



NK CELL

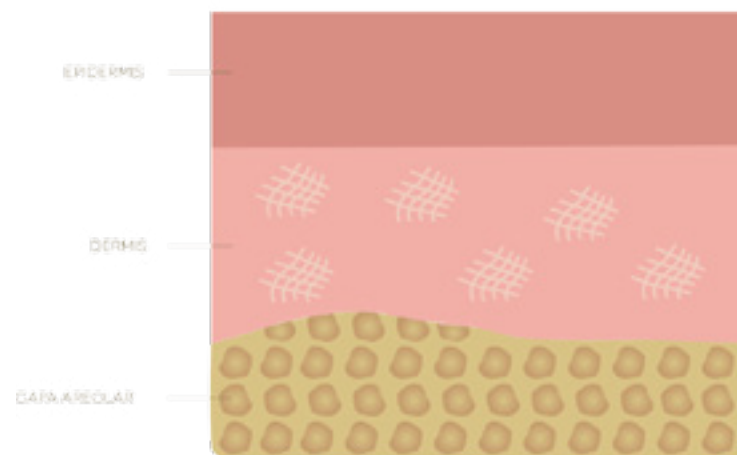
CON OVODERM, VITIS VINIFERA, GINGKO BILOBA, CENTELLA ASIÁTICA

¿QUÉ ES LA CELULITIS?

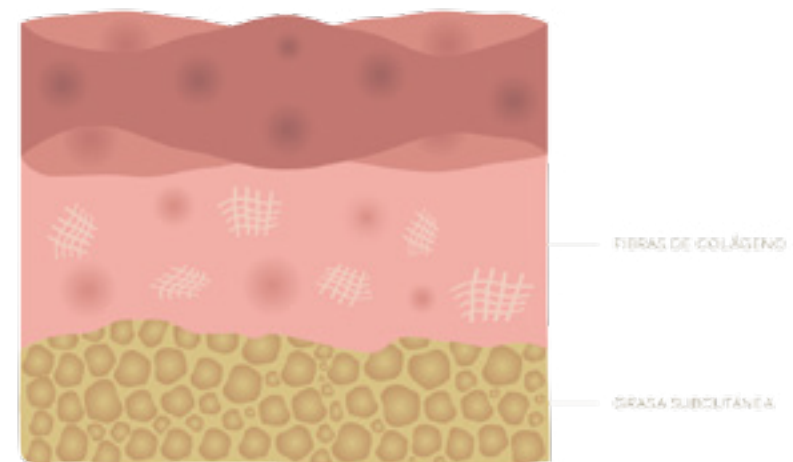
La celulitis es una alteración de la piel que a menudo se describe como una apariencia de “**piel de naranja**” u “hoyuelos” en los muslos, las nalgas y, a veces, en la parte inferior del abdomen y en la parte superior de los brazos de mujeres. Aproximadamente el 85% de las mujeres pospúberes tienen alguna forma de celulitis. Aunque rara vez se observa en los hombres, los que sí se presentan con celulitis son comúnmente deficientes en hormonas masculinas.

Para entender mejor lo qué es la celulitis, se necesita una revisión de la microanatomía de la piel: la capa más externa de la piel se denomina epidermis. Inmediatamente debajo de esto está la dermis (también llamada el corion), que está ricamente llena de folículos pilosos, glándulas sudoríparas, vasos sanguíneos, receptores nerviosos y tejido conectivo. La siguiente capa de tejido es la primera de dos capas de grasa subcutánea.

Es en esta primera región de grasa subcutánea llamada capa areolar, con cámaras de células grasas -o lóbulos- dispuestas verticalmente, donde se describe la comprensión de la celulitis basada en la evidencia predominante. Según esta explicación científica, la celulitis es causada por estas pequeñas papilas adiposas en la dermis. Esta alteración estructural de la grasa subcutánea que sobresale (o se hernia) en la dermis da a la piel el aspecto “rugoso” que se conoce como celulitis.



PIEL NORMAL



PIEL AFECTADA POR LA CELULITIS

Existen 4 tipos de celulitis:

- **Dura:** Tejidos tonificados, rígidos y duros al tacto. Es típica de mujeres jóvenes que hacen ejercicio físico. Suele asociarse con estrías y se correspondería con el grado 2.
- **Flácida:** Los tejidos se muestran blandos y se balancean con el movimiento. En mujeres inactivas y en aquellas que han perdido peso súbitamente.
- **Edematosa:** Es la más severa y menos frecuente. Se acompaña de hinchazón de los miembros inferiores y dolor ocasional.
- **Mixta:** Es la más frecuente, más de un tipo de celulitis en diferentes localizaciones en la misma persona.

Se clasifican de la siguiente manera:

Grado I: Prácticamente no es visible, debes apretar mucho la zona para que se vean los hoyuelos.

Grado II: La celulitis es visible a simple vista si aprietas la zona afectada.

Grado III: No es necesario apretar la zona, la celulitis se percibe a simple vista. Sin embargo si estás acostada sin apretar no se percibe.

Grado IV: Es el más grave, en algunos casos doloroso y siempre está acompañada de excesiva retención de líquidos y edemas. La celulitis se percibe incluso estando acostada sin contraer la musculatura ni apretar la zona.

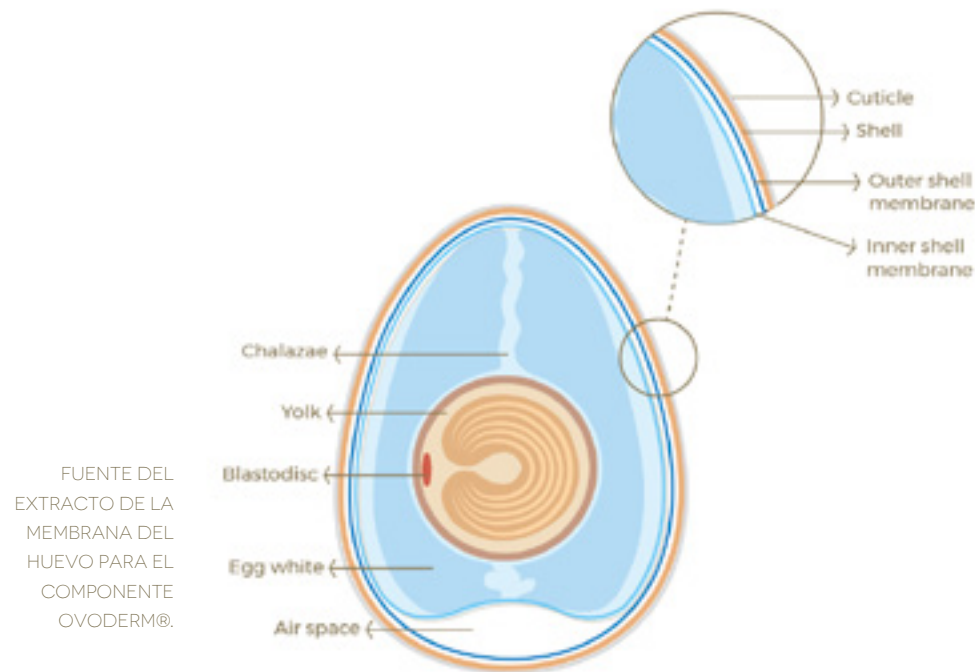


¿POR QUÉ TOMAR **NK CELL**?

NK CELL es un nutricosmético que ayuda a reducir y suavizar la llamada “piel de naranja”. Entre sus muchos componentes se encuentran la **vitis vinifera**, que ayuda a reducir la celulitis y **OVOIDERM®**, que juega un papel en el crecimiento de las células y el mantenimiento de sus funciones vitales. También contiene **Centella Asiática**, que evita el daño por oxidación y mejora la circulación, y **Ginkgo Biloba**, que ayuda a mejorar la circulación ensanchando los microcapilares y reforzando las paredes de los vasos sanguíneos, convirtiéndolo en un componente ideal para estimular la lipólisis localizada y para tratar la celulitis.

OVOIDERM® es un extracto de la membrana del huevo que naturalmente contiene nutrientes como proteínas, glucosaminoglucanos y péptidos que ayudan al mantenimiento de los tejidos conectivos y por ende ayuda a mejorar el estado y la salud de la piel.

La **Centella Asiática** es una planta que se encuentra principalmente en la India, en China, en Indonesia, en Sudáfrica y en Madagascar. Posee propiedades cicatrizantes, antiinflamatorias, re-estructurantes y venoprotectoras. Se suele utilizar en dermatología para favorecer la cicatrización y regenerar la piel. Se ha demostrado que los extractos de Centella Asiática estimulan la biosíntesis de colágeno y, por lo tanto, mejora la firmeza y la elasticidad de la piel.

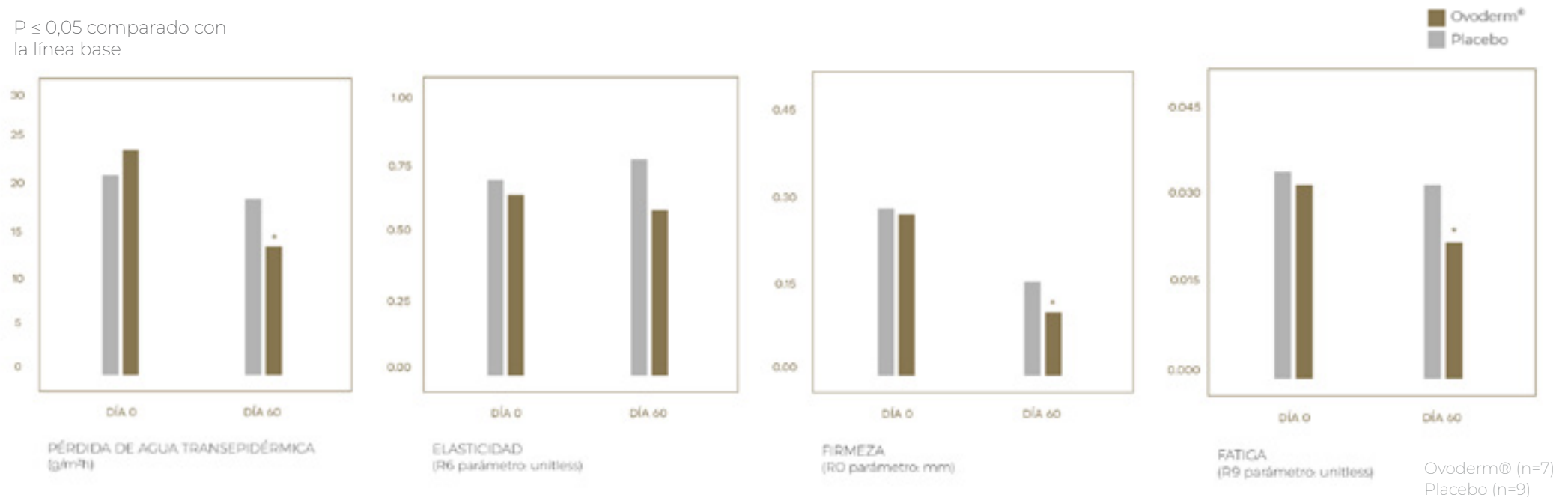


GOTU KOLA (CENTELLA ASIÁTICA)

La herramienta rutinaria utilizada para medir la función de barrera cutánea es la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) que es la permeabilidad normal del agua a través de la stratum corneum (SC) a la atmósfera.

EFECTO DEL USO DIARIO DE OVODERM® EN LA HIDRATACIÓN, ELASTICIDAD, FIRMEZA Y FATIGA DE LA PIEL

$P \leq 0,05$ comparado con la línea base



Se realizó un estudio clínico-nutricional aleatorio, doble ciego y unicéntrico para evaluar la eficacia de la ingesta diaria **NK CELL** que contiene 300 mg de Ovoderm®. El estudio se realizó a 16 voluntarios de entre 45 y 75 años, que fueron aleatoriamente asignados a uno de los dos grupos: 7 a Ovoderm® y 9 a Placebo.

Después de 60 días de tratamiento, el grupo de **NK CELL** mostró una reducción significativa en el resultado de 0.656 el día 0 a 0.569 el día 60. Esto significa una mejora en la elasticidad de la piel de un 13.3% con nuestro producto, contra una reducción del 11.3% en el grupo del Placebo tras 60 días de tratamiento.

La ingesta del **NK CELL**, mostró un cambio estadísticamente significativo de 0.264 mm el día 0 a 0.09 mm el día 60, mientras no se mostraron cambios significativos en el grupo Placebo. El primero mejoró en un 65.8% la firmeza de la piel, mientras que el otro mejoró sólo un 44.6%.

También hubo una mejora estadísticamente significativa en la reducción de la fatiga de la piel. Mostrando 0.031 mm el día 0 y 0.021 mm el día 60 el grupo del **NK CELL**, lo cual representa un 35.62%, mientras que el otro grupo no mostró diferencias estadísticamente significativas.

FUNDAMENTOS CIENTÍFICOS

Varios estudios realizados sobre el extracto de semilla de uva, que contiene flavanoles monoméricos y oligoméricos, arrojaron resultados positivos en la protección de los capilares y su fragilidad.

EFFECTOS DEL EXTRACTO DE SEMILLA DE UVA EN LA SALUD HUMANA

Un estudio abierto llevado a cabo en 46 sujetos con 100-150 mg diarios de extracto de semilla de uva durante 30-45 días informó una reducción en la fragilidad capilar en 39 de los 46 evaluados por el método de ventosa.

Para confirmar estos hallazgos, los investigadores realizaron un segundo estudio que fue controlado con placebo: la ingesta diaria de la preparación de semillas de uva de Masquelier durante 15 días mejoró la **fragilidad capilar** en 10 de 21 voluntarios, mientras que en el grupo placebo solo se observó un efecto similar en 3 de 12 sujetos.

La **resistencia capilar**, definida como la propiedad de los capilares para contrarrestar las fuerzas de ruptura, se mejoró con la ingesta de 100-150 mg después de 15-30 días de intervención.

La protección de la resistencia capilar también se demostró en un estudio doble ciego controlado

con placebo en sujetos con fragilidad capilar espontánea o fragilidad capilar inducida por ácido acetilsalicílico.

En un ensayo doble ciego controlado con placebo, se usó la medición de la temperatura de la piel como medida de la circulación dérmica y parámetros geográficos, para demostrar un **tono venoso mejorado** en sujetos que tomaron diariamente 150 mg de la preparación de Masquelier durante 45 días.

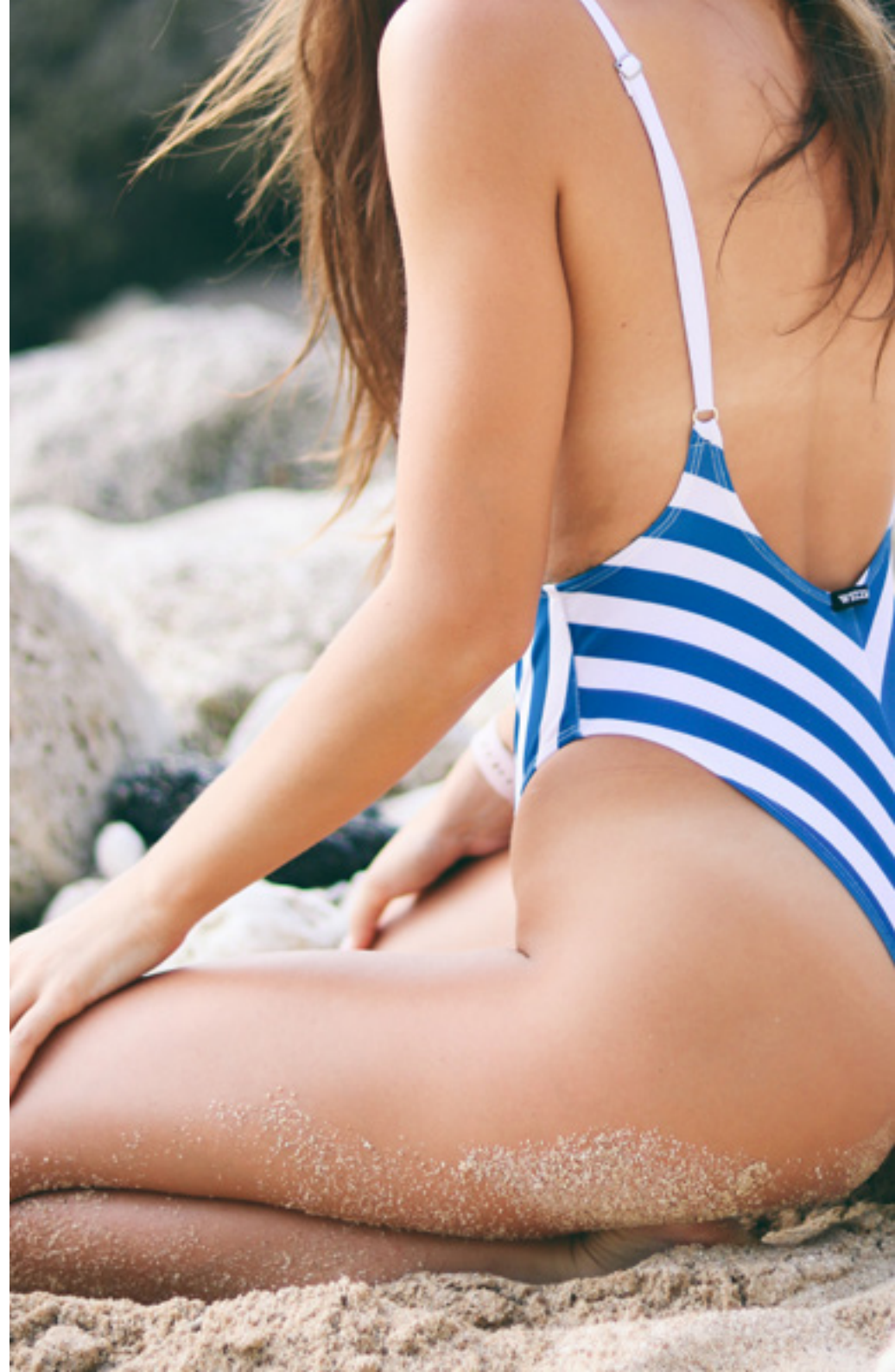
También se realizó un estudio sobre 78 pacientes con una variedad de problemas relacionados con la fragilidad capilar, suministrando 150 mg de extracto de semilla de uva durante 15-90 días y se observó una disminución de la fragilidad en 62 de 78 sujetos.

CONCLUSIÓN

Los numerosos estudios de intervención humana que se hicieron disponibles, con el tiempo tomaron la base para diseñar un estudio de intervención que empleara técnicas biomoleculares innovadoras y reflejara los avances conceptuales en la ciencia nutricional. Este enfoque novedoso permitió capturar los efectos pleiotrópicos del extracto de semilla de uva de Masquelier sobre la salud vascular en los humanos. Este beneficio fisiológico puede expresarse brevemente como “mantenimiento de la homeostasis vascular”.

NK CELL DE UN VISTAZO

- ▶ Combate la fragilidad capilar sanguínea y mejora su resistencia
 - ▶ Mejora la salud cardiovascular y previene enfermedades
 - ▶ No está modificado genéticamente
 - ▶ Contiene la dosis diaria en 2 cápsulas
 - ▶ Aprobado como suplemento alimenticio en Europa y Estados Unidos
-



INGREDIENTES

	POR 2 CÁPSULAS mg	VRN (%)*
EXTRACTO SECO DE VID ROJA	350	—
OVODERM®	300	—
L-CARNITINA	500	—
EXTRACTO SECO DE CENTELLA	100	—
DIOSMINA	100	—
VITAMINA C	100	125
CAFÉÍNA NATURAL PURA	100	—
EXTRACTO SECO DE GINGKO BILOBA	50	—

**Valor de referencia de nutrientes.*

NK CELL



El **NK CELL** es un nutricosmético que ayuda a reducir y suavizar la llamada “piel de naranja”. Entre sus muchos componentes, podemos encontrar vitis vinífera, que ayuda a reducir la celulitis y apoya el adelgazamiento, OVODERM®, un extracto de la membrana del huevo que naturalmente contiene nutrientes como proteínas, glucosaminoglucanos y péptidos que ayudan al mantenimiento de los tejidos conectivos y también juega un papel en el crecimiento de las células y el mantenimiento de sus funciones vitales. También contiene Centella Asiática, Vitamina C, y Gingko Biloba, que evitan el daño por oxidación y mejoran la circulación, y también aumentan la oxidación de las grasas.

PRESENTACIÓN Y RECOMENDACIONES DE USO

Contiene 60 cápsulas que tomaremos 2 veces al día, en el desayuno y en la comida.

ACTIVOS

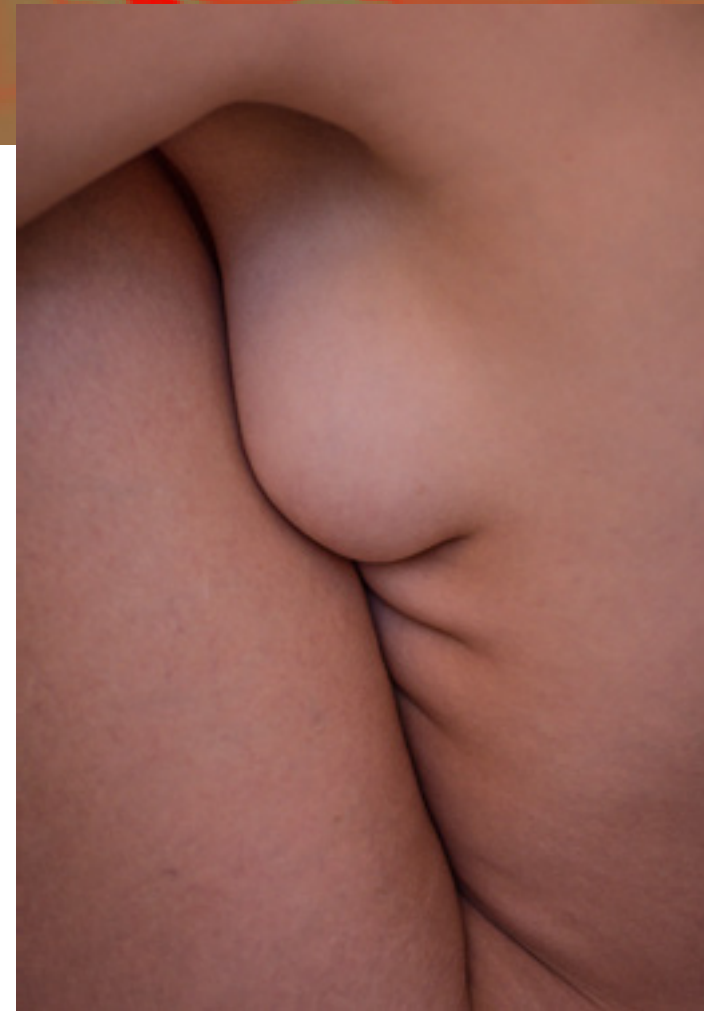
Vitis vinífera, OVODERM®, Ginkgo Biloba, Centella Asiática.

ALÉRGENOS

Contiene huevo.

INGREDIENTES

Tartrato de L-Carnitina, extracto seco de Vid roja (Vitis vinifera L., hojas), Ovoderm® (membrana de huevo de gallina), agente de recubrimiento (hidroxipropilmetilcelulosa), extracto seco de Centella asiática (Centella asiatica (L.) Urb., partes aéreas), Diosmina (Citrus L., frutos), Vitamina C (Ácido L-ascórbico), Cafeína natural (Coffea arabica L., semillas) extracto seco de Ginkgo biloba (Ginkgo biloba L., hojas) y antiaglomerante (sales magnésicas de ácidos grasos y dióxido de Silicio).





NKCELL

REJUVENECE TU PIEL
DESDE **DENTRO** PARA
VER RESULTADOS **FUERA**.

References

1. Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (grape) and its bioactive constituents: an update. *Phytother Res*. 2016;30(9):1392–403.
2. Olaku OO, Ojukwu MO, Zia FZ, White JD. The role of grape seed extract in the treatment of chemo/radiotherapy induced toxicity: a systematic review of preclinical studies. *Nutr Cancer*. 2015;67:730–40.
3. Kasdagly M, Radhakrishnan S, Reddivari L, Veeramachaneni DN, Vanamala J. Colon carcinogenesis: influence of Western diet-induced obesity and targeting stem cells using dietary bioactive compounds. *Nutrition*. 2014;30:1242–56.
4. Ting H, Deep G, Agarwal C, Agarwal R. The strategies to control prostate cancer by chemoprevention approaches. *Mutat Res*. 2014;760:1–15.
5. Tong LX, Young LC. Nutrition: the future of melanoma prevention? *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:151–60.
6. Feringa HH, Laskey DA, Dickson JE, Coleman CI. The effect of grape seed extract on cardiovascular risk markers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Diet Assoc*. 2011;111:1173–81.
7. Ho L, Pasinetti GM. Polyphenolic compounds for treating neurodegenerative disorders involving protein misfolding. *Expert Rev Proteomics*. 2010;7:579–89.
8. Pasinetti GM, Ho L. Role of grape seed polyphenols in Alzheimer's disease neuropathology. *Nutr Diet Suppl*. 2010;2010:97–103.
9. Wu CD. Grape products and oral health. *J Nutr*. 2009;139:1818S–23S.
10. Baumann LS. Less-known botanical cosmeceuticals. *Dermatol Ther*. 2007;20: 330–42.
11. Martínez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, Capella D, Bonfill Cosp X. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD003229.
12. World Health Organization (WHO). Constitution of the World Health Organization - basic documents, vol. Supplement. 45th ed. 2006.
13. Michaud JMJRAM. Synthèse des procyanidines naturelles. *Ann Pharm Fr*. 1973;31:385–95.
14. Dewick PM. The Shikimate Pathway: Aromatic Amino Acids and Phenylpropanoids. In: *Medicinal Natural Products*. Hoboken: Wiley; 2009. p. 137–86.
15. Xie D-Y, Dixon RA. Proanthocyanidin biosynthesis – still more questions than answers? *Phytochemistry*. 2005;66:2127–44.

16. He F, Pan QH, Shi Y, Duan CQ. Biosynthesis and genetic regulation of proanthocyanidins in plants. *Molecules*. 2008;13:2674–703.
17. Dixon RA, Xie D-Y, Sharma SB. Proanthocyanidins – a final frontier in flavonoid research? *New Phytol*. 2005;165:9–28.
18. Vaughn KC, Lax AR, Duke SO. Polyphenol oxidase: The chloroplast oxidase with no established function. *Physiol Plant*. 1988;72:659–65.
19. Creasy LL, Swain T. Structure of condensed tannins. *Nature*. 1965;208:151–3.
20. Baxter IR, Young JC, Armstrong G, Foster N, Bogenschütz N, Cordova T, Peer WA, Hazen SP, Murphy AS, Harper JF. A plasma membrane H⁺-ATPase is required for the formation of proanthocyanidins in the seed coat endothelium of *Arabidopsis thaliana*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102: 2649–54.
21. Hemingway RW, Foo LY, Porter LJ. Linkage isomerism in trimeric and polymeric 2,3-cis-procyanidins. *J Chem Soc, Perkin Trans*. 1982;1:1209–16.
22. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet*. 1979;1:1017–20.
23. Prior RL, Gu L. Occurrence and biological significance of proanthocyanidins in the American diet. *Phytochemistry*. 2005;66:2264–80.
24. USDA database for the proanthocyanidin content of selected foods - 2004, available at <https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md/beltsville-human-nutrition-research-center/nutrient-data-laboratory/docs/usda-database-for-the-proanthocyanidin-content-of-selected-foods-2004/> accessed. Accessed 30 June 2016.
25. Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF, Beecher G, Holden J, Haytowitz D, Gebhardt S, Prior RL. Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. *J Nutr*. 2004;134:613–7.
26. Zamora-Ros R, Knaze V, Rothwell J, Hémon B, Moskal A, Overvad K, Tjønneland A, Kyrø C, Fagherazzi G, Boutron-Ruault M-C, et al. Dietary polyphenol intake in Europe: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Nutr*. 2015;55:1–17.
27. Vogiatzoglou A, Mulligan AA, Luben RN, Lentjes MAH, Heiss C, Kelm M, Merx MW, Spencer JPE, Schroeter H, Kuhnle GGC. Assessment of the dietary intake of total flavan-3-ols, monomeric flavan-3-ols, proanthocyanidins and theaflavins in the European Union. *Br J Nutr*. 2014;111:1463–73.
28. Knaze V, Zamora-Ros R, Lujan-Barroso L, Romieu I, Scalbert A, Slimani N, Riboli E, van Rossum CT, Bueno-de-Mesquita HB, Trichopoulou A, et al. Intake estimation of total and individual flavan-3-ols, proanthocyanidins and theaflavins, their food sources and determinants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Nutr*. 2012;108:1095–108.
29. Sebastian RS, Wilkinson Enns C, Goldman JD, Martin CL, Steinfeldt LC, Murayi T, Moshfegh AJ. A New database facilitates characterization of flavonoid intake, sources, and positive associations with diet quality among US adults. *J Nutr*. 2015;145:1239–48.
30. Wang Y, Chung S-J, Song WO, Chun OK. Estimation of daily proanthocyanidin intake and major food sources in the U.S. diet. *J Nutr*. 2011;141:447–52.
31. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer*. 2006;55:1–12.
32. Chan SG, Ho SC, Kreiger N, Darlington G, Adlaf EM, So KF, Chong PY. Validation of a food frequency questionnaire for assessing dietary soy isoflavone intake among midlife Chinese women in Hong Kong. *J Nutr*. 2008;138:567–73.
33. Chan SG, Ho SC, Kreiger N, Darlington G, So KF, Chong PY. Dietary sources and determinants of soy isoflavone intake among midlife Chinese Women in Hong Kong. *J Nutr*. 2007;137:2451–5.
34. Kim J-S, Kwon C-S. Estimated dietary isoflavone intake of Korean population based on National Nutrition Survey. *Nutr Res*. 2001;21:947–53.
35. Li G, Zhu Y, Zhang Y, Lang J, Chen Y, Ling W. Estimated daily flavonoid and stilbene intake from fruits, vegetables, and nuts and associations with lipid profiles in Chinese adults. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113:786–94.
36. Woo H, Lee J, Choi I, Kim C, Lee J, Kwon O, Kim J. Dietary flavonoids and gastric cancer risk in a Korean population. *Nutrients*. 2014;6:4961–73.
37. Otaki N, Kimira M, Katsumata S-i, Uehara M, Watanabe S, Suzuki K. Distribution and major sources of flavonoid intakes in the middle-aged Japanese women. *J Clin Biochem Nutr*. 2009;44:231–8.
38. Johannot L, Somersmet SM. Age-related variations in flavonoid intake and sources in the Australian population. *Public Health Nutr*. 2006;9:1045–54.
39. Ivey KL, Lewis JR, Lim WH, Lim EM, Hodgson JM, Prince RL. Associations of proanthocyanidin intake with renal function and clinical outcomes in elderly women. *PLoS One*. 2013;8:e71166.
40. Arabbi PR, Genovese MI, Lajolo FM. Flavonoids in vegetable foods commonly consumed in Brazil and estimated ingestion by the Brazilian Population. *J Agric Food Chem*. 2004;52:1124–31.
41. Corrêa VG, Tureck C, Locateli G, Peralta RM, Koehnlein EA. Estimate of consumption of phenolic compounds by Brazilian population. *Rev Nutr*. 2015;28:185–96.
42. Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D, Scalbert A. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database (Oxford)*. 2010;2010:bap024.
43. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases In: WHO Tech Rep Ser, vol. No. 916 (TRS 916). Geneva: WHO; 2003.
44. Bauer R. Quality criteria and standardization of phytopharmaceuticals: Can acceptable drug standards be achieved? *Drug Inf J*. 1998;32:101–10.
45. Singleton VL, Rossi JA. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *Am J Enol Vitic*. 1965;16:144–58.
46. Stalikas CD. Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *J Sep Sci*. 2007;30:3268–95.
47. Bate-Smith EC. Phytochemistry of proanthocyanidins. *Phytochemistry*. 1975;14:1107–13.
48. Porter LJ, Hrstich LN, Chan BG. The conversion of procyanidins and prodelphinidins to cyanidin and delphinidin. *Phytochemistry*. 1985;25:223–30.
49. Schofield P, Mbugua DM, Pell AN. Analysis of condensed tannins: a review. *Anim Feed Sci Technol*. 2001;91:21–40.
50. Sun B, Ricardo-da-Silva JM, Spranger I. Critical factors of vanillin assay for catechins and proanthocyanidins. *J Agric Food Chem*. 1998;46:4267–74.
51. Naczki M, Shahidi F. Phenolics in cereals, fruits and vegetables: occurrence, extraction and analysis. *J Pharm Biomed Anal*. 2006;41:1523–42.
52. Ignat I, Volf I, Popa VI. A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food Chem*. 2011;126:1821–35.
53. Khoddami A, Wilkes MA, Roberts TH. Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules*. 2013;18:2328–75.
54. Dumon M, Michaud J, Masquelier J. Dosages des procyanidols dans les extraits végétaux destinés à la préparation de médicaments. *Bull Soc Pharm Bord*. 1990;129:51–65.
55. Dumon M. Recherches analytiques sur les pycnogenols. PhD thesis. Bordeaux: Université de Bordeaux II, UFR des Sciences Pharmaceutiques; 1990.
56. de Haan B, Achanta G, Post JA. A potential role for oligomeric proanthocyanidins (OPCs) in delaying senescence in human endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2008;45:S78.
57. Krishnan P, Kruger NJ, Ratcliffe RG. Metabolite fingerprinting and profiling in plants using NMR. *J Exp Bot*. 2005;56:255–65.
58. Hylands PJN, JK, Holmes E, Dunn MJ. Process for quality control and standardization of medicinal plant products. In Google patent, vol. US6806090 B1. USA; 2004.
59. Laparra J, Michaud J, Masquelier J. Étude pharmacocinétique des oligomères flavanoliques. *Plantes Médicinales Phytothérapie*. 1977;9:133–42.
60. Laparra J, Michaud J, Lesca MF, Blanquet P, Masquelier J. Étude pharmacocinétique des oligomères procyanidoliques totaux du raisin. *Acta Ther*. 1978;4:233–46.
61. Jacobs H, Koek GH, Peters R, Moalin M, Tack J, van der Vijgh WJ, Bast A, Haenen GR. Differences in pharmacological activities of the antioxidant flavonoid monohesperidin in humans and mice are caused by variations in its metabolic profile. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:852–9.
62. Benakis A, Schopfer C, Ritschard J. Disposition of ¹⁴C-labelled ENDOTELON in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2008;33:37–43.
63. Choy YY, Jaggars GK, Oteiza PI, Waterhouse AL. Bioavailability of intact proanthocyanidins in the rat colon after ingestion of grape seed extract. *J Agric Food Chem*. 2013;61:121–7.

58. Prasain JK, Peng N, Dai Y, Moore R, Arabshahi A, Wilson L, Barnes S, Michael Wyss J, Kim H, Watts RL. Liquid chromatography tandem mass spectrometry identification of proanthocyanidins in rat plasma after oral administration of grape seed extract. *Phytomedicine*. 2009;16:233–43.
59. Serra A, Macia A, Romero MP, Salvado MJ, Bustos M, Fernandez-Larrea J, