

Análisis de la mejora de la calidad del sueño y la ansiedad en estudiantes universitarios, bajo estrés, mediante el consumo de cerveza sin alcohol

Lourdes Franco Hernández¹, Rafael Bravo Santos¹, Carmen Galán de Isla¹, Ana Beatriz Rodríguez Moratinos¹, Carmen Barriga Ibars¹, Javier Cubero Juárez²

¹Grupo de Investigación: Neuroinmunofisiología y Crononutrición. Dpto. de Fisiología.

²Laboratorio de Educación para la Salud. Área de Dca. de Ciencias Experimentales. Universidad de Extremadura. Badajoz. España.

Recibido: 31.07.2012
Aceptado: 29.10.2012

Palabras clave:
Cerveza. Sueño.
Ansiedad. Estudiantes.

Resumen

Fundamentos: La cerveza sin alcohol es una bebida saludable. Esta contiene lúpulo que junto a sus polifenoles: myrcenol y xanthumol aportan a la cerveza propiedades sedantes. Nuestro objetivo es determinar la influencia de la cerveza sin alcohol sobre la ansiedad y la calidad del sueño nocturno, en una población de estudiantes sometidos a estrés.

Métodos: Se reclutó una población de 31 estudiantes. Se les analizó el sueño mediante Activimetría por Actiwatch®, durante 3 semanas. Y se les realizaron el *Cuestionario de sueño Pittsburgh* y *Cuestionario de ansiedad STAI*. Las 2 últimas semanas se ingirió una cerveza sin alcohol en la cena.

Resultados: En Activimetría se mostraron diferencias significativas ($p < 0,05$) en cuanto a la disminución de la Latencia de sueño tras la ingesta de cerveza sin alcohol ($16,67 \pm 17,62$ min), frente al grupo control ($22,19 \pm 21,34$ min). También se observaron diferencias en el *Cuestionario de sueño Pittsburgh*, siendo estadísticamente significativas en la segunda semana de tratamiento ($7,07 \pm 4,37$) frente a la Semana Control ($9,03 \pm 6,31$). Además del *Cuestionario de Ansiedad/Estado STAI*, que mostró disminución.

Conclusión: La Latencia de sueño analizada por Activimetría mejora tras la toma de una cerveza sin alcohol en la cena. El *Índice de sueño de Pittsburgh* constata dicha mejora en el sueño nocturno. Así como la disminución de la *Ansiedad/Estado por STAI*.

Analysis of improved sleep quality and anxiety in college students under stress by consuming non-alcoholic beer

Summary

Introduction: Non-alcoholic beer it is a healthy beverage. Its contains hop, and polyphenols: myrcenol and xanthoumol giving beer sedative properties. Our aim is to determine the influence of non-alcoholic beer on anxiety and sleep quality in a student population under stress.

Methods: A population of 31 students. Sleep data were collected through Actimetry (Actiwatch®) for 3 weeks. Participants filled out the *Pittsburgh Sleep Questionnaire* and *STAI Anxiety Questionnaire*. Last 2 weeks volunteers ingested a non-alcoholic beer at dinner.

Results: Results showed significant differences ($p < 0.05$) of reduction in Sleep latency after ingesting non-alcoholic beer (16.67 ± 17.62 min) versus the control group (22.19 ± 21.34 min). Statistically significant differences were showed in the *Pittsburgh Sleep Questionnaire* in the second week of treatment (7.07 ± 4.37) compared to the Control week (9.03 ± 6.31). Regarding the *STAI Anxiety Questionnaire*, it was observed a decrease.

Conclusion: There is a decrease in Sleep latency after ingesting non-alcoholic beer at dinner. *The Pittsburgh Sleep Index* found that improvement in nighttime sleep. And the *Anxiety/State by the STAI* improves.

Key words:
Beer. Sleep.
Anxiety. Students.

