el seu consum, i amb l'efecte ergogènic, de manera que només les dones portadores del genotip TT, i no pas les portadores de l'al·lel C, milloren el rendiment d'una carrera de ciclisme després d'haver ingerit cafeïna.



El coneixement de que la variabilitat genètica influeix en els efectes ergogènics d'un compost bioactiu com la cafeïna, serveix de precedent per obrir noves línies de recerca sobre l'estudi de la influència de les variants genètiques sobre el potencial ergogènic d'altres components de la dieta o suplementos. Per això, en aquest treball, ens centrarem en el potencial efecte ergogènic de la quercetina des del punt de vista nutrigenètic.

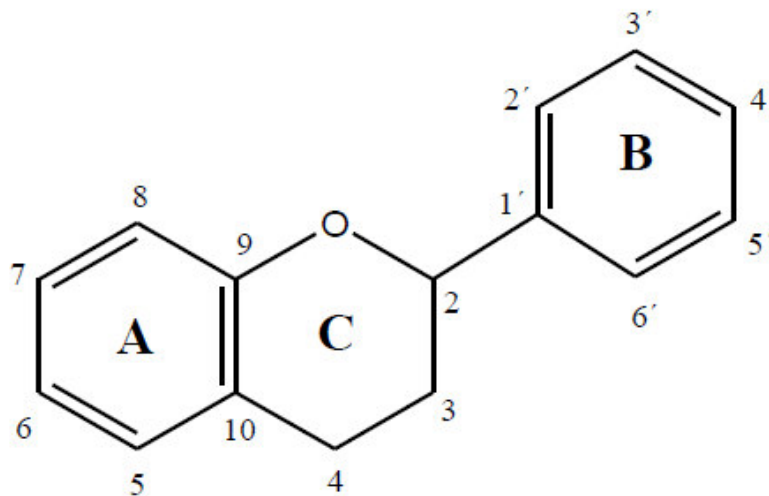
## 2. Característiques estructurals de la quercetina

La quercetina (fórmula molecular: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>) és un flavonol descobert per J. Rigaud l'any 1854. Es troba àmpliament distribuït en plantes i es considera un antioxidant, igual que molts altres compostos heterocíclics fenòlics (PubChem, 2019).

Els flavonols són un tipus de flavonoide dintre del grup dels polifenols. Els polifenols són fitoquímics, és a dir, compostos que abunden en els aliments vegetals naturals amb propietats antioxidants. Aquests exerceixen un paper important per a mantenir la salut i el benestar. (Kressler, 2011) Els antioxidants ajuden a protegir les cèl·lules del cos de l'acció dels radicals lliures, per la qual cosa controlen la rapidesa amb la qual envellim (Del Rio et al., 2013). Aquestes propietats, entre altres, podrien explicar la millora del rendiment esportiu, el que explica el creixent interès en l'ús de quercetina com a suplement entre els atletes.

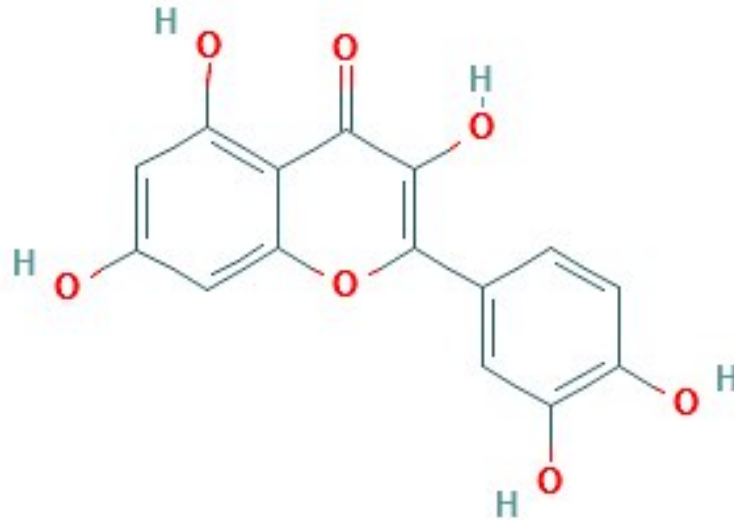
Els flavonoides provenen del metabolisme secundari de les plantes i químicament són composts que tenen almenys un anell aromàtic al qual estan units un o més grups hidroxil. Solen presentar almenys tres hidroxils fenòlics (veure figura 1) i es troben generalment combinats amb sucres en forma de glicòsids, encara que també es presenten amb relativa freqüència com aglicones lliures.

La diversitat i els múltiples mecanismes d'acció dels flavonoides, juntament amb els nombrosos mètodes d'iniciació, detecció i mesurament de processos oxidatius *in vitro* i *in vivo*, ofereixen explicacions plausibles de les discrepàncies existents en les relacions estructura-activitat. Malgrat algunes línies d'evidència inconsistents, diverses relacions estructura-activitat estan ben establertes *in vitro*. (Nutr et al., 2002)



**Figura 1.** Estructura bàsica d'un flavonoide. Extret de “Estructura bàsica de flavonoides y sistema de numeración” des de [https://www.researchgate.net/figure/Figura-4-Estructura-basica-de-flavonoides-y-sistema-de-numeracion-Benitez-2006-Esta\\_fig3\\_303960971](https://www.researchgate.net/figure/Figura-4-Estructura-basica-de-flavonoides-y-sistema-de-numeracion-Benitez-2006-Esta_fig3_303960971)

Concretament, la quercetina és un flavonoide tricíclic polihidroxilat, que en la naturalesa es troba glicosilat formant part de la rutina (quercetin-3-rutinòsid), de la isoquercetina (quercetin-3-O-glucòsid) o formant part d'altres glicòsids, sent l'aglicona de tots ells



**Figura 2.** Molècula de quercetina. PubChem CID: 5280343. Extret de “Quercetin” des de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin>.

Presenta una estructura molecular formada per enllaços dobles i senzills, i cinc grups funcionals adherits a la molècula (alcohols, fenols, cetones, èters i alquens). La seva estructura química (veure figura 2) és ideal per a segrestar radicals lliures a causa de la presència d'anells aromàtics i de grups donadors d'electrons, la qual cosa li aporta activitat antioxidant pel fet que en formar-se el radical per pèrdua d'electrons, la molècula resultant presenta una alta estabilitat. No obstant això, la presència de glicosilacions en la molècula disminueix les propietats antioxidants d'aquests compostos, i per tant el seu major potencial s'observa en forma d'aglicona.

Quan la molècula reacciona, d'entre aquests grups funcionals, tan sols es veu afectat el grup d'alcohols a causa de la seva densitat electrònica, que el fa més susceptible a les reaccions, mentre que els altres grups funcionals es mantenen intactes per la seva estabilitat i poca càrrega electrònica.

Les reaccions més comunes que es donen quan s'utilitza la quercetina com a reactiu són l'addició heterolítica i la substitució nucleofílica SN1 dels alcohols.

### 3. Ingesta, biodisponibilitat i metabolisme de la quercetina

La quercetina es troba present en la dieta de la majoria de les persones i és considerat el flavonoide més abundant i més habitual en la dieta humana. Trobem altes concentracions de quercetina en aliments com les tàperes, les cebes o la xocolata (veure taula 2). Tot i això, un alt consum de polifenols en la dieta no garanteix una major biodisponibilitat d'aquests compostos. Com a biodisponibilitat s'entén la capacitat d'un compost per arribar a la seva diana o lloc d'acció.

**Taula 2.** Taula d'aliments rics en quercetina. Quantitat de quercetina en els aliments per 100g/ml. Extret de "Tabla de alimentos ricos en quercetina" des de <https://www.botanical-online.com/alimentos/quercetina-tabla-alimentos-ricos>

Quantitat de quercetina dels aliments en mg per 100g/ml	
Aliment	Contingut
Tàperes	145 mg
Baies de saüc	60 mg
Orenga mexicana seca	42 mg
Clau d'olor	28,40 mg
Xocolata negra	25 mg
Escalunyes	2 mg
Ceba morada	55,78 mg
Nabius blaus	1,27 mg
Vi negre	3,16 mg
Suc de taronja	2,3 mg
Suc de raïm	1,21 mg
Ceba groga	11,17 mg
Poma	7 mg
Farina de blat negre	11,17 mg
Gerds	0,09 mg
Te verd embotellat	0,09 mg
Tomàquet	0,02 mg

Una gran quantitat d'estudis han investigat els efectes antioxidants de la quercetina *in vitro*, els quals han quedat demostrats. (Wang et al., 2018) No obstant això, són menors els estudis que han pogut verificar els seus efectes *in vivo*. Les diferències entre els efectes *in vivo* i *in vitro* de la quercetina poden ser causats pel procés de digestió, absorció i efectes del metabolisme. Un dels factors més influents en la biodisponibilitat dels polifenols és la seva estructura química.

