
Nutrimetabólica y deporte

PID_00266849

Rafael Llorach
Mireia Urpi-Sarda

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 2 horas



Rafael Llorach

Mireia Urpi-Sarda

El encargo y la creación de este recurso de aprendizaje UOC han sido coordinados por la profesora: Laura Esquiús (2019)

Primera edición: octubre 2019
© Rafael Llorach, Mireia Urpi-Sarda
Todos los derechos reservados
© de esta edición, FUOC, 2019
Av. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona
Realización editorial: FUOC

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño general y la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste eléctrico, químico, mecánico, óptico, grabación, fotocopia, o cualquier otro, sin la previa autorización escrita de los titulares del copyright.

Índice

1. Metabolómica: Conceptos generales, definiciones.....	5
1.1. Definiciones	5
1.2. Tipos de análisis metabolómicos	7
2. Diagrama de trabajo de la metabolómica.....	8
2.1. Recolección y tipo de muestras biológicas	8
2.2. Adquisición y análisis de datos	9
2.3. Identificación metabólica	9
2.4. Interpretación biológica	9
3. Metabolómica nutricional o nutrimetabolómica.....	11
3.1. El <i>food metabolome</i> y su importancia	12
4. Metabolómica en el deporte.....	14
4.1. Estudio de relación entre datos metabolómicos, deporte y rutas metabólicas	16
5. Efecto de la nutrición en el deporte: enfoque metabolómico	19
5.1. Intervención dietética con alimentos a base de té verde	19
5.2. Intervención con polifenoles	19
5.3. Intervención con frutas y otros alimentos	20
5.4. Sin intervención dietética	20
Bibliografía.....	25

1. Metabolómica: Conceptos generales, definiciones

El ser humano presenta una importante diversidad de reacciones bioquímicas y rutas metabólicas que confieren un enorme grado de intercomunicación haciendo que su organismo manifieste una enorme complejidad, tanto genotípica como fenotípica. Para poder estudiar esta complejidad se necesita la generación de nuevas aproximaciones que sean capaces de conjugar todas estas fuentes de variación. En la actualidad, la ciencia vive una etapa donde la combinación de técnicas analíticas de alto rendimiento junto a potentes algoritmos matemáticos está llevando las aproximaciones ómicas a una nueva dimensión del conocimiento. El listado de ómicas va creciendo día a día, siendo las más utilizadas: la genómica, transcriptómica, proteómica y la metabolómica.

Material complementario

Para profundizar en las diferentes ómicas y entender la información biológica que nos aportan, consultar la figura 1 del siguiente artículo: <https://bit.ly/2EyebYr>.

1.1. Definiciones

En este apartado se expondrán las principales definiciones que son necesarias para que se entienda cómo funciona un estudio metabolómico y cuáles son las diferentes etapas. En este sentido, comenzaremos por la definición más importante: ¿qué es la metabolómica?

De manera general, la **metabolómica** se define como el análisis global del conjunto de metabolitos de bajo peso molecular presentes en una muestra biológica.

Prestemos atención a los tres puntos importantes de esta definición:

1) **Análisis global.** Se entiende por análisis global el estudio completo del conjunto de metabolitos de una determinada muestra. Si atendemos a la gran diversidad de compuestos químicos que puede haber en una muestra biológica, resulta casi imposible que este análisis se pueda llevar a cabo utilizando una única técnica analítica. Como consecuencia, se dice que los resultados del estudio del conjunto de metabolitos de una muestra son dependientes de la técnica de adquisición de datos utilizada.

2) **Metabolito de bajo peso molecular.** Esta parte de la definición hace referencia a compuestos químicos que están presentes en una muestra determinada que presenta un bajo peso molecular. En el campo de la metabolómica, se considera un metabolito a aquellas sustancias que tienen un peso molecular menor de 1000 daltons, aunque también hay quien dice que menor de 1500 daltons.

Presta atención en el peso molecular, ya que hay metabolitos que tienen un peso superior al expresado pero son objeto de otras ómicas.

3) Muestra biológica. En este caso se hace referencia a que distintas muestras tendrán distintos metabolomas. El ejemplo más frecuente es cuando se compara sangre y orina. Incluso podríamos obtener diferencias en la sangre de un mismo individuo si la muestra fuera obtenida en distintos momentos. Este punto también implica que es posible hacer metabolómica a nivel de biofluidos, celular, tisular, etc.

Una vez tenemos clara esta definición, el concepto siguiente que es fundamental conocer es el de «metaboloma».

Así, entenderemos por **metaboloma** al conjunto de metabolitos que hay en una muestra determinada (Gibney y otros, 2005).

Si analizamos todos los factores que pueden influir en la composición del metaboloma de un individuo, estos los podemos englobar en dos grandes grupos (Gibney y otros, 2005):

- **Factores exógenos.** En este grupo se incluirían todos aquellos factores que provienen del exterior del individuo. Dentro de este grupo encontraríamos la dieta, los fármacos, los factores ambientales, etc.
- **Factores endógenos.** En este grupo estarían agrupados todos aquellos factores que provienen del interior del ser humano, tales como edad, género, etc.

Por lo tanto, cuando se habla del metaboloma humano siempre hay que tener en cuenta que estará compuesto por la suma de la parte exógena más la parte endógena.

En línea con esta característica se definen dos metabolomas, el endógeno y el exógeno:

- **Metaboloma endógeno.** Estaría compuesto por aquellos metabolitos derivados directamente de las reacciones bioquímicas propias del ser vivo estudiado.
- **Metaboloma exógeno.** Es aquella parte del metaboloma que proviene de la exposición del individuo a agentes medioambientales, alimentos, etc. Cabe destacar que dentro de este metaboloma externo se encontraría el metaboloma alimentario, también llamado *food metabolome* (Scalbert y otros, 2014).

Ved también

El metaboloma alimentario será analizado con más profundidad en el apartado dedicado a la metabolómica nutricional.

Resumiendo, la metabolómica presenta como objetivo estudiar el metaboloma en condiciones fisiológicas y/o fisiopatológicas determinadas para así obtener una foto general de la situación metabólica de una muestra biológica. El nivel de complejidad en el que se estudia el metaboloma va desde el propio organismo hasta el nivel celular pasando por tejidos y órganos (Dettmer y otros, 2007; Fiehn, 2002; Oliver, 2002).