Correspondencia: Lourdes Franco
E-mail: lourdesfh@unex.es

Introducción

La cerveza, está compuesta por distintos componentes que confieren a esta bebida fermentada distintas propiedades beneficiosas para la salud¹. Entre estos componentes se encuentran los ácidos alfa del lúpulo (*Humulus lupulus*), y sus polifenoles: myrcenol y el xanthumol, todos ellos modulan la actividad de los receptores del neurotransmisor GABAA, haciendo que esta bebida fermentada, cuando posee una concentración menor al 1% en alcohol, presente propiedades hipnóticas contrastadas²⁻⁶. Aunque existe una gran variedad de niveles para un "consumo moderado de alcohol", cabe indicar que el alcohol no afecta a toda la población por igual, pues depende principalmente del Índice de Masa Corporal (IMC) de cada individuo. El Centro de Información Cerveza y Salud (CICyS), se refiere a la ingesta moderada como aquella de aproximadamente 10 g de alcohol diarios, lo que equivale a unos 200 mL de cerveza (1 caña), con un contenido alcohólico de entre 4-5°. En numerosos trabajos científicos^{7,8}, como "consumo moderado de alcohol" se recomienda 330 mL/día (1 tercio) para mujeres y 660 mL/día (2 tercios) en el caso de los hombres. Finalmente, la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), recomienda el consumo de 2 unidades al día (una unidad equivale a 10 g de etanol). Por todo lo expuesto, la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC)², incluye en la Pirámide de la Alimentación Saludable –principal referencia en materia nutricional de nuestro país– las bebidas fermentadas (cerveza, vino o sidra) de forma opcional y moderada.

Por otro lado, todos los seres vivos disponen de un sistema capaz de medir el tiempo, es decir, un reloj biológico que controla sus funciones, tanto en lo que se refiere a variables bioquímicas, fisiológicas, como de conducta. La ritmicidad es, de este modo, una de las propiedades fundamentales de los seres vivos^{7,9}. Uno de los ritmos más importantes es ritmo circadiano sueño/vigilia. El sueño es una necesidad humana básica, es un proceso universal común a todas las personas. El sueño se considera como un estado de alteración de la conciencia en el que la percepción y la reacción al ambiente del paciente están disminuidas. El sueño se caracteriza por una actividad física mínima, niveles variables de conciencia, cambios en los procesos fisiológicos orgánicos y disminución de la respuesta ante estímulos externos¹⁰. El deterioro de la salud física se manifiesta, en primer lugar, por alteración de los hábitos, trastornos del sueño y alimentarios, y más a largo plazo, por alteraciones cardiovasculares y neuropsíquicas¹¹.

Las alteraciones neuropsíquicas, como la ansiedad, vienen desencadenadas por un estrés como es el de los exámenes, es decir, la ansiedad es la respuesta psicológica al estrés. La ansiedad académica puede estar relacionada con la presencia de depresión en los estudiantes universitarios. Se puede experimentar una imposibilidad de actuar, tomar decisiones, expresarse uno mismo o manejar situaciones cotidianas. Como consecuencia, se puede tener dificultad a la hora de leer y entender preguntas, organizar pensamientos o recordar palabras o conceptos¹².

Teniendo en cuenta estas premisas, nos propusimos analizar la posible mejora de la calidad del sueño y la ansiedad en estudiantes universitarios en periodo de exámenes oficiales mediante el consumo, durante la cena, de cerveza sin alcohol.

Método

Población a estudio

Se reclutó una población de 31 (15 mujeres y 16 varones) individuos sanos con normopeso cuyas características antropométricas se encuentran descritas en la Tabla 1. Todos los estudiantes se encontraban bajo el estrés sometido a los exámenes oficiales de la Universidad de Extremadura. Dicho ensayo fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Extremadura. Así todos los individuos enrolados aceptaron y firmaron el correspondiente Consentimiento Informado.

Tabla 1. Datos antropométricos de la población estudiada.

Parámetro antropométrico	Media	Desviación Estándar
Edad (años)	23	±2,3
Peso (kg)	64,8	±14,4
Altura (m)	1,70	±0,09
IMC (kg/m ²)	22	±3,3

IMC: índice de masa corporal (n=31); 15 mujeres y 16 varones.