En els aliments, la quercetina està present en les formes glicosilades, sovint juntament amb la glucosa tot i que altres sucres també poden estar involucrats. Per tant, per a ser absorbits han de ser prèviament transformats per l'organisme. En la forma glicosilada, el sucre unit a la quercetina fa que la molècula sigui més hidrofílica i que tingui més pes molecular. Per tant, requereix transport actiu a l'interior de les cèl·lules epitelials a través del transportador de glucosa sodi dependent 1 (SGLT1, *sodium/glucose cotransporter membre 1*) localitzat en la paret de l'intestí prim. (Wolffram, 2002)

La fracció absorbida i biotransformada (aglicones) a l'enteròcit, experimenta un metabolisme en fase I que consisteix en la desglicosilació, i posteriorment és transportada al fetge per circulació sistèmica on pateix metabolisme en fase II, que consisteix en reaccions anabòliques (metilació, glucuronidació i sulfatació) que impliquen la conjugació d'una molècula endògena a un compost. Els enzims implicats en aquesta fase del metabolisme són: **UDP- glucotransferases** (conjugació amb àcid glucurònic), **Sulfotransferases** (conjugació amb sulfat), **Catecol-O-metil-transferases** (transferència d'un grup metil) i **Glutatió-S-transferases** (conjugació amb glutatió). Un cop metabolitzada, la quercetina s'uneix a l'albumina i és transportada cap a diferents òrgans.

Cal dir que part de la quercetina que prové de la dieta no és absorbida a l'intestí prim, i arriba a l'intestí gros. En aquest punt els compostos són sotmesos a l'acció de la microflora colònica. Els bacteris presents a l'intestí són capaços de dur a terme processos de desglicosilació i de degradació de compostos fenòlics a productes més simples, que podrien ser eventualment absorbits en l'intestí gruixut i jugar també un paper important en l'activitat biològica dels flavonoides de la dieta. (Kaeko et al., 2018)

Una vegada en els teixits, la quercetina modula l'activitat d'una gran varietat d'enzims i receptors cel·lulars, que expliquen la gran diversitat d'efectes que té la quercetina així com el seu paper beneficiós en nombroses patologies cròniques, com el càncer, la diabetis, la hipertensió (Edwards et al., 2007) o malalties neurodegeneratives.

Respecte al potencial antioxidant, un altre mecanisme de la quercetina, a part de l'explicat a l'apartat anterior, és la modulació de l'activitat d'alguns enzims antioxidants, a més, també pot actuar indirectament com a antioxidant modulant l'activitat de les reductases fèrriques. Més recentment, s'ha demostrat que les molècules que tenen una estructura de polifenol, com per exemple el resveratrol, els tanins, i les lignines activen la biogènesi mitocondrial, tal com ho fa la quercetina. Tant la modulació de l'activitat d'enzims antioxidants com la capacitat de promoure la funció i la biogènesi mitocondrial semblen ser dos mecanismes que explicarien l'efecte ergogènic de la quercetina. (Braakhuis, 2015)

#### 4. Objectius

- Descriure l'estat actual sobre el coneixement del possible efecte ergogènic de la quercetina.
- Comprendre i explicar les propietats de la quercetina.
- Analitzar el nivell d'evidència científica que existeix sobre el potencial efecte ergogènic de la quercetina a humans.
- Identificar les bases moleculars responsables d'aquest efecte en estudis amb animals d'experimentació.
- Proposar variants gèniques que puguin influir en el potencial ergogènic.

#### 5. Materials i mètodes

En aquest treball s'ha realitzat una recopilació a les bases de dades bibliogràfiques PubMed-NCBI, BioMed Central, Scientific Research, i manualment a través d'Internet en revistes i organismes públics i llibres. La selecció dels estudis s'ha basat en què els estudis sobre quercetina tinguessin relació amb l'exercici i el seu potencial ergogènic en particular.

En primer lloc, s'ha realitzat una actualització sobre els efectes ergogènics de la quercetina a humans, partint de la revisió de 16 estudis publicats entre els anys 2009-2018. El filtratge s'ha dut a terme mitjançant la combinació de paraules clau (*quercetin AND exercise, quercetin AND ergogenic, physical endurance AND quercetin*). Es seleccionen únicament els estudis en humans.

En segon lloc, s'ha realitzat una revisió d'estudis en animals d'experimentació per tal d'identificar les bases moleculars dels efectes de la quercetina relacionats amb l'exercici. Aquest anàlisi parteix de la revisió de 4 estudis publicats entre els anys 2009-2015. El filtratge s'ha dut a terme mitjançant la combinació de paraules clau (*quercetin AND exercise, quercetin AND ergogenic, physical endurance AND quercetin*). Es seleccionen únicament els estudis en animals.

En tercer lloc, s'ha realitzat una recerca més específica sobre els polimorfismes de gens potencialment implicats amb l'efecte ergogènic de la quercetina mitjançant paraules clau com: *Nom del gen identificat (Pgc-1 $\alpha$ , Sirt1...)* AND *polymorphism AND exercise*.

## 6. Estudis en humans sobre l'efecte ergogènic de la quercetina

En aquest treball s'han considerat 12 estudis que avaluen l'efecte ergogènic de la quercetina en humans. Entre aquests estudis existeixen diverses diferències a destacar pel que fa al disseny experimental com són les característiques dels participants (edat, estat físic), els tipus de prova física (exercici aeròbic o anaeròbic), l'administració de la quercetina (dosi, format). Aquestes variables podrien influir sobre els resultats i cal discutir.

Els participants comprenen edats entre els 14 i els 40 anys, tot i que són majoritàriament joves, concentrant-se entorn als 20 anys. La majoria d'estudis es centren en persones entrenades tot i que també trobem subjectes no entrenats o simplement amb un estil de vida saludable i actiu. Les proves físiques a les quals se sotmeten els subjectes estudiats són majoritàriament de tipus aeròbic basats en córrer, ciclisme, natació i, en alguns casos també anaeròbic introduint resistències i "sprints".

En relació a la dosi i format d'administració de la quercetina, la major part d'estudis utilitzen de 500 a 1000 mg/dia, consumit en 1 o diverses dosis espaiades en el dia durant 1-8 setmanes. En alguns casos s'administra el consum de quercetina simultàniament amb altres substàncies com per exemple altres flavonoides, resveratrol (McAnulty et al., 2013) o àcid ascòrbic (Askari et al., 2013) per tal de millorar la seva biodisponibilitat.

D'aquests 12 estudis, 9 mostren alguna evidència positiva, mentre que 3 estudis conclouen que no hi ha canvis significatius:

- En tres dels estudis s'observa un efecte antioxidant:

En un estudi realitzat en boxejadors entrenats es mostra una millora en l'efecte protector enfront l'estrès oxidatiu provocat per una disminució dels nivells de malondialdehid (MDA) i un augment de l'activitat dels enzims antioxidants (Demirci, 2017). S'observa el mateix efecte quan s'analitza la proporció de glutatió reduït/oxidat i els nivells de TBARs en plasma en subjectes actius que es sotmeten a proves de força. Els TBARs es formen com a subproducte de la peroxidació lipídica i són un indicador dels danys provocats per l'estrès oxidatiu (Duranti et al., 2018). En l'estudi que analitza els nivells en plasma de: F2-isoprostans i proteïnes carbonilades, en subjectes entrenats, també es veu reduïda la peroxidació lipídica en un protocol que combina l'administració de quercetina amb resveratrol junt amb una prova de carrera de resistència (McAnulty et al., 2013).

- Sis estudis posen de manifest la millora del rendiment esportiu en general:

Un d'aquests estudis mostra un augment de la potència muscular junt amb una millora de l'oxigenació cerebral en dones físicament actives sotmeses a proves anaeròbiques com l'sprint (Gelabert-Rebarto et al., 2018). En aquest cas el VO<sub>2</sub>max augmenta, disminueix el lactat en sang i milloren els nivells d'electròlits en plasma.

Així com millores en el rendiment en entrenaments de resistència en subjectes entrenats quan s'avaluen biomarcadors com: senyals mecàniques i electromiogràfiques, biomarcadors de dany cel·lular, percepció subjectiva de l'esforç (RPE) i canvis en sang de l'activitat de la CK, el GSSG i la proporció de glutatió en resposta a la RT en PRE, POST i 24 h post-exercici (Patrizio et al., 2018) Per contra, en aquest estudi, la força isomètrica màxima post-exercici es veu disminuïda.

També s'observen millores en l'entrenament i rendiment d'atletes aficionats al triatló quan es mesura el rendiment subjectiu, dolor post-entrenament, rampes, temps de recuperació completa i estrès oxidatiu en proves de carrera-sprint (Riva et al., 2018).

En un estudi en subjectes entrenats sotmesos a una prova de resistència s'obté una millora en el temps fins a arribar esgotament (Daneshvar et al., 2013). En un altre estudi realitzat a subjectes entrenats i prova física de córrer en cinta s'observa un augment significatiu de la massa muscular, la taxa metabòlica basal i el gast energètic total junt amb una millora del rendiment esportiu en general (VO<sub>2</sub>max) quan es combina l'administració de quercetina amb vitamina C (Askari et al., 2013).