1.2. Tipos de análisis metabolómicos

Las aproximaciones metabolómicas para analizar el metaboloma pueden dividirse en dos (Orešič, 2009):

- **Metabolómica dirigida.** Este tipo de metabolómica está basada en desarrollar un método de trabajo que permita cuantificar la presencia de uno o varios componentes conocidos de una o más rutas metabólicas que están relacionadas con alguna situación fisiológica y/o fisiopatológica. En este sentido, el investigador decide con anterioridad los metabolitos que cuantifica en su muestra biológica. Esta cuantificación, por ejemplo, permitiría al investigador extraer conclusiones del grado de alteración fisiológica, estado nutricional, efecto de un tratamiento o situación, etc.
- **Metabolómica no dirigida.** Este tipo de metabolómica tiene un marcado carácter exploratorio, y su objetivo principal es realizar una aproximación general, mediante un análisis global de las muestras biológicas, para identificar nuevos metabolitos y, en consecuencia, las rutas metabólicas implicadas que nos aporten nuevas hipótesis de estudio.

Ambas han sido utilizadas exitosamente tanto en estudios relacionados con el deporte como en estudios de nutrición y deporte.

2. Diagrama de trabajo de la metabolómica

De manera general, un experimento metabolómico presenta diferentes y diversas etapas (Ulaszewska y otros, 2019), las cuales hemos agrupado en cuatro pasos principales:

- Recolección y tipo de muestras biológicas
- Adquisición y análisis de datos
- Identificación metabólica
- Interpretación biológica

2.1. Recolección y tipo de muestras biológicas

Este apartado está relacionado con el diseño experimental del ensayo que se pretende llevar a cabo. Se considera que los estudios metabolómicos donde el personal investigador controla determinados parámetros del estudio, tales como la heterogeneidad de la población y las distintas intervenciones –como la dieta a estudiar comparada con un grupo control (estudios de intervención controlados)–, aportan un gran número de marcadores; por el contrario, cuando estos estudios se realizan en una población donde difícilmente se pueden controlar estos parámetros (estudios observacionales), el número de marcadores desciende drásticamente.

Según Dragsted y colaboradores (Dragsted y otros, 2017), un **marcador** podrá ser definido como una sustancia que permita obtener una medida objetiva de la ingesta de una sustancia, alimento o un conjunto de estos (marcador de ingesta); o también de su efecto, que serían aquellos compuestos que evidenciarían la respuesta del individuo.

En relación con la tipología de la muestra biológica, las muestras más utilizadas son la orina y el plasma, aunque actualmente también están cobrando especial interés las heces, principalmente para estudios relacionados con la microbiota. Cabe mencionar que también hay estudios utilizando saliva, aliento y/o tejidos. En este punto hay que destacar que, debido a la propia naturaleza de cada muestra biológica, se han observado diferencias, en cuanto al metaboloma de las mismas, y cambios importantes atendiendo al momento de recolección de estas.

2.2. Adquisición y análisis de datos

Este apartado hace referencia a las distintas plataformas tecnológicas y a las técnicas estadísticas utilizadas para detectar e identificar marcadores. Respecto a las plataformas analíticas utilizadas en metabolómica, hay que destacar que las más frecuentes son: la resonancia magnética nuclear de protón y la espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida o gaseosa. Cabe mencionar que entre las plataformas analíticas existen importantes diferencias en cuanto a sensibilidad y especificidad.

En relación con las técnicas estadísticas utilizadas en metabolómica (Trygg y otros, 2007), estas se agrupan en univariantes (test de Student, test de Wilcoxon, test de ANOVA, etc.) y multivariantes. A su vez, dentro de las técnicas multivariantes existen las no supervisadas y las supervisadas. Las primeras se caracterizan porque el investigador no utiliza durante el análisis las variables disponibles que permiten distinguir entre los grupos o estratificación de individuos de la población de estudio.

Por otra parte, las supervisadas serían aquellas técnicas en las que el investigador sí que utiliza durante el análisis las variables que definen las muestras para establecer grupos o estratificación de individuos. Dentro de este grupo, una de las técnicas más empleadas en los estudios metabolómicos sería el análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales, cuyas siglas en inglés son PLS-DA. Esta etapa produce un listado de variables –en algunos casos también llamadas marcadores– que presentan distintos niveles de significancia.

2.3. Identificación metabólica

El objetivo de esta etapa del diagrama de trabajo es transformar la variable estadística en un metabolito. Para alcanzar exitosamente este objetivo es necesario el uso tanto de bases de datos como de experimentos de identificación complementarios a los utilizados en la etapa anterior. El uso de bases de datos permitirá una identificación positiva de un metabolito a partir de los datos analíticos. Existen diferentes bases de datos, si bien cabe mencionar que una de las más relevantes es el proyecto Human Metaboloma Database (<http://www.hmdb.ca>), que actualmente cuenta con más de 100.000 entradas relacionadas con metabolitos humanos. Por otro lado, los experimentos complementarios más frecuentes serían experimentos de fragmentación MS/MS en el caso de la espectrometría de masas y experimentos de 2D en resonancia magnética nuclear.

2.4. Interpretación biológica

Esta etapa está enfocada en agrupar toda la información obtenida en el paso anterior y dotarla de sentido biológico (Marco-Ramell y otros, 2018). Así pues, para conseguir este objetivo es necesario el uso de herramientas computacio-

Información complementaria

Para ampliar los conocimientos sobre las técnicas de análisis empleadas en metabolómica, consultar la tabla 1 del siguiente artículo: <https://bit.ly/30qZakb>.

Ejemplo de técnica multivariante no supervisada

Un ejemplo de este tipo de técnicas lo encontramos en el análisis de componentes principales o PCA.

Material complementario

Para saber más sobre las bases de datos, consultar la tabla 2 del siguiente artículo: <https://bit.ly/30qZakb>.

nales que permitan posicionar cada uno de los metabolitos identificados en las distintas rutas metabólicas para así poder realizar la posterior interpretación biológica.

Atendiendo a lo expuesto anteriormente, tanto la propia complejidad fisiológica como la complejidad analítica que tiene el estudio del metaboloma se pueden definir las siguientes **características del metaboloma**:

- El metaboloma de un organismo complejo estaría formado por el conjunto de los metabolomas que se encuentran en el mismo. En el caso del hombre, encontraríamos por ejemplo el plasmático, el urinario, entre otros. En este punto debemos mencionar que también habría que considerar la parte del metaboloma que proviene de la microbiota intestinal.
- Resulta muy difícil establecer el tamaño real del metaboloma (esto es una importante diferencia con otras ómicas), ya que presenta factores tan cambiantes como, por ejemplo, la dieta.
- El tipo de muestra y la plataforma analítica son factores determinantes a la hora de establecer la composición «real», tanto cuantitativa como cualitativa, del metaboloma.

3. Metabolómica nutricional o nutrimetabolómica

El estudio del efecto de la nutrición en la salud plantea una serie de preguntas como por ejemplo qué alimento es el más activo, protector o beneficioso y cuál es la cantidad recomendada de un alimento o de una dieta específica, entre otras. Los estudios de nutrición han evolucionado desde buscar el efecto de un determinado alimento o componente dietético en una situación particular, y así poder basar la justificación en uno o dos marcadores, a intentar entender de manera global, mediante la combinación de múltiples marcadores, el efecto que tiene en la salud el consumo de patrones alimentarios complejos. Esta evolución se fundamenta en que la combinación de marcadores permitirá obtener resultados más precisos con relación al estado fisiológico y/o fisiopatológico de los individuos que algunas de las herramientas que se utilizan hoy día en contextos epidemiológicos.