Protocolo

Dado que los sujetos enrolados para participar en nuestra investigación, debían estar bajo condiciones significativas de estrés, el experimento se llevó a cabo en periodo de exámenes universitarios oficiales en la convocatoria de febrero de 2012.

Se eligió un diseño de intervención longitudinal, mediante estudio cruzado en el que cada sujeto fue su propio control. El período experimental fue de 3 semanas, siendo los primeros 7 primeros días los correspondientes al control, sin cerveza (Semana control). Durante los 14 días siguientes, los 7 primeros correspondientes a la "Semana 1" y los 7 restantes a la "Semana 2", los individuos ingirieron cerveza durante la cena, 330 mL de cerveza sin alcohol (*Mahou Laiker Sin*[®]). Durante el tiempo que duró el ensayo los sujetos portaron en la muñeca no dominante un actímetro (*Actiwatch*[®], *Cambridge Neurotechnology*[®]), el cual registra su actividad diaria y nos permite conocer todos los parámetros de sueño necesarios para la consecución del estudio. Los parámetros analizados mediante el software *Sleep Analysis*[®] (*Cambridge Neurotechnology*[®]) fueron los siguientes:

- Tiempo en cama: tiempo permanecido en cama.
- Tiempo real del sueño: determinado por algoritmos, siendo

equivalente a la diferencia entre el tiempo de sueño asumido menos el tiempo de vigilia.

- Eficiencia de sueño: porcentaje de tiempo de sueño mientras el sujeto permanece en la cama.
- Latencia de sueño: tiempo que transcurre antes del inicio del sueño.
- Actividad total: número total de actividad durante el sueño nocturno.

Además al final de cada semana los voluntarios rellenaron 2 cuestionarios: el *Test de calidad de sueño de Pittsburg*¹³ y el *Cuestionario de ansiedad Estado/Rasgo STAI*¹⁴. Ambos fueron autocompletados al final de cada una de las 3 semanas en las que se llevó a cabo el experimento. El Cuestionario de Pittsburg, mediante los parámetros de calidad subjetiva del sueño, latencia, duración, eficiencia habitual, alteraciones, uso de medicación hipnótica y disfunción diurna obtenemos la calidad subjetiva del sueño. Las preguntas hacen referencia a la última semana. La puntuación de los siete componentes oscila entre 0 (no existe dificultad) y 3 (grave dificultad); la puntuación global tiene un rango entre 0 (ninguna dificultad) y 42 (dificultades en todas las componentes)¹⁵. El otro cuestionario que se analizó fue el *Cuestionario de Ansiedad Estado/Rasgo STAI*. Este cuestionario consta de dos partes, con 20 preguntas cada una de ellas. La primera parte son las preguntas Ansiedad/Estado (A/E), donde se evalúa un estado emocional transitorio, caracterizado por sentimientos subjetivos, conscientemente percibidos, de atención y aprensión y por hiperactividad del sistema nervioso autónomo. La segunda parte, las preguntas Ansiedad/Rasgo (A/R), señalan una propensión ansiosa, relativamente estable, que caracteriza a los individuos con tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras. El tiempo de aplicación es de 20 minutos aproximadamente y se separa a la población por sexos. Esclarecer según indican los rigurosos resultados elaborados por Spielberg, que para el Percentil 50 la Ansiedad / Estado en población femenina sana debe de ser 21 y para población masculina sana debe de ser 19¹⁴.

Análisis estadístico

1. Estudio Descriptivo: cálculo de los valores representativos de la media aritmética $\bar{X} \pm$ desviación estándar (DS).
2. Estudio Inferencial: Tras comprobar que por el *Test de Kolmogorov-Smirnov*, la población seguía una distribución normal. Los resultados fueron analizados utilizando la *Prueba de t-Student* para comparaciones de grupos equilibrados dos a dos, tomando como nivel de significación $p < 0,05$.