Un estudi en subjectes no entrenats i exercicis amb càrrega i de córrer mesura la quantitat de l'ADN mitocondrial i l'expressió de gens relacionats amb la biogènesi mitocondrial (SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , citocrom C

oxidasa, citrat sintasa). Els resultats mostren una millora petita però significativa en el temps de la prova d'exercici, un augment en el nombre de còpies d'ADN mitocondrial, que suggereix un augment del nombre de mitocondris, i els nivells d'ARN missatgers relacionats amb la biogènesi mitocondrial tot i que no és significatiu (Nieman et al., 2010)

- Tres dels estudis no mostren associacions significatives amb el rendiment esportiu:

Un d'ells és un estudi realitzat en dones joves (entre 14 i 18 anys) entrenades en una prova de resistència on només s'avalua el temps fins a arribar esgotament. i VO<sub>2</sub>max (Darvishi et al., 2013). En un altre estudi en subjectes no entrenats sotmesos a una prova de ciclisme es mesura la capacitat oxidativa muscular i l'VO<sub>2</sub>max i tampoc s'observen millores (Cureton et al., 2009). Tampoc s'obtenen canvis significatius en un tercer estudi en subjectes sedentaris on s'avalua tan sols el VO<sub>2</sub> en una prova de córrer (Ganio et al., 2010)

**Taula 3.** Taula resum d'estudis sobre els efectes ergogènics de la quercetina en humans<sup>1</sup>

Cita bibliogràfica	Característiques participants	Tipus de prova física	Suplementació quercetina		Biomarcadors mesurats	Efectes principals
			Dosi	Duració		
<b>(Demirci., 2017)</b>	<b>Sexe:</b> Masculí <b>Edat:</b> 18-21 anys <b>Condicció física:</b> Entrenats	Boxa 2h. Alta intensitat 3 sessions setmanals	Grup1: 500 mg/dia antes d'entrenar. Grup 2: Control	30 dies	Mostres de sang: - Nivells de MDA - Activitat enzims antioxidants (SOD, CAT, GSH)	Efecte protector enfront l'estrès oxidatiu (Disminució MDA i augment enzims antiox.)
<b>(Duranti et al., 2018)</b>	<b>Sexe:</b> Masculí <b>Edat:</b> 21-23 anys <b>Condicció física:</b> Saludables i físicament actius	- ROM 6-10 sèries 10 contracció de màx. estirament. - 30'' descans - 2'' dinamòmetre	Grup 1: 2 càpsules de 500 mg/dia Grup 2: Control (placebo)	15 dies	Mostres de sang: - Anàlisi de la proporció de glutatió reduït / oxidat(GSH, GSSG) -TBARs en eritròcits i plasma - Activitat enzimàtica (SOD, CAT, GPx)	Potencial antioxidant abans i després de l'exercici excèntric extenuant. Augment de la capacitat dels eritròcits per lluitar contra l'atac oxidatiu.
<b>(Gelabert-Rebato et al., 2018)</b>	<b>Sexe:</b> Masculí i femení <b>Edat:</b> 20-29 anys <b>Condicció física:</b> Saludables i físicament actius	- Sprint - Test Wingate (anaeròbic)	Tres grups: A: Control (500 mg maltodextrina / dia) B: 140 mg de MLE i 50 mg de Lut / dia. C: 140 mg de MLE, 600 mg de Q i 350 mg de TNE / dia.	48h abans prova física	- VO <sub>2</sub> max - Lactat en sang - Electrolits en plasma	Increment potència muscular Millora oxigenació cerebral en dones durant carrera prolongada



Cita bibliogràfica	Característiques participants	Tipus de prova física	Suplementació quercetina		Biomarcadors mesurats	Efectes principals
			Dosi	Duració		
(McAnulty et al., 2013)	<b>Sexe:</b> Masculí <b>Edat:</b> 18-40 anys <b>Condicció física:</b> Entrenats	Prova de resistència (correr)	Grup 1: Primers 6 dies: 120 mg R + 225 mg Q - Dia 7: 240 mg R + 450 mg Q  Grup 2: Control (Placebo)	7 dies	Plasma: - F2-isoprostans i proteïnes carbonilades - FRAP - TEAC - ORAC - IL-8 - CRP	RQ redueix significativament la peroxidació lipídica induïda per l'exercici sense canvis en la inflamació o estat antioxidant.
(Patrizio et al., 2018).	<b>Sexe:</b> Masculí <b>Edat:</b> ± 20 anys <b>Condicció física:</b> Saludables, entrenats i no fumadors	3 Series de 8 repeticions per a 8 exercicis de resistència bilaterals al 80% 1RM (Bilateral)	Grup 1: 2 càpsules de 500 mg/dia 3 h. Pre-exercici  Grup 2: Control (placebo)	15 dies	MVIC, RMS i MDF registrats durant l'extensió del genoll, i MVIC de flexió de genoll  En sang: Canvis en l'activitat de la CK, el GSSG i la proporció de glutatió (GSH / GSSG) en resposta a la RT en PRE, POST i 24 h POST-exercici	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Millora de la corba de torsió-velocitat dels extensors de genoll</li> <li>- Reducció de MVIC post exercici de resistència.</li> <li>- Augment del volum total dels exercicis de resistència</li> <li>- Millora del rendiment neuromuscular durant i després d'una sessió d'entrenament de resistència.</li> </ul>
(Riva et al., 2018)	<b>Sexe:</b> Masculí i femení <b>Edat:</b> 30-40 anys <b>Condicció física:</b> Entrenats	Sprint-carrera 8 vegades en 14 dies	Grup 1: 2 dosis de 250 mg (Quercetin phytosome ®)/dia  Grup 2: Control (sense suplement)	15 dies	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rendiment subjectiu</li> <li>- Dolor post-entrenament</li> <li>- Ramps</li> <li>- Temps de recuperació completa.</li> <li>- radicals lliures en plasma)</li> </ul>	Millora l'entrenament i rendiment d'atletes aficionats al triatló.
(Daneshvar et al., 2013)	<b>Sexe:</b> Masculí <b>Edat:</b> 15-19 anys <b>Condicció física:</b> Entrenats	GTX de resistència en un cicloergòmetre de fre elèctric	Grup 1: 1000 mg Q  Grup 2: Control (placebo)	56 dies	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VO2</li> <li>- TTE</li> <li>- BFP</li> <li>- Lactat en plasma</li> </ul>	Tan sols un augment significatiu en la TTE.  Per tant la ingesta de Q pot millorar el rendiment de l'exercici de resistència però no pot reduir el BFP

Cita bibliogràfica	Característiques participants	Tipus de prova física	Suplementació quercetina		Biomarcadors mesurats	Efectes principals
			Dosi	Duració		
(Askari et al., 2013)	<b>Sexe:</b> Masculí <b>Edat:</b> 19-23 anys <b>Condicció física:</b> Entrenats	Protocol Bruce/cinta de córrer	Grup 1: 500 mg Q + 250 mg Vi C Grup 2: 500 mg Q + placebo Grup 3: Placebo + 250 mg Vit C Grup 4: Només placebo	56 dies	- LBM - TBW - BMR - ETE - LDH - VO <sub>2</sub> màx	- LBM, TBW, BMR i ETE van augmentar significativament en el grup 1 - Millora rendiment en general
(Darvishi et al., 2013)	<b>Sexe:</b> Femení <b>Edat:</b> 14-18 anys <b>Condicció física:</b> Entrenats	GTX continu en un clicoergòmetre amb fre elèctric	Grup 1: 1000 mg Q Grup 2: Control (placebo)	56 dies	- TTE - VO <sub>2</sub> max	- No associacions significatives amb el rendiment físic
(Nieman et al., 2010)	<b>Sexe:</b> Masculí <b>Edat:</b> 18-28 anys <b>Condicció física:</b> No entrenats	1 <sup>o</sup> 60' d'exercici amb càrrega al 60% VO <sub>2</sub> max 2 <sup>o</sup> 12' cinta de córrer amb inclinació	Grup 1: 1000 mg Q/dia Grup 2: Control (placebo)	15 dies	Quantitat de l'ADNmt i ARNm relacionat amb la biogènesi mitocondrial (múscul esquelètic): - SIRT1 - PGC1a, - Citocrom C oxidasa - Citrat sintasa	Millora petita però significativa en el temps de la prova d'exercici. Augment NO significatiu en el nombre de còpies d'ADN mitocondrial i nivells ARNm
(Cureton et al., 2009)	<b>Sexe:</b> Masculí <b>Edat:</b> 20-25 anys <b>Condicció física:</b> Saludables, actius, però no entrenats en resistència	Prova de ciclisme d'esforç màxim	Grup 1: 1000 mg/ dia dins una beguda esportiva. Grup 2: Control (placebo)	De 7 a 16 dies	- Composició corporal - Capacitat oxidativa muscular - VO <sub>2</sub>	No s'observa una millora de la capacitat oxidativa muscular.
(Ganio et al., 2010)	<b>Sexe:</b> Masculí i femení <b>Edat:</b> 18-34 anys <b>Condicció física:</b> Sedentaris i no entrenats	Cinta de córrer amb variacions de velocitat/intensitat	Grup 1: 1000 mg Q/dia Grup 2: Control (placebo)	42 dies	VO <sub>2</sub>	No canvis significatius