En este sentido nace la **nutrimetabolómica**, que queda definida como la parte de la metabolómica que se ocupa de las relaciones entre la nutrición y la salud (Llorach y otros, 2012; Ulaszewska y otros, 2019).

Esta aplicación de la metabolómica se ha convertido en una reconocida estrategia para la obtención de nuevos biomarcadores relacionados con la evaluación de diversos parámetros como:

- estado nutricional de un individuo,
- consumo alimentario,
- consecuencias biológicas producidas después de una intervención nutricional,
- mecanismos metabólicos en respuesta a la dieta según un determinado fenotipo metabólico.

Dada la importancia que presentan los marcadores en el campo de la nutrición, resulta conveniente definir el concepto de **marcador nutricional**.

Se entiende por *marcador nutricional* aquel metabolito o conjunto de metabolitos que aportan información sobre el estado nutricional en relación con el consumo de un componente de la dieta, alimento o patrón dietético.

3.1. El *food metabolome* y su importancia

Uno de los conceptos fundamentales de la metabolómica nutricional es el *food metabolome* o 'metaboloma alimentario' (Scalbert y otros, 2014). Esta parte del metaboloma está formada por metabolitos derivados del consumo de:

- **Nutrientes.** Lípidos, glúcidos, vitaminas, etc.
- **Sustancias naturales no nutrientes.** Dentro de este grupo destacaríamos los fitoquímicos (polifenoles, terpenoides, etc.) que se encuentran en los alimentos de origen vegetal.
- **Otras sustancias no nutrientes.** Estas sustancias generalmente se producen a la hora de elaborar los alimentos o productos alimentarios. Ejemplos de estas sustancias serían los aditivos añadidos en estos alimentos para su estabilidad o procesado o nuevos componentes que se formarían al utilizar las distintas técnicas de procesado culinario. Obviamente también pueden ser producidas durante el procesado industrial de alimentos.

Otro punto interesante con respecto a la composición del *food metabolome* es el origen que tendrán los distintos metabolitos que estarán presentes en una muestra. Dentro de este punto diferenciaremos dos:

- *Host metabolites.* Estos compuestos serán producidos por el propio individuo utilizando las distintas rutas metabólicas.
- *Microbial metabolites.* Como su nombre indica, estos metabolitos estarán producidos por la microbiota intestinal durante el metabolismo de los componentes que acabamos de comentar. Este tipo de metabolitos puede ser de mucho interés, ya que en muchos casos refleja importantes diferencias entre individuos.

En muchos casos, la identificación de los productos del metabolismo de los componentes de los alimentos resulta crucial, ya que muchas sustancias de la dieta no se encuentran en la misma estructura química que en el organismo.

La importancia del análisis del *food metabolome* se traduce en las siguientes aplicaciones (Brennan, 2013; Scalbert y otros, 2014):

- **Evaluación dietética.** Esta evaluación incluiría el consumo de alimentos individuales, la exposición a determinados componentes alimentarios, así como la adherencia o cumplimiento de un patrón dietético. Consecuencia de esta aplicación, sería afinar la información aportada por parte de los métodos tradicionales de recogida de información dietética, tales como los cuestionarios de frecuencia de consumo o los recordatorios de 24 horas.

- **Identificación de nuevos marcadores.** Esta segunda aplicación se fundamentaría en que al identificar nuevas sustancias esto podría traducirse en el descubrimiento de nuevas posibles bioactividades de los alimentos y sus componentes. Esta aplicación tendría una gran importancia en el campo del desarrollo de alimentos funcionales.
- **Clasificación de individuos.** En este caso, el objetivo es intentar clasificar los individuos atendiendo a la composición de su metaboloma alimentario. Desde un punto de vista práctico, uniendo esta información con parámetros relacionados con el propio individuo (edad, género y genotipos, entre otros), permitiría profundizar en el desarrollo de la nutrición tanto personalizada como precisa. En este sentido, cabe destacar que cada día aumenta el interés por la personalización de la dieta en el mundo del deporte, tanto a nivel de deportista profesional como también en el mundo *amateur*.

4. Metabólica en el deporte

El ejercicio físico se caracteriza como un fenómeno que altera la homeostasia metabólica del organismo. Cuando se lleva a cabo en diferentes poblaciones, intensidades, protocolos y fisiopatología, las condiciones generan un desequilibrio metabólico que se puede medir por el cambio en la concentración de metabolitos. Por tanto, la aplicación de la metabólica al deporte nos permite evaluar el impacto de este o de los distintos grados de actividad física en los distintos órganos y tejidos del organismo.

La metabólica y el deporte es un campo novedoso de investigación que en los últimos años ha experimentado un importante crecimiento. Estos trabajos estudian el efecto del ejercicio físico, ya sea ejercicio físico moderado o estudios con atletas de élite o varios tipos de deportes en el organismo, y obtienen una serie de marcadores que pueden explicar y evaluar el impacto del ejercicio o intervención.

Para facilitar la comprensión de los resultados de la metabólica en el ejercicio físico y deporte, Duft y colaboradores (Duft y otros, 2017) propusieron una clasificación de los estudios relacionados en este campo en las siguientes categorías:

- **Respuestas metabólicas al ejercicio físico:** La mayor parte de artículos metabólicos y de actividad física investigan principalmente la respuesta metabólica al ejercicio en individuos jóvenes y sanos mediante estudios y usando distintos protocolos e intensidades. Estos estudios suelen ser con intervención de ejercicio físico agudo, y mayoritariamente aeróbico, con entrenamientos tanto de intervalos de alta intensidad como protocolos aeróbicos continuos. Se han realizado pocos estudios a largo plazo con ejercicio físico.
- **Rendimiento deportivo:** Los trabajos en esta categoría estudian el metabolismo o cambios metabólicos de atletas de distintas modalidades de deporte, como pueden ser ciclistas, corredores, etc., durante los procesos de entrenamiento. Estos estudios corresponden a alrededor de un cuarto de las publicaciones que tratan sobre metabólica y ejercicio físico.
- **Ejercicio relacionado con enfermedad:** En este apartado encontramos estudios que utilizan al deporte como tratamiento terapéutico no farmacológico coadyuvante para ciertas enfermedades como pueden ser la diabetes, la obesidad, comorbilidades y, actualmente, para prevenir estados de fragilidad en el anciano. El tipo de ejercicio que se suele administrar en este tipo de estudios es una combinación de fuerza y entrenamiento aeróbico o entrenamiento combinado. En estos estudios se puede medir la

capacidad aeróbica, la fuerza, el aumento de masa magra y/o la pérdida de masa grasa entre muchos de otros beneficios de ejercicio físico en relación con el tratamiento de comorbilidades.