Para la resolución estadística de los datos obtenidos, se precisó el software *Graphpad Prism*®. v.5.50 para entorno Windows®.

Resultados

Para el estudio de los parámetros de sueño analizados por Activimetría dispusimos de 18 voluntarios (n=18). Todos los

resultados que a continuación se exponen, fueron obtenidos mediante el software *Sleep Analysis*®.

Como se observa en la Figura 1, los parámetros *Tiempo en Cama* (1a), *Sueño Real* (1b), *Eficiencia de Sueño* (1c) y *Actividad Total* (1d) no mostraron cambios significativos. Indicar que el consumo de una cerveza sin alcohol en la cena a lo largo de las 2 semanas nunca produjo descenso en la calidad del sueño nocturno.

Latencia de sueño

En cuanto a la Latencia del sueño, (Figura 2) los resultados obtenidos mostraron que tanto en la primera (18,22±18,12 min), como en la segunda semana de tratamiento (16,67±17,62 min) de la toma de cerveza sin alcohol por la noche, se obtuvo una disminución significativa ($p \leq 0,05$) en cuanto a este parámetro respecto al grupo control (22,19±21,34 min).

Índice de calidad de sueño de Pittsburgh

Tal y como se observa en la Figura 3, se apreció un sueño de mayor calidad en los alumnos en época de estrés desde la primera semana de tratamiento de la toma de cerveza sin alcohol por la noche.

Esta mejora fue significativamente mejor ($p \leq 0,05$) en la segunda semana (7,07±4,37) de tratamiento respecto al control (9,03±6,31).

Cuestionario Ansiedad Estado-Rasgo

Los resultados obtenidos en hombres se recogen en la Tabla 2. En la misma se indica un descenso en la Ansiedad/Estado (A/E) a lo largo del tratamiento. Estos valores descendieron de 21,06±10,05 en el Control a 18,76±8,44 en la Semana 1 y 16,23±7,09 en la Semana 2. Aclarar que comparando nuestros resultados con los elaborados por Spielberg *et al.*, se observó, fehacientemente, que partíamos de una situación de Ansiedad/Estado (A/E) al obtener

Tabla 2. Análisis de la ansiedad de la población masculina en estudio, que ingirió cerveza sin alcohol (330 ml), durante la cena.

Semanas	Ansiedad/Estado	Ansiedad/Rasgo
Control	21,06±10,05	19,82±6,95
Semana 1	18,76±8,44	19,26±5,73
Semana 2	16,23±7,09	18,82±5,34

Ansiedad ($\bar{X} \pm DE$) de n=16 alumnos varones. Control: semana que ingirieron su dieta habitual. Semana 1: del día 1 al 7 de tratamiento. Semana 2: del día 8 al 14 de tratamiento.

Ansiedad/ Estado para el Percentil 50 en población masculina=21. Spielberg *et al* 2008.

Figura 1. Resultados obtenidos ($\bar{X} \pm DE$) en el Tiempo en Cama (1a), Sueño Real (1b), Eficiencia de Sueño (1c) y Actividad Total (1d) de los alumnos que ingirieron una cerveza sin alcohol en la cena durante las 2 semanas que duró el tratamiento (n=18). Control: semana que ingirieron su dieta habitual. Semana 1: del día 1 al 7 de tratamiento. Semana 2: del día 8 al 14 de tratamiento.