<sup>1</sup>MDA: Producte final peroxidació lípids., SOD: Superòxid dismutasa., CAT: Catalasa., GSH: Glutatió., ROM: Rang complet de moviment., GSSG: Glutatió oxidat., TBARS: Substàncies reactives a l'àcid tiobarbitúric., GPx: Glutatió peroxidasa., MLE: Extracte de fulla de Mangifera indica L., TNE: Extracte de nou de tigre., VO<sub>2</sub>max: Consum màxim d'oxigen., R: Resveratrol., Q: Quercetina., FRAP: Capacitat fèrrica reductora del plasma., TEAC: Capacitat antioxidant equivalent de Trolox., ORAC: Capacitat d'absorció de radicals d'oxigen., IL-8: Citocina interleuquina., CRP: Proteïna C reactiva., RPE: Percepció subjectiva de l'esforç., MVIC: Màxima contracció isomètrica voluntària., GTX: Prova d'exercici gradual., TTE: Temps fins arribar esgotament., BFP: Percentatge de greix corporal., LDH: Lactat hidrogenasa., 1RM: Una repetició màxima., MVIC: Màxima pèrdua de torsió per contracció voluntària., RMS: Mitjana quadràtica., MDF: Freqüència mitjana., CK: Creatina cinasa., RT: Taxa de torsió., LBM: Massa corporal magra., TBW: Aigua corporal total., BMR: Taxa metabòlica basal., ETE: Despesa energètica total., PGC-1: Coactivador del receptor activat per proliferadors peroxisomals., SIRT1: Sirtuina 1., ARNm: ARN missatger., ADNmt: ADN mitocondrial.

## 7. Identificació de les bases moleculars subjacents als efectes de la quercetina relacionats amb l'exercici

Els estudis de l'efecte de la quercetina sobre l'exercici en animals d'experimentació (veure taula 4) ens permeten identificar les bases moleculars subjacents a l'acció de la quercetina. L'activitat antioxidant i antiinflamatòria de la quercetina, i la potenciació de la biogènesi mitocondrial, en conjunt, podrien explicar el seu efecte ergogènic. En aquests estudis trobem diferències entre els protocols dels quatre estudis pel que fa a la durada, l'administració de quercetina i el tipus de prova física:

En uns, la durada del tractament és de 15 - 21 dies, i s'analitzen mostres de sang i fetge abans i després de la suplementació amb quercetina. Els animals estudiats es divideixen en grups i se subministren diverses dosis de quercetina. Respecte al tipus de prova física, es mesura la capacitat de resistència de les rates a la fatiga durant la prova de natació per esgotament. (Lin et al., 2014) (Xia et al., 2015)

En un altre estudi la durada del tractament és de 30 dies. Es recullen el fetge i l'aorta pel posterior anàlisi dels microRNAs (Garelnabi et al., 2014). Els ratolins es varen dividir en 4 grups entre els quals es combina l'administració de quercetina amb exercici o sense i es va mostrar que té un impacte favorable en l'àmbit cel·lular en augmentar les vies antioxidants/antiinflamatòries que involucren la senyalització de microARNs com miR-21, miR-125b i miR-451. (Garelnabi et al., 2014)

Un estudi va avaluar l'efecte sobre la biogènesi mitocondrial (Davis et al., 2009). En aquest cas el tractament amb quercetina és de 7 dies en dosis de 12,5 o 25 mg/kg juntament amb vitamina B3 i C. Posteriorment s'analitzen el múscul i el cervell per a determinar l'expressió de PGC-1 $\alpha$ , SIRT1, ARNm, ADNmt i citocrom C. La quercetina es relaciona amb una millora de la biogènesi mitocondrial en el múscul i el cervell que es va associar amb un augment de la resistència durant l'exercici (Davis et al., 2009). Aquest estudi va examinar els efectes de l'alimentació de quercetina a curt termini en marcadors de biogènesi mitocondrial, inclosa l'expressió de PGC-1 $\alpha$  i SIRT1, ADNmt i concentració de citocrom c, tant en el múscul esquelètic com en el cervell.

Un estudi mostra efectes antioxidants i antifatiga significatius deguts a la reducció dels nivells d'àcid làctic en sang i nitrogen en urea, la qual cosa millora l'emmagatzematge de glucogen hepàtic i promou la capacitat antioxidant en disminuir el nivell de malondialdehid (MDA, *malondialdehyde*) i augmentar els nivells de superòxid dismutasa (SOD, *superoxide dismutase*) i glutatió peroxidasa (GSH-PX) (Xia et al., 2015). A més, l'administració de quercetina podria alleujar les alteracions vasculars, millorar les activitats dels enzims antioxidants a l'hora que atenua els nivells de citocines inflamatòries (MCP-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ ) (Lin et al., 2014)

Sobre la base d'aquests estudis, les molècules que tenen un paper important en l'efecte ergogènic de la quercetina són:

SOD: Aquest enzim catalitza la dismutació de superòxid en oxigen i peròxid d'hidrogen. A causa d'això és una important defensa antioxidant en la majoria de les cèl·lules exposades a l'oxigen.

PGC-1 $\alpha$ : El coactivador 1 alpha del receptor activat per proliferadors peroxisomals (PGC-1 $\alpha$ ) és una proteïna que en els humans està codificada pel gen *Ppargc1a*. És el regulador mestre de la biogènesi mitocondrial.

SIRT1: Sirtuina 1, també coneguda com a "sirtuina-1 desacetilasa dependent de NAD", és una proteïna codificada pel gen "SIRT1". És un enzim desacetilasa que contribueix a la regulació cel·lular (resposta a estressors, longevitat i altres factors homeostàtics).

GSH-PX: L'enzim Glutatió peroxidasa (GPX, *glutathione peroxidase*) catalitza la reacció d'oxidació de glutatió a glutatió disulfur utilitzant per a això peròxid d'hidrogen. Aquest enzim usa com a cofactor el seleni.

MCP1: La proteïna quimioattractant de monòcits 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein 1*) està relacionada fonamentalment amb el trànsit de cèl·lules del sistema immune. Està implicada en el reclutament o migració de leucòcits i més concretament de monòcits, als focus d'on està tenint lloc la resposta inflamatòria.

IL-6: Interleucina-6 és una glucoproteïna secretada pels macròfags, cèl·lules T, cèl·lules endotelials i fibroblasts. El seu alliberament està induït per la IL-1 i s'incrementa en resposta a TNF $\alpha$ . És una citocina amb activitat antiinflamatòria i proinflamatòria.

TNF- $\alpha$ : El factor de necrosi tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) és una proteïna del grup de les citocines alliberades per les cèl·lules del sistema immunitari que intervé en la inflamació, l'apoptosi i la destrucció articular secundàries a l'artritis reumatoide, així com en altres patologies.

**Taula 4.** Taula resum d'estudis sobre els efectes de la quercetina en relació a l'exercici en animals<sup>2</sup>

Cita bibliogràfica	Característiques participants	Tipus de prova física	Tractament quercetina		Biomarcadors mesurats	Efectes principals
			Dosi	Duració		
(Xia et al., 2015)	Ratolins Masclles 20-22g	Prova de camp obert amb enregistrament d'activitat motora voluntària  Natació amb carrega de pes	3 grups OPD, OSK y OSD* + 1 grup control  *OSD (2,74% Q) 0,15 g OSD/ kg 0,30 g OSD/ kg 0,60 g OSD/ kg	21 dies	Sang: - BLA - BUN  Fetge: - MDA - SOD - GSH-PX - GH	Efecte antifatiga de la OSD a causa de la reducció dels nivells de BLA i BUN, la qual cosa millora l'emmagatzematge de glucogen hepàtic i promou la capacitat antioxidant en disminuir el nivell de MDA i augmentar nivells de SOD i GSH-PX.
(Garelnabi et al., 2014)	Ratolins Masclles 4 setmanes	Cinta correr 30' 5 dies/ setmana	4 grups:  - Control (sense tractament) - Control de Q: 100 $\mu$ g Q/dia sense exercici - Exercici sense Q  -Exercici + 100 $\mu$ gQ/dia	30 dies	Expressió de gens microRNAs MiR-21/miR451 en fetge i aorta	La ingesta d'exercici i quercetina modula l'expressió de miR-21 i 451: miR-21 regulat a l'alça en fetge i aorta amb exercici o sense. miR-451 regulat a la baixa en fetge.
(Lin et al., 2014)	Rates Masclle 180-220 g	Natació de resistència induïda per càrrega	6 grups: - 3 grups control - 1 grup de dosi baixa QG (25 mg / kg, QG25) - 1 grup de dosi mitjana QG grup (50 mg / kg, QG50) - 1 Grup de dosi alta QG (75 mg / kg, QG75).	15 dies	- Àcid lactic sèric - Nivells nitrogen ureic - Concentració GM - MDA - Activitat SOD - Activitat GSH-Px en teixits hepàtics - Nivells sèrics de citocines inflammatòries (MCP-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ )	L'administració oral de QG podria millorar la capacitat de resistència de les rates a la fatiga.  Disminueix l'àcid lactic sèric i els nivells de nitrogen ureic en sang.  Millora les activitats dels enzims antioxidants i atenua els nivells de citocines inflammatòries
(Davis et al., 2009)	Ratolins Masclles 8 setmanes	Carrera en cinta rodant fins a la fatiga. Registre de l'activitat voluntària	Tres grups de tractament: • Control (placebo) • 12,5 mg/kg • 25 mg/kg	7 dies	Expressió del ARNm del PGC-1, SIRT1, ADNmt i citocrom C.	Augment de la capacitat de resistència màxima i l'activitat voluntària de la marxa de la roda.

<sup>2</sup>OPD: Beina d'Okra., OSK: Pell d'Okra., OSD: Llavor d'Okra., Q: quercetina., QG: Quercetina-3-O-gentiobiosa., DPPH: Radical lliure 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl., FRAP: Poder reducció capacitat fèrrica., BLA: Àcid lactic en sang., BUN: Nitrogen ureic., MDA: Malondialdehid., SOD: Superòxid dismutasa (SOD), GSH-PX: Glutatió peroxidasa., GH: Glucògen hepàtic., MCP-1: Proteïna quimioatracent de monòcits 1., IL-6: Interleucina-6., TNF- $\alpha$ : Factor de necrosi tumoral alfa., PGC-1: Coactivador del receptor activat per proliferadors peroxisomals., SIRT1: Sirtuina1., ADNmt: ADN mitocondrial.

## 7.1. Paper de PGC-1 $\alpha$ en relació a l'exercici

Els principals reguladors de la biogènesi mitocondrial coneguts són els factors de transcripció: factor respiratori nuclear 1 i 2 (NRF-1 i NRF-2, *Nuclear Respiratory Factor-1 i 2*), el factor de transcripció mitocondrial A (Tfam, *mitochondrial transcription factor A*) i el co-activador transcriptional 1-alfa del receptor activat per proliferadors peroxisomals (PGC-1 $\alpha$ , *Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  co-activator 1  $\alpha$* ) (Choi et al., 2006)

Els factors respiratoris nuclears 1 i 2 (NRF-1/2, *Nuclear Respiratory Factor 1 i 2*) són proteïnes implicades en el control de la transcripció dels gens que codifiquen per a proteïnes mitocondrials a l'interior del nucli. El factor de transcripció mitocondrial A (Tfam, *Mitochondrial Transcription Factor A*) (Gordon et al., 2001) també exerceix una funció similar als anteriors, però la diferència és que se sintetitza en el nucli i duu terme la regulació sobre els gens del mitocondri. És el responsable de la síntesi de la cadena de transport d'electrons mitocondrial (Vaughan et al., 2013).

PGC-1 $\alpha$  és un coactivador implicat principalment en la regulació de vies relacionades amb el metabolisme oxidatiu mitocondrial i l'homeòstasi de lípids, glucosa i energia. És un coactivador de factors de transcripció com el PPAR $\gamma$ , MEF2C, i especialment s'encarrega d'ajudar a determinats factors de transcripció, com NRF-1/2, a unir-se a regions concretes dels gens nuclears encarregats de codificar per a proteïnes mitocondrials i així augmentar la seva activitat. PGC-1 $\alpha$  interactua amb el PPAR i el receptor X de retinoides (RXR) a través dels quals modifica la taxa metabòlica i l'expressió dels gens involucrats en el metabolisme, l'oxidació de greixos i la biosíntesi mitocondrial. També regula l'activitat d'un factor de transcripció especialment important en la regulació del transport de glucosa en el múscul esquelètic: MEF2C, que quan és coactivat pel PGC-1 $\alpha$ , promou la transcripció de GLUT4 (transportador de glucosa 4) la qual cosa resulta en la facilitació de la captació de glucosa per la cèl·lula. (Röder et al., 2014)

Una altra proteïna amb un paper clau en la biogènesi mitocondrial és SIRT1, ja que és un dels principals activadors de PGC-1 $\alpha$ . Per tant es considera un desencadenant de la biogènesi mitocondrial en el múscul esquelètic juntament amb PGC-1. (Adihetty et al., 2013) (Razi, 2017)

SIRT1 és una proteïna amb activitat desacetilasa, de manera que interactua amb PGC-1 i el desacetila en múltiples residus de lisina, la qual cosa augmenta l'activitat de PGC-1 (Davis et al., 2009). Tant PGC-1 $\alpha$  com SIRT1 interactuen amb una sèrie de vies que involucren la proteïna cinasa activada per AMP (AMPK).

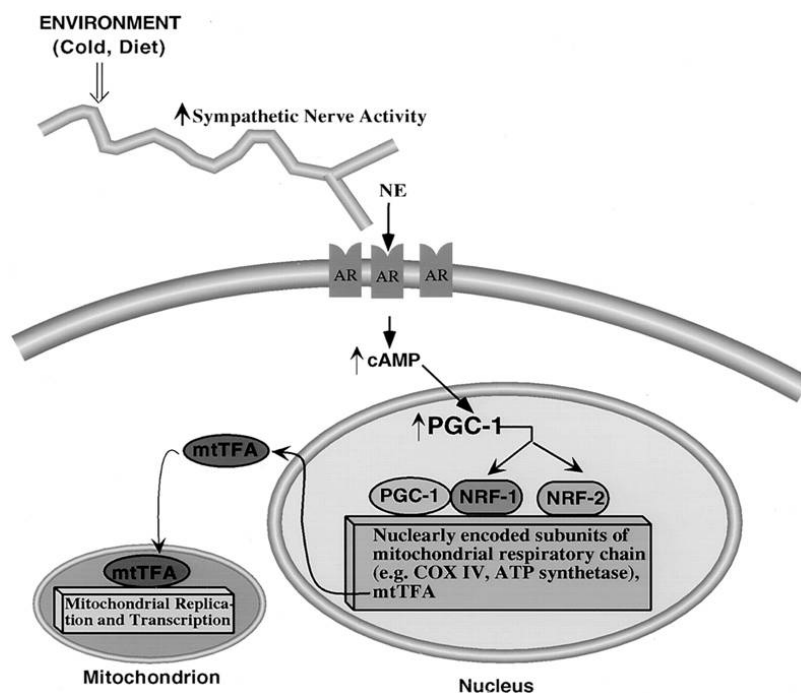
L'activació de l'AMPK té efectes a llarg termini en l'expressió de gens i síntesis de proteïnes. Altres activitats importants que s'atribueixen a l'AMPK són regulació de la síntesi i secreció d'insulina en les cèl·lules beta del pàncrees i modulació de funcions hipotalàmiques involucrades en la regulació de la sacietat, de manera que poden afectar a l'obesitat i la diabetis. AMPK regula diversos processos metabòlics i fisiològics i està desregulat en les principals malalties cròniques, com l'obesitat, la inflamació, la diabetis i el càncer. (Jeon S. M., 2016).

El paper de la AMPK en la regulació de la càrrega d'energia de la cèl·lula posiciona aquest enzim en un punt central de control per a mantenir l'homeòstasi d'energia. L'activitat de l'AMPK també pot ser regulada per estímuls fisiològics, independentment de la càrrega d'energia de la cèl·lula, inclòs hormones i nutrients. (Michael W King., 2012).

Una dada interessant és que s'han observat diferències de concentracions de PGC1 $\alpha$  entre els diferents tipus de fibres musculars. En estat de repòs, s'ha vist present més PGC1 $\alpha$  en les fibres amb un comportament més oxidatiu (fibres tipus I i IIA) que en les més glucolítiques (tipus IIX) independentment de l'estat d'entrenament. A més l'especialització de l'entrenament de resistència, amb una modificació de fibres cap a un perfil més oxidatiu, correlacionava amb un augment dels nivells basals de PGC1 $\alpha$ . Aquest "interruptor cel·lular" o màster switch pot ser "encès" tant per l'entrenament de baixa intensitat com per l'entrenament d'alta intensitat a través de diferents

mecanismes. (Baar et al., 2002) És així que el PGC1 $\alpha$  pot induir després les adaptacions característiques del fenotip “aeròbic” tals com l'increment dels transportadors GLUT4, de la concentració de glucogen, biogènesi mitocondrial, etc.

Tant la freqüència com la intensitat i la durada de l'exercici són factors determinants per a desencadenar les vies de senyalització que finalment generin una sèrie d'adaptacions en el múscul. Les adaptacions que sofreix el mitocondri en resposta a l'estímul contràctil es coneixen generalment com biogènesi mitocondrial. Aquest terme inclou tant l'augment en el contingut de mitocondris per gram de teixit com el canvi en la seva composició (Hood, 2006). Ja l'any 1967, Holloszy va relacionar aquest procés directament amb l'estímul de l'exercici físic, encara que no és l'únic mitjà pel qual es desencadena.