- **Suplementación y ejercicio físico:** En este apartado encontramos estudios con intervenciones conjuntas de nutrición y ejercicio físico. De manera general, las intervenciones son puntuales con ejercicio moderado e intervenciones con algún tipo de suplemento o dieta antes o durante el ejercicio físico. En este apartado se pretenden comprender los mecanismos que subyacen a los cambios metabólicos producidos por el ejercicio físico y a los procesos de recuperación del organismo tras este ejercicio. Este apartado será desarrollado en el apartado 5 de este módulo.

Además de clasificar por tipo de estudio, también es importante conocer los marcadores asociados a las respuestas metabólicas o procesos que subyacen a los distintos tipos de ejercicio físico y/o deporte, como pueden ser:

- Grado de daño muscular
- Hidratación/deshidratación
- Inflamación aguda o prolongada
- Daño u estrés oxidativo
- Estrés físico o metabólico continuo
- Sobreentrenamiento
- Fatiga muscular
- Riesgo de eventos cardiovasculares adversos
- Deficiencias de nutrientes

Los marcadores que derivan de estas situaciones podrán variar también en función de los parámetros asociados a distintos grados de ejercicio físico. En este sentido, los marcadores pueden ser distintos según la fatiga muscular que sufre el organismo en ejercicios con distintos porcentajes de gasto energético anaeróbico o aeróbico y distintas intensidades de ejercicio físico, ya sea por ejemplo durante un partido de fútbol o la respuesta tras ejercicio en una cinta andadora. En los últimos años se han tratado de entender las respuestas metabólicas al estrés físico, además de utilizar diseños de estudio con deportistas de élite para estudiar el estrés metabólico.

De manera general, se conoce que el ejercicio continuo intenso (por ejemplo, en cinta andadora) produce un incremento de alrededor de cuatro veces más amoniaco que un ejercicio intermitente, y este también más cantidad en comparación con un estado de reposo. Los mecanismos por los que se acumula amoniaco son la resíntesis de ATP a partir de la degradación de fosfocreatina y la desaminación de aminoácidos; siendo el amoniaco un marcador de esfuerzo muscular intenso, el sistema detoxificador humano convierte amoniaco en

urea por medio de metabolismo hepático y también otras células pueden disminuir el amoníaco mediante otros sistemas de detoxificación sintetizando aminoácidos (principalmente glutamina).

Otro punto que hay que considerar es que el organismo sufre otros cambios metabólicos en las concentraciones de aminoácidos, como por ejemplo una disminución plasmática de hasta el 50 % de aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) y disminuciones menores para aminoácidos aromáticos, tipo fenilalanina, triptófano y tirosina (Bassini y Cameron, 2014). Pero todos estos cambios metabólicos dependen del tipo de ejercicio, duración e intensidad y dependerán de cada estudio.

Bassini y Cameron, en 2014, propusieron un nuevo enfoque denominado *Sportomics*. El objetivo de este enfoque se basa en tratar de simular las condiciones y desafíos reales a los que se enfrenta un deportista, tanto en su entrenamiento diario como en los periodos de competición, para finalmente analizar los posibles cambios metabólicos producidos en estas situaciones –utilizando para ello una aproximación metabólica.

4.1. Estudio de relación entre datos metabólicos, deporte y rutas metabólicas

Hoy día es posible visualizar los resultados de las rutas metabólicas alteradas publicados en estudios científicos, empleando para ello diversas herramientas bioinformáticas como Metaboanalyst. De esta manera, usando datos de estudios metabólicos y deporte, se pueden conocer las rutas metabólicas que explican el efecto del ejercicio físico en el organismo y, dentro de estas, cuántos metabolitos están implicados. Estas son herramientas de visualización de datos ómicos que ya fueron comentadas en el apartado 2.4.

Para poder visualizar la relevancia de este tipo de análisis, hemos realizado una recopilación de datos metabólicos de distintos artículos relacionados con la respuesta metabólica del ejercicio físico tanto en individuos jóvenes como en atletas (Al-Khelaifi y otros, 2018; Ali y otros, 2016; Bassini and Cameron, 2014; Berton y otros, 2017; Chorell y otros, 2012; Danaher y otros, 2016; Fukai y otros, 2016; Morris y otros, 2013; Mukherjee y otros, 2014; Nieman y otros, 2017; Pechlivanis y otros, 2015; Santone y otros, 2014; Siopi y otros, 2017; Wientzek y otros, 2014; Yan y otros, 2009; Zafeiridis y otros, 2016; Zhang y otros, 2017). Los resultados obtenidos se pueden visualizar en la tabla 1 y en la figura 1. En la tabla 1, se observa también la importancia de las rutas metabólicas (-LOG(p)) y su impacto por el número de metabolitos implicados (tabla 1). En este sentido, se puede observar que tanto la ruta del metabolismo de alanina, aspartamo y glutamato como la del nitrógeno son las principales implicadas, debido a su mayor porcentaje de metabolitos, que se modifican durante el ejercicio.

Cabe resaltar que existen una serie de limitaciones cuando se pretende comparar distintos tipos de estudios en este campo:

- **Tipología del sujeto estudiado.** Por ejemplo, puede ser un atleta de élite, atleta que no sea de élite, un deportista o una persona activa. También cabe destacar que existen pocos datos disponibles en atletas de competición mundial debido a que sus datos suelen ser secretos.
- **Condiciones climáticas.** Existe la posibilidad de que factores como la temperatura, humedad, viento, etc., puedan afectar la respuesta metabólica.
- **Conductas de sueño y alimentación.** Alteraciones o modificaciones de estos hábitos antes del ejercicio o deporte generarían variables que se tendrían que considerar y muchas veces son imposibles de reproducir debido a que es una ciencia basada en investigaciones *ex post facto*.

Según el diccionario del español jurídico *ex post facto* se define como 'con posterioridad a los hechos'.

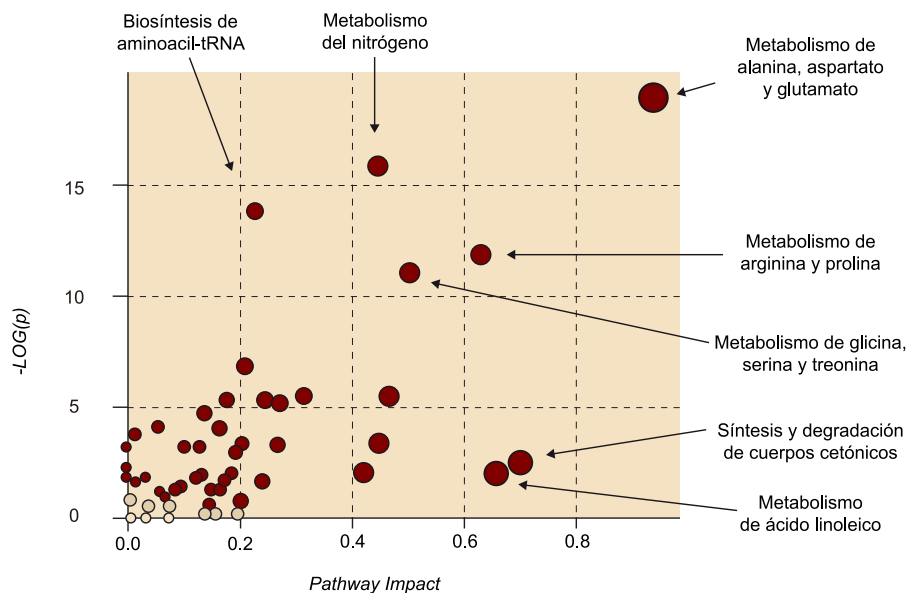
Tabla 1. Resumen de las rutas metabólicas implicadas en la respuesta metabólica del ejercicio físico

	Resultado (número de metabolitos identificados / número metabolitos en la ruta)	Porcentaje de metabolitos en la ruta metabólica correspondiente	significancia (p)	«-LOG(p)»	Impacto
Metabolismo de alanina, aspartato y glutamato	13/24	54	5.63E-05	18.99	0.94
Metabolismo del nitrógeno	15/39	38	1.27E-03	15.88	0.44
Biosíntesis de aminoácil-tRNA	20/75	27	1.01E-02	13.80	0.23
Metabolismo de arginina y prolina	19/77	25	6.83E-02	11.89	0.63
Metabolismo de glicina, serina y treonina	14/48	29	1.52E-01	11.09	0.50
Metabolismo del butanoato	10/40	25	0.001	6.88	0.21
Ciclo de citrato (ciclo de TCA)	6/20	30	0.004	5.50	0.31
Metabolismo de la taurina y la hipotaurina	6/20	30	0.004	5.50	0.47
Biosíntesis de valina, leucina e isoleucina	7/27	26	0.005	5.35	0.18
Biosíntesis de pantotenato y CoA	7/27	26	0.005	5.35	0.25

	Resultado (número de metabolitos identificados / número metabolitos en la ruta)	Porcentaje de metabolitos en la ruta metabólica correspondiente	significancia (p)	«-LOG(p)»	Impacto
Metabolismo de la cafeína	6/21	29	0.005	5.24	0.27
Metabolismo de D-glutamina y D-glutamato	4/11	36	0.009	4.70	0.14
Metabolismo de galactosa	8/41	20	0.016	4.15	0.05
Metabolismo del metano	7/34	21	0.018	4.03	0.16
Metabolismo de beta-alanina	6/28	21	0.023	3.78	0.01
Metabolismo de purina	13/92	14	0.034	3.38	0.20
Metabolismo de cisteína y metionina	9/56	16	0.035	3.34	0.45
Metabolismo del glicero-fosfolípido	7/39	18	0.036	3.33	0.27
Metabolismo del ácido cianoamino	4/16	25	0.036	3.32	0.00
Degradación de valina, leucina e isoleucina	7/40	18	0.040	3.21	0.10

Datos extraídos de 17 artículos en deporte y metabolómica y procesados mediante www.metaboanalyst.ca

Figura 1. Visualización de la importancia y del impacto de las rutas metabólicas afectadas durante el ejercicio físico



Fuente: Datos extraídos de 17 artículos en deporte y metabolómica, tabla 1, y procesados mediante el análisis de rutas metabólicas con la herramienta: www.metaboanalyst.ca

5. Efecto de la nutrición en el deporte: enfoque metabólico

En este apartado se pretende conocer el efecto de la nutrición o de los alimentos funcionales para mejorar el rendimiento deportivo en atletas minimizando el impacto de factores que producen fatiga o empeoran el rendimiento, todo ello analizado utilizando una aproximación metabólica. En la tabla 2 se recoge un resumen de varios estudios científicos en el tema. Para facilitar la visualización e interpretación de estos estudios, se han agrupado en cuatro grandes grupos: intervención con alimentos a base de té verde, intervención con polifenoles, estudios con intervención con frutas y otros alimentos y, finalmente, aquellos estudios en los que no había intervención dietética.

5.1. Intervención dietética con alimentos a base de té verde

En primer lugar podemos observar que una bebida carbohidrato-hidroelectrolítica a base de té verde (Isoté) mejora los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en la poshidratación en comparación con consumo de agua (Miccheli y otros, 2009). En cuanto a las bebidas a base de té verde, se puede observar que su consumo puede incrementar la concentración de cuerpos cetónicos como el 3-hidroxiacetato, acetona y acetato tras condiciones de reposo y rehidratación (Jacobs y otros, 2014; Miccheli y otros, 2009; Nieman y otros, 2013), sugiriendo un aumento de la oxidación lipídica. Estudios previos ya han reportado el efecto estimulante de la oxidación de grasas tras el consumo de té verde debido, además, a un efecto sinérgico de catequinas y cafeína. Además, cambios en los metabolitos relacionados con la glicólisis sugieren que el metabolismo energético es dependiente de la oxidación de ácidos grasos. Junto a esto, el nivel de cetosis fue asociado con distintos niveles de aminoácidos: disminución de aminoácidos de cadena ramificada sugiriendo mayor metabolismo oxidativo muscular en los atletas durante la recuperación del ejercicio (Miccheli y otros, 2009) e incremento en aminoácidos aromáticos como la fenilalanina e histidina.

5.2. Intervención con polifenoles

En este apartado se han agrupado tanto estudios con bebidas enriquecidas con polifenoles como con alimentos ricos en estos compuestos. Los estudios con suplementos de polifenoles o flavonoides no mostraron efectos de estas intervenciones en parámetros de inflamación y estrés oxidativo en los deportistas (Knab y otros, 2013; Nieman y otros, 2013); esto puede ser debido al poco efecto inflamatorio y de estrés oxidativo en los nadadores, ya que trabajan por intervalos, lo que permite una mejor recuperación entre series en vez de ejercicios de alta intensidad durante largo tiempo (Knab y otros, 2013). En cambio, los corredores de larga distancia sí incrementaron la inflamación y el estrés

oxidativo, aunque el suplemento no mejoró estos parámetros. Por su parte, otros estudios que siguieron a los atletas durante más tiempo y con ejercicio más estresante sí mostraron una recuperación más efectiva con el suplemento de polifenoles (Nieman y otros, 2013).

Como se mencionó anteriormente, es importante disponer de metabolitos que nos ayuden a conocer el consumo de alimentos o patrones alimentarios (*food metabolome*) por parte de los sujetos. Por ejemplo, en la intervención con té verde se observa un incremento de metabolitos microbianos de polifenoles del té verde, como son el ácido hipúrico, la dihidroxifenilvalerolactona o el pirogalol (Jacobs y otros, 2014; Micheli y otros, 2009); y en intervenciones con extractos de té verde y arándanos se observan metabolitos microbianos similares (ácidos hipúrico y 4-hidroxhipúrico y sulfato de metilcatecol), además de cafeína y arabinosa.

5.3. Intervención con frutas y otros alimentos

Los estudios de Nieman y colaboradores de 2012 y 2015 (Nieman y otros, 2012, 2015) se basaron en distintas intervenciones a un grupo de ciclistas entrenados. Las intervenciones con plátano mostraron incrementos de dopamina y otros compuestos fenólicos que mejoraban el rendimiento deportivo, disminuían la inflamación y aumentaban la capacidad antioxidante disminuyendo la oxidación y movilización de ácidos grasos.

El grupo de Nieman y colaboradores también realizó intervención con pistachos para testar los efectos en el rendimiento deportivo y la recuperación tras el ejercicio (Nieman y otros, 2014). La intervención con pistachos se relacionó con un rendimiento deportivo alterado que podría deberse al incremento de niveles plasmáticos de compuestos como la rafinosa, sacarosa o mio-inositol y con incrementos de una leucotoxina derivada del ácido linoleico y que puede tener un impacto negativo en la función mitocondrial. Estudios de este grupo también revelaron que el incremento de estos productos de oxidación del ácido linoleico estaba relacionado con el incremento de F2-isoprostanos.

5.4. Sin intervención dietética

Finalmente hay que comentar que otros estudios metabolómicos sin intervenciones dietéticas asocian las rutas metabólicas plasmáticas con los estilos de vida, como la dieta, la actividad física, la aptitud cardiorrespiratoria y la obesidad. Mientras que los aminoácidos están asociados positivamente con la aptitud cardiorrespiratoria y la actividad física; los azúcares C6 y las acilcarnitinas se asocian positivamente a obesidad e inversamente al consumo de cereales integrales. Además, la red metabólica de la aptitud cardiorrespiratoria se asoció positivamente con las rutas metabólicas de la ingesta de pasteles y galletas y con la actividad física ($r=0.5$) (Floegel y otros, 2014).

Podemos concluir en este apartado que existe un número muy limitado de trabajos que evalúan el efecto de la nutrición sobre los parámetros de rendimiento deportivo y actividad física mediante una aproximación metabólica. Este tipo de aproximaciones permiten entender el papel de la nutrición sobre el efecto que produce la actividad física sobre el organismo. Por tanto, evaluar el efecto de la nutrición, tanto en intervenciones con dietas deportivas como con suplementos adecuados para el deporte mediante aproximaciones metabólicas, permitiría entender los mecanismos por los cuales los deportistas mejoran el rendimiento deportivo y/o los efectos en la salud de los atletas o deportistas.

Tabla 2. Resumen de estudios de intervención y ejercicio físico en humanos

Sujetos	Tipo de estudio	Tipo de deporte evaluado	Intervención dietética (Sí/No)	Metabólica	Resultados	Referencia
Atletas masculinos del equipo olímpico de remo italiano (n=44)	Aleatorizado, doble-ciego, cruzado	Ejercicio físico extenuante con un ergómetro de remo para producir estado de deshidratación	Bebida carbohidrato-hidroelectrolítica a base de té verde (Isoté) para rehidratación post-ejercicio frente a agua (grupo control)	¹ H-NMR metabólica no dirigida	Se observaron variaciones de niveles de lactato inducidos por el ejercicio físico. Se observó un efecto de la bebida de té verde en los niveles plasmáticos de glucosa, citrato y lactato y 2-oxolglutarato, lisina y creatina y en los niveles urinarios de acetona, 3-hidroxiacetato, acetato y lactato. El incremento de cafeína y ácido hipúrico indican absorción de componentes del té verde.	Miccheli y otros (2009)
Ciclistas, hombres sanos (n=19)	Aleatorizado, cruzado y controlado	30 minutos de ciclismo (días 1, 7 y 28) tras 2 h. de consumo de extracto	Extracto descafeinado de té verde (EDTV*) (días 1, 7 y 28)	GC-MS; LC-MS/MS; SPE-LC-MS/MS	Ingesta de EDTV: Incremento de 3-hidroxiacetato (marcador de oxidación lipídica) Los efectos metabólicos del ejercicio de intensidad moderada dominan sobre aquellos inducidos por el EDTV. Rutas implicadas: glicolisis, oxidación de ácidos grasos, estrés, catabolismo de aminoácidos, inflamación.	Jacobs y otros (2014)

*ZRF: 495 gramos de zumo compuesto de frutas y hortalizas frescas ricas en flavonoides, con un contenido total de 230,25 mg de flavonoides; EDTV: 156 ± 3 mg de extracto de té verde, 284 ± 6 mg de catequinas y 3 mg de cafeína. DiHOME, ácido dihidroxiacetadec-12-enoico.

Sujetos	Tipo de estudio	Tipo de deporte evaluado	Intervención dietética (Sí/No)	Metabólica	Resultados	Referencia
Corredores de larga distancia (n=38) entrenados	Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado	2 semanas de entrenamiento normal (14 días) + 3 días de ejercicio intenso	Suplemento de polifenoles (extractos de arándano y té verde) en un complejo de proteína de soja (PSPC) durante 17 días (40 g/día)	UHPLC/MS/MS2 - metabólica no dirigida	Se identificaron 40 metabolitos relacionados con el efecto tiempo y dieta. Modificaciones ejercicio físico: oxidación de ácidos grasos libres, acilcarnitinas, ácidos grasos 3-hidroxiados y ácidos dicarboxílicos, aminoácidos, metabolitos de carbohidratos, producción energética, nucleótidos, cofactores y vitaminas. La suplementación con PSPC frente a placebo no tuvo ningún efecto sobre los cambios inducidos por el ejercicio en estas supervías. Modificaciones ejercicio físico + PSPC: hipúrico, sulfato de 4-metilcatecol, 4-, 3- y 2-hidroxihipúrico, cinamoilglicina, cafeína y arabinosa.	Nieman y otros (2013)
9 atletas masculinos de élite de sprint y natación de media distancia frente a 7 sujetos no atléticos	Aleatorizado, cruzado, controlado	10 días de entrenamiento	Zumo rico en flavonoides (ZRF)*	GC-MS - metabólica dirigida	Efecto ejercicio: N-acetilglutamina, 3-hidroxi-mandélico, ácido pirúvico, dopamina, galactosa, creatina, beta alanina, 2,4-dihidroxiburanoic, ácido glicérico, fenilalanina, ácido fumárico, norleucina, etanolamina. «Pre» frente a «post» ejercicio: ácido piruvico, ácido propanoico, fructosa, manosa, n-aceilglutamina, norleucina, aloisoleucina, ácido glucurónico Efecto ZRF: no se revelaron diferencias en el PLS-DA ni en inflamación, estrés oxidativo o función inmunitaria.	Knab y otros (2013)
Ciclistas hombres entrenados (n=14)	Aleatorizado, cruzado	20 trajes de ciclismo de 75 km	Intervención aguda con plátano o bebida con 6 % de carbohidratos (0,2 g/kg carbohidratos cada 15 minutos)	GC-MS metabólica no dirigida	Cambio de metabolitos relacionados con el efecto de tiempo de ejercicio (post-ejercicio/pre-ejercicio): ácido palmítoleico > ácido succínico > D-fructosa > ácido oleico > ácido málico > ácido palmítico. 1 metabolito difiere de la alimentación: incremento de dopamina tras consumo de plátano frente a consumo carbohidratos	Nieman y otros (2012)

*ZRF: 495 gramos de zumo compuesto de frutas y hortalizas frescas ricas en flavonoides, con un contenido total de 230,25 mg de flavonoides; EDTV: 156 ± 3 mg de extracto de té verde, 284 ± 6 mg de catequinas y 3 mg de cafeína. DiHOME, ácido dihidroxiocetadec-12-enoico.

Sujetos	Tipo de estudio	Tipo de deporte evaluado	Intervención dietética (Sí/No)	Metabólica	Resultados	Referencia
Ciclistas hombres entrenados (n=20)	Aleatorizado	Trial de ciclismo de 75 km	Suplementación durante el ejercicio con plátanos o peras o agua (control)	UPLC/MS/MS - metabólica no dirigida	107 metabolitos (principalmente relacionados con lípidos) incrementan más de 2 veces tras el control y un 48 y 52 % se reducen tras el consumo de plátano o pera. Relacionados con plátano o pera: (+) fructosa y constituyentes de frutas, ácidos fenólicos sulfatados. El consumo de plátano y pera mejora el rendimiento de los 75 km, atenúa el uso y la oxidación de ácidos grasos y contribuye a aumentar la capacidad antioxidante.	Nieman y otros (2015)
Ciclistas hombres entrenados (n=19)	Aleatorizado, cruzado	2 triales de ciclismo de 75 km	Suplementación con pistachos (85 g/día) durante 2 semanas	UHPLC/MS/MS - metabólica no dirigida	19 metabolitos significativos dieta x ejercicio: rafinosa, sucrosa, 9,10-DiHOME, glicodeoxicolato, 2-hidroxidecanoato, glicoquenodeoxicolato, allantoina, fenilacetato, fenilacetilglutamina, 1- y 2-oleoilglicerofosfoetanolamina, azelato, isobutirilcarnitina, indolacetato, 2-aminooctanoato, mioinositol, g-glutamil leucina, g-glutamiltirosina, leucina.	Nieman y otros (2014)
Participantes del estudio EPIC-Potsdam (n=100)	Estudio de cohortes aleatorizado	Aptitud cardiorrespiratoria (8 min <i>step test</i>) y actividad física (medido por ratio cardíaco y sensor de movimiento)	Sin intervención dietética	Metabólica dirigida: kit Ab-solutelDQ p150 (BIOCRATES, Austria): 127 metabolitos en suero	Asociado a aptitud cardiorrespiratoria: (+) aminoácidos, esfingomielinas, acil-alquil-fosfatidilcolinas, la mayor parte de liso-fosfatidilcolinas, diacil-fosfatidilcolinas. Asociado con actividad física: (+) liso-fosfatidilcolinas y aminoácidos. Red de aptitud cardiorrespiratoria correlacionada positivamente con redes de ingestas de galletas y pasteles (r=0.5) y actividad física (r=0.5)	Floegel y otros (2014)

*ZRF: 495 gramos de zumo compuesto de frutas y hortalizas frescas ricas en flavonoides, con un contenido total de 230,25 mg de flavonoides; EDTV: 156 ± 3 mg de extracto de té verde, 284 ± 6 mg de catequinas y 3 mg de cafeína. DiHOME, ácido dihidroxioctadec-12-enoico.

Bibliografía

Al-Khelaifi, F.; Diboun, I.; Donati, F. y otros (2018). «A pilot study comparing the metabolic profiles of elite-level athletes from different sporting disciplines». *Sport. Med. - Open, Sports Medicine - Open* (núm. 1 (4), pág. 2).

Ali, A. M.; Burleigh, M.; Daskalaki, E. y otros (2016). «Metabolomic Profiling of Sub-maximal Exercise at a Standardised Relative Intensity in Healthy Adults». *Metabolites* (núm. 1 (6), pág. 7).

Bassini, A.; Cameron, L. C. (2014). «Sportomics: Building a new concept in metabolic studies and exercise science». *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (núm. 4 (445), págs. 708–716).

Berton, R.; Conceição, M. S.; Libardi, C. A. y otros (2017). «Metabolic time-course response after resistance exercise: A metabolomics approach». *J. Sports Sci.* Routledge (núm. 2 (35), págs. 1211–1218).

Brennan, L. (2013). «Metabolomics in nutrition research: Current status and perspectives». *Biochem. Soc. Trans.* (núm. 2 (41), págs. 670–673).

Chorell, E.; Svensson, M. B.; Moritz, T. y otros (2012). «Physical fitness level is reflected by alterations in the human plasma metabolome». *Mol. Biosyst.* (núm. 4 (8), págs. 1187).

Danaher, J.; Gerber, T.; Wellard, R. M.; y otros (2016). «The use of metabolomics to monitor simultaneous changes in metabolic variables following supramaximal low volume high intensity exercise». *Metabolomics* (núm. 1 (12), págs. 1–13).

Dettmer, K.; Aronov, P. A.; Hammock, B. D. (2007). «Mass spectrometry-based metabolomics». *Mass Spectrom. Rev.* (núm. 1 (26), págs. 51–78).

Dragsted, L. O.; Gao, Q.; Praticò, G. y otros (2017). «Dietary and health biomarkers—time for an update». *Genes Nutr.* Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12263-017-0578-y>.

Duft, R. G.; Castro, A.; Chacon-Mikahil, M. P. T. y otros (2017). «Metabolomics and Exercise: possibilities and perspectives». *Mot. Rev. Educ. Física* (núm. 2 (23)). Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s1980-6574201700020010>.

Fiehn, O. (2002). «Metabolomics - The link between genotypes and phenotypes». *Plant Mol. Biol.* (núm. 1-2 (48), págs. 155-171).

Floegel, A.; Wientzek, A.; Bachlechner, U.; y otros (2014). «Linking diet, physical activity, cardiorespiratory fitness and obesity to serum metabolite networks: Findings from a population-based study». *Int. J. Obes.* (núm. 11 (38), págs. 1388-1396).

Fukai, K.; Harada, S.; Iida, M. y otros (2016). «Metabolic Profiling of Total Physical Activity and Sedentary Behavior in Community-Dwelling Men». *PLoS One* (núm. 10 (11), págs. e0164877).

Gibney, M. J.; Walsh, M.; Brennan, L. y otros (2005). «Metabolomics in human nutrition: Opportunities and challenges». *Am. J. Clin. Nutr.* (vol 82, págs. 497-503).

Jacobs, D. M.; Hodgson, A. B.; Randell, R. K. y otros (2014). «Metabolic response to decaffeinated green tea extract during rest and moderate-intensity exercise». *J. Agric. Food Chem.* (núm. 40 (62), págs. 9936–9943).

Knab, A. M.; Nieman, D. C.; Gillitt, N. D. y otros (2013). «Effects of a flavonoid-rich juice on inflammation, oxidative stress, and immunity in elite swimmers: A metabolomics-based approach». *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* (núm. 2 (23), págs. 150-160).

Llorach, R.; Garcia-Aloy, M.; Tulipani, S. y otros (2012). «Nutrimetabolomic strategies to develop new biomarkers of intake and health effects». *J. Agric. Food Chem.* (núm. 36 (60), págs. 8797-808).

Marco-Ramell, A.; Palau-Rodriguez, M.; Alay, A. y otros (2018). «Evaluation and comparison of bioinformatic tools for the enrichment analysis of metabolomics data». *BMC Bioinformatics* (núm. 1 (19), págs. 1-11).

Miccheli, A.; Marini, F.; Capuani, G. otros (2009). «The influence of a sports drink on the postexercise metabolism of elite athletes as investigated by NMR-based metabolomics». *J Am Coll Nutr.* (núm. 5 (28), págs. 553-564).

Morris, C.; Grada, C. O.; Ryan, M. y otros (2013). «The relationship between aerobic fitness level and metabolic profiles in healthy adults». *Mol Nutr Food Res* (núm. 7 (57), págs. 1246-1254).

Mukherjee, K.; Edgett, B. A.; Burrows, H. W. y otros (2014). «Whole blood transcriptomics and urinary metabolomics to define adaptive biochemical pathways of high-intensity exercise in 50-60 year old masters athletes». *PLoS One* (núm. 3 (9), págs. e92031).

Nieman, D. C.; Gillitt, N. D.; Henson, D. A. y otros (2012). «Bananas as an energy source during exercise: a metabolomics approach». *PLoS One* (núm. 5 (7), págs. e37479).

Nieman, D. C.; Gillitt, N. D.; Knab, A. M. y otros (2013). «Influence of a Polyphenol-Enriched Protein Powder on Exercise-Induced Inflammation and Oxidative Stress in Athletes: A Randomized Trial Using a Metabolomics Approach». *PLoS One* (núm. 8 (8)). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072215>.

Nieman, D. C.; Gillitt, N. D.; Sha, W. y otros (2015). «Metabolomics-Based Analysis of Banana and Pear Ingestion on Exercise Performance and Recovery». *J. Proteome Res.* (núm. 12 (14), págs. 5367-5377).

Nieman, D. C.; Scherr, J.; Luo, B. y otros (2014). «Influence of pistachios on performance and exercise-induced inflammation, oxidative stress, immune dysfunction, and metabolite shifts in cyclists: a randomized, crossover trial». *PLoS One* (núm. 11 (9) págs. e113725).

Nieman, D. C.; Sha, W.; Pappan, K. L. (2017). «IL-6 Linkage to Exercise-Induced Shifts in Lipid-Related Metabolites: A Metabolomics-Based Analysis». *J. Proteome Res.* (núm. 2 (16), págs. 970-977).

Oliver, S. G. (2002). «Functional genomics: lessons from yeast». *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* (núm. 1417(357), págs. 17-23).

Orešič, M. (2009). «Metabolomics, a novel tool for studies of nutrition, metabolism and lipid dysfunction». *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* (vol. 19, págs. 816-824).

Pechlivanis, A.; Papaioannou, K. G.; Tsalis, G. y otros (2015). «Monitoring the Response of the Human Urinary Metabolome to Brief Maximal Exercise by a Combination of RP-UPLC-MS and (1)H NMR Spectroscopy». *J Proteome Res* (núm. 11 (14), págs. 4610-4622).

Santone, C.; Dinallo, V.; Paci, M. y otros (2014). «Saliva metabolomics by NMR for the evaluation of sport performance». *J Pharm Biomed Anal* (vol. 88, págs. 441-446).

Scalbert, A.; Brennan, L.; Manach, C. y otros (2014). «The food metabolome: a window over dietary exposure». *Am. J. Clin. Nutr.* (núm. 6 (99), págs. 1286-1308).

Siopi, A.; Deda, O.; Manou, V. y otros (2017). «Effects of different exercise modes on the urinary metabolic fingerprint of men with and without metabolic syndrome». *Metabolites* (núm. 1 (7)). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/metabo7010005>.

Trygg, J.; Holmes, E.; Lundstedt, T. (2007). «Chemometrics in metabonomics». *J. Proteome Res.* (núm. 2 (6), págs. 469-79).

Ulaszewska, M. M.; Weinert, C. H.; Trimigno, A. y otros (2019). «Nutrimetabolomics: An Integrative Action for Metabolomic Analyses in Human Nutritional Studies». *Mol. Nutr. Food Res.* (vol. 63, págs. 1800384).

Wientzek, A.; Floegel, A.; Knuppel, S. y otros (2014). «Serum metabolites related to cardiorespiratory fitness, physical activity energy expenditure, sedentary time and vigorous activity». *Int J Sport Nutr Exerc Metab* (núm. 2 (24), págs. 215-226).

Yan, B.; A, J.; Wang, G.; Lu, H. y otros (2009). «Metabolomic investigation into variation of endogenous metabolites in professional athletes subject to strength-endurance training». *J Appl Physiol* (núm. 2 (106), págs. 531-538).

Zafeiridis, A.; Chatziioannou, A. C.; Sarivasilou, H. y otros (2016). «Global Metabolic Stress of Isoeffort Continuous and High Intensity Interval Aerobic Exercise: A Comparative 1H NMR Metabonomic Study». *J. Proteome Res.* (núm. 12 (15), págs. 4452-4463).

Zhang, J.; Light, A. R.; Hoppel, C. L. y otros (2017). «Acylcarnitines as markers of exercise-associated fuel partitioning, xenometabolism, and potential signals to muscle afferent neurons». *Exp. Physiol.* (núm. 1 (102), págs. 48-69).