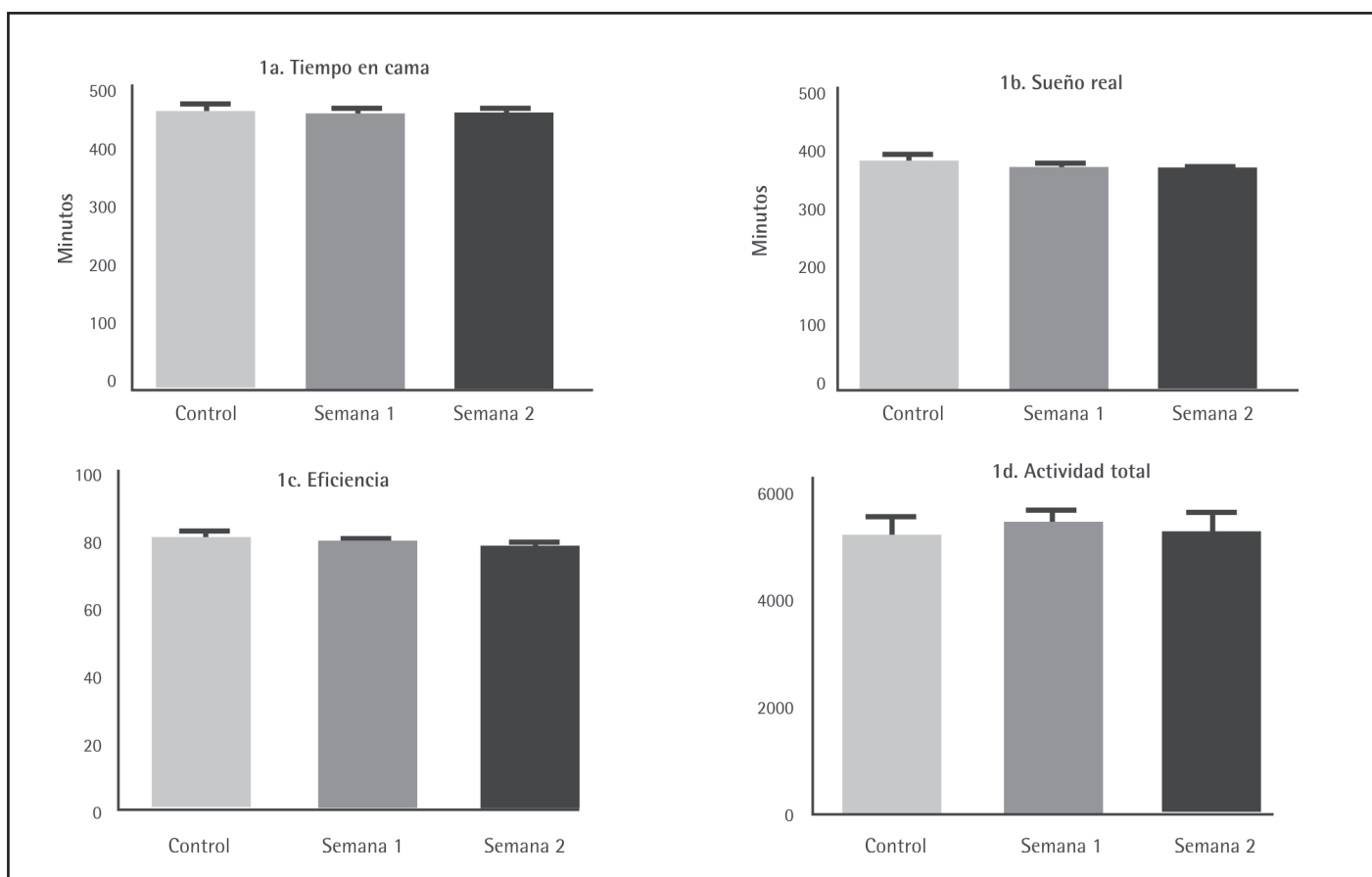


Figura 2. Resultados obtenidos ($\bar{X} \pm DE$) del parámetro Latencia de Sueño en alumnos en época de exámenes que tomaron cerveza sin alcohol en la cena (n=18). Control: semana que ingirieron su dieta habitual. Semana 1: del día 1 al 7 de tratamiento. Semana 2: del día 8 al 14 de tratamiento. *p-valor \leq 0.05 respecto al control.

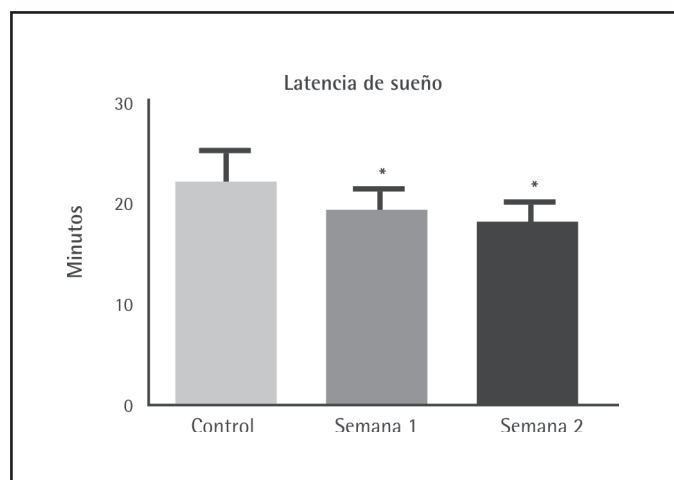


Figura 3. Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg ($\bar{X} \pm DE$) de alumnos en época de exámenes tras la toma de cerveza sin alcohol por la noche. (n=28). Control: semana que ingirieron su dieta habitual. Semana 1: del día 1 al 7 de tratamiento. Semana 2: del día 8 al 14 de tratamiento. *p-valor $<$ 0.05 con respecto al control.

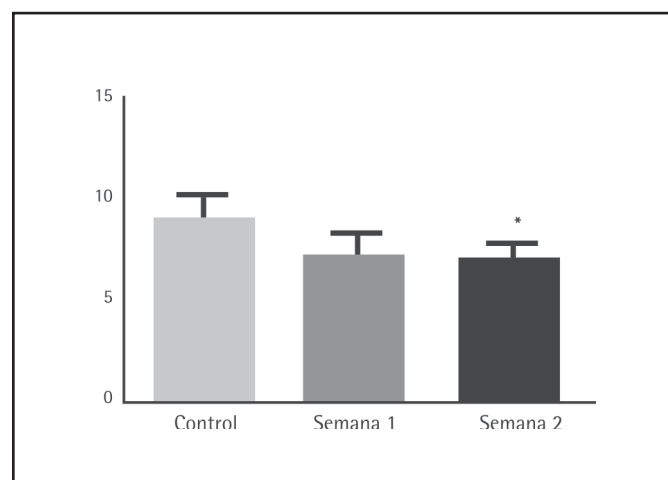


Tabla 3. Análisis de la ansiedad de la población femenina en estudio, que ingirió cerveza sin alcohol (330 ml) durante la cena.

Semanas	Ansiedad/Estado	Ansiedad/Rasgo
Control	24,25±11,58	21,67±8,52
Semana 1	24,25±12,82	23,24±10,27
Semana 2	20,56±13,19	22,31±9,00

Ansiedad ($\bar{X} \pm DE$) de $n=15$ alumnas mujeres. Control: semana que ingirieron su dieta habitual. Semana 1: del día 1 al 7 de tratamiento. Semana 2: del día 8 al 14 de tratamiento.

Ansiedad/ Estado para el Percentil 50 en población masculina=19. Spielberg et al., 2008.

en la semana de control: 21,06±10,05, siendo superior al valor correspondiente al Percentil 50, es decir: 19.

Si comparamos los valores de nuestras voluntarias con los publicados en 2008 por Spielberg et al., también se observó que inicialmente partíamos de condiciones de Ansiedad/Estado (A/E) elevadas, debido al estrés de los exámenes oficiales, corroborado con el valor: 24,25±11,58, superior al valor: 21 correspondiente al Percentil 50. Los resultados obtenidos en las jóvenes voluntarias que realizaron el estudio indican que el valor de la Ansiedad/Estado (A/E) obtenido para el control: 24,25±11,58, disminuyó tras la ingesta de cerveza sin alcohol en la cena durante dos semanas con un valor correspondiente de: 20,56±13,19 (Tabla 3).

Con respecto a la Ansiedad/Rasgo (A/R) indicar que los valores no se alteraron, para el total de la población que participó en el ensayo.

Discusión y conclusiones

En el presente ensayo se observa cómo el consumo de una cerveza sin alcohol durante la cena mejora la calidad de sueño nocturno mediante la técnica del *Actiwatch*® en nuestra población a estudio. Así, se observa una disminución en el parámetro registrado de la *Latencia de sueño*, es decir, con el consumo de cerveza sin alcohol en la cena se genera una reducción en el tiempo de aparición de sueño. Esta disminución es más significativa en la Semana 2 de la ingesta de la cerveza sin alcohol en la cena, esto es así debido al efecto tiempodependiente^{3,4} de los componentes de la cerveza. Este hecho representa una mayor calidad del sueño nocturno.

Respecto a los resultados obtenidos con la aplicación del *Cuestionario del índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh*, se aprecia una mejora subjetiva del sueño, tanto en la primera como en la segunda semana de la toma de cerveza sin alcohol en la cena por parte de los voluntarios. Esta mejora es estadísticamente significativa en la Semana 2 de nuestro estudio. Esto se debe al

efecto tiempodependiente que responde a los componentes de la cerveza que actúan sobre el sueño^{3,16,17}.

En cuanto al *Cuestionario de Ansiedad/Estado (A/E)* los resultados nos muestran una tendencia en la disminución de la ansiedad, es decir, efecto ansiolítico en la población a estudio. En los varones, este efecto ansiolítico se muestra ya en la primera semana en que consumieron cerveza sin alcohol en la cena. Sin embargo, en mujeres, esta mejoría se observa en la segunda semana en la que se llevó a cabo nuestro ensayo.

Por tanto, el consumo de una cerveza sin alcohol en la cena ayuda a conciliar el sueño y de este modo evitar la cronodisrupción que se define como una importante perturbación del orden temporal interno de los ritmos circadianos fisiológicos, bioquímicos y del comportamiento. Esta cronodisrupción depende, entre otros efectos, de que los relojes periféricos produzcan ritmos ordenados por el marcapasos central¹⁸. La cronodisrupción puede producirse por varias situaciones como el trabajo por turnos o el *jet-lag*. Con todo esto, la cronodisrupción está relacionada con un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades o el aumento de patologías ya existentes como el envejecimiento prematuro, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad o el síndrome metabólico y por ello, la cronobiología puede utilizarse como una herramienta para combatir determinadas enfermedades¹⁹.

Además, en los últimos años, han sido de gran importancia los estudios sobre la composición de las plantas y los efectos de los fitonutrientes en la salud. Referente al lúpulo y a la cerveza sus mecanismos hipnóticos no son muy conocidos, no habiéndose estudiado el papel que juegan esta planta en dicha bebida fermentada^{20,21}. Por todo ello, este ensayo, tiene gran importancia ya que aporta resultados significativos obtenidos en humanos que consumieron estos fitonutrientes con propiedades sedantes.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración a los voluntarios estudiantiles de la Universidad de Extremadura.

Esta investigación ha sido financiada a través del Plan I.D.T.I de la UEx, 2010 Acción VII. Proyectos de Iniciación a la Investigación y el Desarrollo Tecnológico; *Consejería de Salud y Política Social, Junta de Extremadura; Vicerrectorado de Investigación, Innovación e Infraestructura Científica*, Universidad de Extremadura; junto al Centro de Información Cerveza y Salud (CICS).

Bibliografía

1. Posada J. *Estudio recopilatorio "Cerveza y salud"*. Escuela Superior de Cerveza y Malta. Madrid: Centro de información Cerveza y Salud. 1998.
2. Sánchez CL, Franco L, Bravo R, Rubio C, Rodríguez AB, Barriga C, et al. Cerveza y salud, beneficios en el sueño. *Rev. Esp. Nutr. Comunitaria*. 2010;13(3):160-3.

3. Franco L, Sánchez C, Bravo R, Rodríguez A, Barriga C, Cubero J. The sedative effects of Hops (*Humulus lupulus* L.), a component of beer, in the rhythm of activity / rest. *Acta Physiol. Hung.* 2012;99(2):133-9.
4. Franco L, Sánchez C, Bravo R, Rodríguez AB, Barriga C, Romero E, *et al.* The sedative effect of non-alcoholic beer in healthy female nurses. *PLoSone.* 2012;7(7): e37290.
5. Meissner O, Haberlein H. Influence of xanthoumol on the binding behavior of GABAA receptors and their lateral mobility at hippocampal neurons. *Plant Med.* 2006;72:656-8.
6. Ahoshima H, Takeda K, Okita Y, Sheikh Julfikar H, Koda H, *et al.* Effect of beer and hop on ionotropic γ -aminobutyric acid receptors. *J Agric Food Chem.* 2006;54:2514-1519.
7. Greene R, Siegel J. Sleep: a functional enigma. *Neuromolecular Med.* 2004;5(1):59-68.
8. Madrid JA, Sánchez Vázquez FJ, Rol MA. *Análisis del ritmo circadiano de sueño-vigilia, frecuencia cardíaca, presión arterial, flujo respiratorio máximo, temperatura corporal, fuerza muscular y velocidad de reacción.* Prácticas de cronobiología. Facultad de Medicina, Universidad de Murcia. [Curso2002-03]. Disponible en: www.um.es/cronobio/ [accedido 2011 Noviembre 23].
9. González N. *El horario de verano un factor de producción de ansiedad.* Disponible en: www.monografias.com/trabajos11/ansi/ansi.shtml [accedido 2011 Noviembre 18].
10. Kozier B, Erb G, Berman A, Snyder S. *Fundamentos de enfermería: conceptos, proceso y práctica.* Madrid: McGraw -Hill; 2005.
11. Kivimaki M, Virtanen M, Elovainio M, Vaananen A, Keltikangas-Jarvinen L, Vahtera J. Prevalent cardiovascular disease, risk factors and selection out of shift work. *Scand J Work Environ Health.* 2006;32:204-8.
12. Marcuello García AA. *La ansiedad ante los exámenes.* Disponible en: www.psicologiaonline.com/autoayuda/examenes/ansiedad.shtml [accedido 2012 Marzo 15].
13. Jiménez-Genchi A, Monteverde-Maldonado E, Nenclares-Portocarrero A, Esquivel-Adame G, de la Vega-Pacheco A. Reliability and factorial analysis of the Spanish version of the Pittsburg Sleep Quality Index among psychiatric patients. *Gac Med Mex.* 2008;Nov-Dec;144(6):491-6.
14. Spielberger, R.L. Gorsuch, R.E. Lushene. *Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo*, C.D. Madrid. 2008
15. Jiménez-Genchi A, Monteverde-Maldonado E, Nenclares-Portocarrero A, Esquivel-Adame G, de la Vega-Pacheco A. Reliability and factorial analysis of the Spanish version of the Pittsburg Sleep Quality Index among psychiatric patients. *Gac Med Mex.* Nov-Dec; 2008;144(6):491-6.
16. Wohlfart R, Hansel R, Schmidt H. The sedative-hipnptic principle of hops. 4. Pharmacology of the hop substance 2-methyl-3-buten-2-ol. *Planta Med.* 1983;48:120-3.
17. Schiller H, Foster A, Vonhoff C, Hegger M, Biller A, Winterhoff H. Sedating effects of *Humulus lupulus* L extract. *Phytomedicine.* 2006;13:535-41.
18. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(1):50-61.
19. Martínez-Carpio PA, Corominas A. Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. *Med Clin.* 2004;123(6):230-5.
20. Heber D. Vegetables, fruit and phytoestrogens in the prevention diseases. *J. postgrad. Med.* 2004;50:145-9.
21. Mayoraga M, Iborra A, Estany S, Martínez P. Protective effect of vitamin E in a animal model of LPS-induced inflammation. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004;52:361-5.