**Figura 3.** Paper de PGC-1 a la biogènesi mitocondrial PGC-1. Extret de “Pathway of Mitochondrial Biogenesis through PGC-1” de Wu, 1999

El PGC-1 $\alpha$  s'activa en resposta a l'exercici. (Pilegaard, 2003) S'ha comprovat que el PGC-1 $\alpha$  està present en aquells teixits amb gran capacitat de sistemes mitocondrials com són el múscul cardíac, teixit adipós marró, ronyó i múscul esquelètic d'activació lenta. L'expressió del gen PGC-1 $\alpha$  és ràpidament induïda per exposició a fred, exercici agut i dejuni, situacions fisiològiques que augmenten la demanda al mitocondri d'energia en forma de calor o ATP (Kelly, 2004) (Wu 1999) (Lin, 2002). S'ha vist que en el múscul esquelètic, en repòs, hi ha certs nivells de PGC-1 $\alpha$  en el citoplasma el qual, gràcies a l'estímul de l'exercici, és activat i mobilitzat a l'interior del nucli on actua com coactivador dels factors de transcripció, tant NRF-1/2 com altres, per a la síntesi de proteïnes mitocondrials, sent aquesta la primera fase de la biogènesi mitocondrial. (Murakami et al., 1998) El factor de transcripció MEF2, és una altra de les proteïnes que se sintetitzen i que actuen en la segona fase del procés, ja que s'uneix i activa el promotor del gen que codifica per PGC-1 $\alpha$  augmentant la transcripció i per tant l'expressió d'aquesta proteïna, amplificant així el procés d'activació mitocondrial (Wright, 2007). Aquest procés, per tant, s'autoregula positivament.

## 8. Polimorfismes potencialment relacionats amb l'efecte ergogènic de la quercetina

Existeixen una sèrie de polimorfismes que podrien modular l'efecte ergogènic de la quercetina. Els polimorfismes candidats es trobarien relacionats amb la biodisponibilitat de la quercetina, amb l'estrès oxidatiu i la inflamació, però donada l'amplitud del tema i tenint en compte l'interès en aquest treball amb el rendiment esportiu, en centrarem amb els que modulen la biogènesi mitocondrial.

Concretament ens centrem amb un polimorfisme que té un paper clau en l'exercici: es tracta d'un SNP descrit en el gen que codifica pel PGC1 $\alpha$ , el Ppargc1a. Aquest SNP és conegut com a Gly482Ser i ha estat considerat un polimorfisme genètic prometedor per a determinar l'estat de rendiment esportiu en atletes de potència i resistència, així com la capacitat aeròbica (Tharabenjasin et al., 2019).

Aquest polimorfisme implica una variació genètica en el locus 1444 (rs8192678) en l'exó 8 del gen Ppargc1a que condueix a una substitució de bases G>A, causant la substitució de la glicina per la serina (Gly482Ser) en la seqüència d'aminoàcids i un canvi estructural.

El lloc polimòrfic Gly482Ser està situat en el domini crític responsable de la interacció amb (MEF2C). D'aquesta manera, les variants Gly i Ser poden influir en el procés de coactivació i fer que sigui menys eficient, la qual cosa pot tenir conseqüències en la captació de glucosa, la síntesi de glucogen i posterior síntesi d'àcids grassos, i també en la transformació del tipus de fibra muscular (Petr et al., 2018)

Aquest SNP està constituït per tres genotips: AG i AA, que es troben en la següent freqüència en la població europea: 40% AG i 15% AA. El 45% restant correspon al genotip majoritari GG.

Aquest polimorfisme s'ha associat a respostes a l'exercici diferents. En un estudi es va determinar si aquest polimorfisme pot predir la resposta a l'entrenament (Petr et al., 2018). Es va observar que els individus portadors del genotip AA no responien de forma positiva a l'entrenament aeròbic. En els portadors de l'al·lel Ser (A) no s'observa un augment de les fibres musculars de contracció lenta, ni una disminució del colesterol de lipoproteïnes total ni de baixa densitat, ni millora el pic de VO<sub>2</sub> després de l'entrenament aeròbic. En canvi, el genotip majoritari (GG) s'ha associat amb l'augment del llinar anaeròbic dels individus, així com el de les fibres musculars de contracció lenta, una major activitat dels mitocondris, una notable disminució del colesterol i el de baixa densitat, i un augment del pic de VO<sub>2</sub> després de l'entrenament aeròbic. No obstant, un altre estudi (Tharabenjasin et al., 2019) ha mostrat que cap genotip Ser-Gly (A/G) va afavorir la habilitat atlètica i el rendiment esportiu.

La menor capacitat de respondre a l'exercici que presenten els portadors del genotip AA estaria relacionada amb una menor capacitat coactivadora de PGC-1 $\alpha$ . Un estudi ha investigat les respostes d'homes no entrenats amb el Gly482Ser SNP a un programa d'entrenament de resistència de 10 setmanes. Els anàlisis quantitius de les biòpsies del múscul vast lateral van revelar que els portadors de l'al·lel A, en contrast amb els homozigots GG, no presentaven un augment induït per l'entrenament en el contingut de fibres oxidatives de contracció lenta. Sembla que la unió deficient de PGC-1 $\alpha$  a MEF2 en humans amb aquest al·lel impedeix la transformació de la fibra muscular a fibres de contracció lenta.

L'al·lel Ser482 s'ha associat amb un menor control homeostàtic de la glucosa i amb el risc de desenvolupar diabetis. Hi ha evidències que demostren que el SNP Gly482Ser en el gen PGC-1 $\alpha$  afecta la sensibilitat a la insulina, el metabolisme dels lípids en la sang i la unió al MEF2. Així, els portadors del genotip AA presentaven una capacitat cardiorespiratòria reduïda i un major risc de desenvolupar diabetis tipus 2 (Steinbacher et al., 2014)

Tot i està associat amb una menor rendiment esportiu, els portadors del genotip AA podrien millorar la capacitat cardiorespiratòria en resposta a un estil de vida actiu. Així, en altres estudis l'associació entre la despesa d'energia de l'activitat física i el VO<sub>2</sub>max va ser més fort en homozigots per a l'al·lel Ser482 (AA) en

comparació amb els portadors de l'al·lel Gly (G) (Franks et al., 2003). Concloent que els portadors del genotip AA, tot i estar associat a un llindar anaeròbic més baix, poden ser capaços de millorar més la capacitat cardiorrespiratòria quan són físicament actius.

En definitiva, la resposta dels humans a l'entrenament aeròbic està significativament influenciada pel polimorfisme del gen Pparg1a. De fet, un estudi de meta-anàlisi recent que inclou 16 estudis independents demostra que l'al·lel Gly és proporcionalment més freqüent als atletes d'èlit que a sedentaris, i conclou que aquest l'al·lel s'associa amb major capacitat atlètica i rendiment esportiu (Tharabenjasin P, 2019).

S'han descrit altres polimorfismes en els gens Pparg1a i Sirt1, si bé no s'han relacionat amb l'esport. Les mutacions en el gen SIRT1 s'han relacionat amb l'obesitat, la diabetis, la malaltia de Parkinson i els infarts de miocardi i paràmetres de la síndrome metabòlica en una mostra de l'adult. En aquest gen, s'han descrit altres polimorfismes com rs7895833 que s'associa amb una reducció del greix corporal, l'índex de massa corporal i la pressió arterial; rs12778366 amb una millor tolerància a la glucosa. Els SNP rs2273773, rs3740051 i rs3758391 es s'associen amb el pes, l'alçada, el greix corporal i els nivells d'albúmina, així com amb el risc cardiovascular.

Gran part d'aquests SNPs semblen estar modulats per factors dietètics, per la qual cosa es podria hipotetitzar si també hi ha interaccions entre la quercetina i aquests polimorfismes. En relació al polimorfisme Gly482Ser, s'han descrit interaccions amb la dieta i els nutrients. Així, un estudi mostra que una dieta amb restricció calòrica podria ser més beneficiosa que una dieta baixa en greixos per a reduir el colesterol sèric en subjectes que són portadors del genotip Gly482Gly. L'anàlisi d'aquesta variant genètica podria ser la base per a un maneig precís i nutrigènec de la hipercolesterolèmia basada en la composició genètica. (Ramos-Lopez et al., 2018). Un altre estudis mostra un major risc de resistència a la insulina en persones obesas portadores del genotip Ser482Ser. Aquest risc es va reduir notablement amb una dieta restringida en energia, que es va mantenir 6 mesos i 1 any després de la teràpia de la dieta. (Goyenechea et al., 2008)



## Conclusions

Existeix evidència científica a humans que recolza el potencial efecte ergogenic de la quercetina, tot i que existeixen divergències entre els resultats d'alguns estudis.

Aquestes divergències es podrien explicar, en part, per les diferències en l'activitat fisiològica de cada individu, que influeix en el metabolisme i absorció dels nutrients i que està connectada amb diverses variants genètiques, ja que diferents polimorfismes en determinats gens clau podrien modular els seus efectes.

Hi ha una base creixent de recerques que vinculen les interaccions entre gens i dietes en biomarcadors de l'estat nutricional, que afecten l'exercici i el rendiment esportiu. Tot i que encara que hi ha hagut pocs assajos en humans que examinin els efectes de la variació genètica en el rendiment esportiu en resposta a una ajuda ergogènica, s'està convertint en una línia important d'investigació.

El polimorfisme del gen que codifica per PGC-1 $\alpha$ , el Gly482Ser, és clau pel seu paper en el rendiment esportiu, ja que s'ha associat amb un menor rendiment esportiu i un menor augment de fibres oxidatives de contracció lenta en resposta a l'entrenament. Donat que els estudis en animals demostren que el PGC-1 $\alpha$  es una diana molecular de la quercetina, la presència del polimorfisme Gly482Ser podria tenir un impacte sobre l'increment de la biogènesi mitocondrial i, en conseqüència, sobre el rendiment esportiu.

Per tant, tenint en compte aquesta variabilitat, conèixer el perfil genètic d'un individu pot ser determinant per tal de maximitzar l'efecte ergogènic de la quercetina. Per això, seria interessant augmentar les investigacions amb una perspectiva nutrigenètica, per així poder individualitzar els diferents protocols de quercetina amb l'objectiu d'optimitzar els seus efectes sobre funcions com la biogènesi mitocondrial, l'estrès oxidatiu, o la inflamació i, finalment, el rendiment esportiu.

## Referències bibliogràfiques

1. Adhihetty PJ, Irrcher I, Joseph AM, Ljubicic V, Hood DA. Plasticity of skeletal muscle mitochondria in response to contractile activity. *Exp Physiol*. 2003 Jan;88(1):99-107.
2. Algrain, R. M. T. H. A., & Popojas, E. J. R. A. (2017). Influence of a CYP1A2 polymorphism on post-exercise heart rate variability in response to caffeine intake : a double-blind , placebo-controlled trial. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*, 186(2), 285–291. <https://doi.org/10.1007/s11845-016-1478-7>
3. Antuñano, N. P. G. de, Pedro Manonelles Marqueta (Coordinadores), Raquel Blasco Redondo, L. F. B., Teresa Gaztañaga Aurrekoetxea, Begoña Manuz González, J. A. V. G., & Deporte, G. de T. sobre nutrición en el deporte de la F. E. de M. del. (2011). *Archivos de Medicina Del Deporte, Volumen XX*, 80.
4. Askari, G., Ghiasvand, R., Paknahad, Z., Karimian, J., Rabiee, K., Sharifirad, G., & Feizi, A. (2013). The effects of quercetin supplementation on body composition, exercise performance and muscle damage indices in athletes. *International journal of preventive medicine*, 4(1), 21-6.
5. Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA, Chen M, Kelly DP, Holloszy JO. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J*. 2002; 16(14): 1879-86.
6. Benitez (2016). Estructura básica de flavonoides y sistema de numeración. [Figura 1]. Consultat de [https://www.researchgate.net/figure/Figura-4-Estructura-basica-de-flavonoides-y-sistema-de-numeracion-Benitez-2006-Esta\\_fig3\\_303960971](https://www.researchgate.net/figure/Figura-4-Estructura-basica-de-flavonoides-y-sistema-de-numeracion-Benitez-2006-Esta_fig3_303960971)
7. Botanical-online. Tabla de alimentos ricos en quercetina. Extret de <https://www.botanical-online.com/alimentos/quercetina-tabla-alimentos-ricos>
8. Braakhuis, A. J., & Hopkins, W. G. (2015). Impact of Dietary Antioxidants on Sport Performance: A Review. *Sports Medicine*, 45, 939–955. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0323-x>
9. Brouns, F. (2009). *Essentials of Sports Nutrition*. 2nd ed. Wiley.
10. Cartaya, O., & Reynaldo, I. (2001). Reseña bibliográfica FLAVONOIDES : CARACTERISTICAS QUÍMICAS Y APLICACIONES. Cartaya e Inés Reynaldo. *Cultivos Tropicales*, 22(2), 5 – 14.
11. Castell, J. V. (n.d.). El Metabolismo De Fármacos, Generación De Metabolitos Reactivos Y Su Papel En El Origen De Las Reacciones Inmunológicas a Fármacos, 95–123. Retrieved from [http://www.uv.es/jcastell/Metabolismo\\_de\\_farmacos.pdf](http://www.uv.es/jcastell/Metabolismo_de_farmacos.pdf)
12. Choi, Yon-Sik & Hong, Jung-Man & Sunny, Lim & Soo Ko, Kyung & Pak, Youngmi. (2006). Impaired coactivator activity of the Gly482 variant of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) on mitochondrial transcription factor A (Tfam) promoter. *Biochemical and biophysical research communications*. 344. 708-12. 10.1016/j.bbrc.2006.03.193.
13. Coso, J. Del, Lara, B., Puente, C., & Abia, J. (2018). The CYP1A2 -163C > A polymorphism does not alter the effects of caffeine on basketball performance, 1–14.
14. Cureton KJ, Tomporowski PD, Singhal A, et al. Dietary quercetin supplementation is not ergogenic in untrained men. *J Appl Physiol*. 2009;107(4):1095–104.

15. Daneshvar, P., Hariri, M., Ghiasvand, R., Askari, G., Darvishi, L., Mashhadi, N. S., & Khosravi-Boroujeni, H. (2013). Effect of eight weeks of quercetin supplementation on exercise performance, muscle damage and body muscle in male badminton players. *International journal of preventive medicine*, 4(Suppl 1), S53-7.
16. Darvishi L, Ghiasvand R, Hariri M, et al. Quercetin supplementation does not attenuate exercise performance and body composition in young female swimmers. *Int J Prev Med*. 2013;4(Suppl 1):S43–7.
17. Davis, J.M., Murphy E.A., Carmichael M.D. et al. (2009). Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 296, R1071-1077.
18. Delgado, L. (2015). Mecanismos de acción implicados en la bioactividad de flavonoides. *Caenorhabditis elegans y líneas celulares como sistemas modelo*. Retrieved from [https://gredos.usal.es/jspui/bitstream/10366/129389/1/DQANB\\_LauraDelgadoCiruelos.pdf](https://gredos.usal.es/jspui/bitstream/10366/129389/1/DQANB_LauraDelgadoCiruelos.pdf)
19. Del Rio D, et al. (2013). Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants and Redox Signaling* 18:1818-1892.
20. Demirci, N. (2017). Protective Effect of Prolonged Quercetin Supplement on Oxidative Stress and Antioxidant Enzyme Activities in Boxers. *Studies on Ethno-Medicine*, 11(2), 168–173. <https://doi.org/10.1080/09735070.2017.1305225>
21. de Sousa, C. V., Sales, M. M., Rosa, T. S., Lewis, J. E., de Andrade, R. V., & Simões, H. G. (2017). The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 47(2), 277–293. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0566-1>
22. Duranti, G., Ceci, R., Patrizio, F., Sgrò, P., Di Luigi, L., Sabatini, S., Bazzucchi, I. (2018). Chronic consumption of quercetin reduces erythrocytes oxidative damage: Evaluation at resting and after eccentric exercise in humans. *Nutrition Research*, 50, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.12.002>
23. E. James, J. (1991). *Caffeine & health*. Academic Press Limited.
24. Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T: Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr*, 2007, 137, 2405–2411.
25. Fulton, J. L., Dinas, P. C., Carrillo, A. E., Edsall, J. R., Ryan, E. J., & Ryan, E. J. (2018). Impact of Genetic Variability on Physiological Responses to Caffeine in Humans : A Systematic Review, 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu10101373>
26. Franks, P. W. (2009). Europe PMC Funders Group PPARGC1A coding variation may initiate impaired NEFA clearance during glucose challenge, 50(3), 569–573. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0580-1.PPARGC1A>
27. Ganio, Matthew & Armstrong, Lawrence & Johnson, Evan & Klau, Jennifer & Ballard, Kevin & Michniak-Kohn, Bozena & Kaushik, Diksha & Maresh, Carl. (2010). Effect of quercetin supplementation on maximal oxygen uptake in men and women. *Journal of sports sciences*. 28. 201-8. [10.1080/02640410](https://doi.org/10.1080/02640410)
28. Garelnabi, M., & Mahini, H. (2014). Modulation of microRNA 21, 125 b and 451 expression by quercetin intake and exercise in mice fed atherogenic diet. *Biomedicine and Preventive Nutrition*, 4(3), 359–363. <https://doi.org/10.1016/j.bionut.2014.04.005>

29. Gelabert-Rebato, M., Wiebe, J. C., Martin-Rincon, M., Gericke, N., Perez-Valera, M., Curtelin, D., Calbet, J. A. L. (2018). *Mangifera indica* L. leaf extract in combination with luteolin or quercetin enhances VO<sub>2</sub>peak and peak power output, and preserves skeletal muscle function during ischemia-reperfusion in humans. *Frontiers in Physiology*, 9(JUN). <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00740>
30. Gordon JW, Rungi AA, Inagaki H, Hood DA. Effects of contractile activity on mitochondrial transcription factor A expression in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2001; 90(1): 389-96.
31. Guest, N. S., Horne, J., Vanderhout, S. M., & El-sohemy, A. (2019). *Sport Nutrigenomics : Personalized Nutrition for Athletic Performance*, 6(February), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00008>
32. Guide, O. (2017). *Canadian Sport Institute Pacific ( CSI Pacific ) Sport Supplement Policy Operational Guide*, (February).
33. Hood DA, Irrcher I, Ljubicic V, Joseph AM. Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle. *J Exp Biol*. 2006 Jun;209(Pt12):2265-75.
34. Hood DA. Mechanisms of exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009; 34(3): 465-72. doi: 10.1139/H09-045.
35. Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem*. 1967 May 10;242(9):2278-82.
36. Jeon S. M. (2016). Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Experimental & molecular medicine*, 48(7), e245. doi:10.1038/emm.2016.81Kaeko Murota, Yoshimasa Nakamura & Mariko Uehara (2018) Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 82:4, 600-610, DOI: [10.1080/09168451.2018.1444467](https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1444467)
37. Kelly DP, Scarpulla RC. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function. *Genes Dev*. 2004 Feb 15;18(4):357-68.
38. Kressler J., Millard-Stafford M. and Warren G.L (2011). Quercetin and endurance exercise capacity: a systematic review and meta-analysis. *Med. Sci. Sports Exerc*. 43, 2396-2404.
39. Lin, Y., Liu, H. L., Fang, J., Yu, C. H., Xiong, Y. K., & Yuan, K. (2014). Anti-fatigue and vasoprotective effects of quercetin-3-O-gentiobiose on oxidative stress and vascular endothelial dysfunction induced by endurance swimming in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 68, 290–296. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.03.026>
40. Lin J, Wu H, Tarr PT, Zhang CY, Wu Z, Boss O, Michael LF, Puigserver P, Isotani E, Olson EN, Lowell BB, Bassel-Duby R, Spiegelman BM. Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*. 2002 Aug 15;418(6899):797-801.
41. Marti, A., Moreno-aliaga, M. J., Zulet, M. A., & Martínez, J. A. (2005). *Avances en nutrición molecular : nutrigenómica y / o nutrigenética*, 157–164.
42. Michael W King.(2012). AMPK: Regulador Metabólico Maestro. URL: <http://themedicalbiochemistrypage.org/es/ampk-sp.php>
43. McNulty, L. S., Miller, L. E., Hosick, P. A., Utter, A. C., Quindry, J. C., & McNulty, S. R. (2013). Effect of resveratrol and quercetin supplementation on redox status and inflammation after exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38(7), 760–765. <https://doi.org/10.1139/apnm-2012-0455>

44. Murakami T, Shimomura Y, Yoshimura A, Sokabe M, Fujitsuka N. Induction of nuclear respiratory factor-1 expression by an acute bout of exercise in rat muscle. *Biochim Biophys Acta*. 1998 Jun 5;1381(1):113-22.
45. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Quercetin, CID=5280343,. (s.f.). Quercetin [Figura 2]. Consultat de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin>
46. Nieman D.C., Henson D.A., Gross S.J. et al. (2007). Quercetin Reduces Illness but Not Immune Perturbations after Intensive Exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 39:1561-1569
47. Nieman DC, Williams AS, Shanely RA, et al. Quercetin's influence on exercise performance and muscle mitochondrial biogenesis. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(2):338-45.
48. Nelson L.D, Cox M.M. *Lehninger Principios de Bioquímica*. 2001. 3 edición. Ed. Omega.
49. Nutr, J., Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., & Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants : chemistry , metabolism Flavonoid antioxidants : chemistry , metabolism and structure-activity relationships, (April 2016), 572-584. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5)
50. OMS, "Nutricion XXI: Alimentos Naturales" . Feb 2010.
51. Patrizio, F., Ditroilo, M., Felici, F., Duranti, G., De Vito, G., Sabatini, S., ... Bazzucchi, I. (2018). The acute effect of Quercetin on muscle performance following a single resistance training session. *European Journal of Applied Physiology*, 118(5), 1021-1031. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3834-y>
52. Pérez León, Antonia del Carmen. 23. Web. 18 Mar. 2013. <[http://dcb.fi-c.unam.mx/CoordinacionesAcademicas/FisicaQuimica/Quimica/clases\\_virtuales](http://dcb.fi-c.unam.mx/CoordinacionesAcademicas/FisicaQuimica/Quimica/clases_virtuales)
53. Petr, M., Stastny, P., Zajac, A., & Tufano, J. J. (2018). The Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Transcriptional Coactivators Gene Variations in Human Trainability : A Systematic Review. <https://doi.org/10.3390/ijms19051472>
54. Pilegaard H, Saltin B, Neufer D. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 $\alpha$  gene in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2003; 546(Pt 3): 851-858.
55. PubChem. (s.f.). Quercetin. Recuperado de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin>
56. Rahimi, R. (2018). The effect of CYP1A2 genotype on the ergogenic properties of caffeine during resistance exercise : a randomized , double-blind , placebo-controlled , crossover study, 2. (Rahimi, 2018)
57. Razi, S., Cogger, V. C., Kennerson, M., Benson, V. L., McMahon, C., Blyth, F. M., ... Couteur, D. G. Le. (2017). SIRT1 Polymorphisms and Serum-Induced SIRT1 Protein Expression in Aging and Frailty : The CHAMP Study, 72(7), 870-876. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx018> (Razi, 2017)
58. Riva, A., Vitale, J. A., Belcaro, G., Hu, S., Feragalli, B., Vinciguerra, G., ... Togni, S. (2018). Quercetin phytosome® in triathlon athletes: A pilot registry study. *Minerva Medica*, 109(4), 285-289. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.18.05681-1>

59. Röder, P. V., Geillinger, K. E., Zietek, T. S., Thorens, B., Koepsell, H., & Daniel, H. (2014). The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS ONE*, 9(2), 20–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089977>
60. Scarpulla, R. C., Vega, R. B., & Kelly, D. P. (2012). Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 23(9), 459–466. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.06.006>
61. Steinbacher, P., Feichtinger, R. G., Kedenko, L., & Kedenko, I. (2015). The Single Nucleotide Polymorphism Gly482Ser in the PGC-1  $\alpha$  Gene Impairs Exercise-Induced Slow-Twitch Muscle Fibre Transformation in Humans, 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123881>
62. Southward, K., Rutherford-Markwick, K.J. & Ali, A. *Sports Med* (2018) 48: 1913. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0939-8>
63. Tharabenjasin, P., Pabalan, N., & Jarjanazi, H. (2019). Association of PPARGC1A Gly428Ser ( rs8192678 ) polymorphism with potential for athletic ability and sports performance : A, (iv), 1–18.
64. Teresa Donato, M. (2000). ¿Qué es el citocromo P-450 y cómo funciona?, 29–62. Retrieved from [https://www.uv.es/~jcastell/Citocromo\\_P450.pdf](https://www.uv.es/~jcastell/Citocromo_P450.pdf)
65. Vaughan, R. A., Mermier, M., Bisoffi, M., Trujillo, A., & Conn, C. A. (2013). Dietary stimulators of the PGC-1 superfamily and mitochondrial biosynthesis in skeletal muscle. A mini-review, (December). <https://doi.org/10.1007/s13105-013-0301-4>
66. Veloso, M., Meneguette, D. O., & Esméria, M. (2016). Polymorphism in the SIRT1 gene and parameters of metabolic syndrome in a sample of the adult Brazilian population, 29(1), 1–10.
67. Wang, J., Qian, X., Gao, Q., Lv, C., Xu, J., Jin, H., & Zhu, H. (2018). Quercetin increases the antioxidant capacity of the ovary in menopausal rats and in ovarian granulosa cell culture in vitro. *Journal of ovarian research*, 11(1), 51. doi:10.1186/s13048-018-0421-0
68. Wolfram S, Block M, Ader P (2002) Quercetin-3-glucoside is transported by the glucose carrier SGLT1 across the brush border membrane of rat small intestine. *J Nutr* 132: 630–635.
69. Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, Troy A, Cinti S, Lowell B, Scarpulla RC, Spiegelman BM. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*. 1999; 98(1): 115-24.
70. Wright DC, Han DH, Garcia-Roves PM, Geiger PC, Jones TE, Holloszy JO. Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1 $\alpha$  expression. *J Biol Chem*. 2007; 282(1):194-9.
71. Xia, F., Zhong, Y., Li, M., Chang, Q., Liao, Y., Liu, X., & Pan, R. (2015). Antioxidant and anti-fatigue constituents of Okra. *Nutrients*, 7(10), 8846–8858. <https://doi.org/10.3390/nu7105435>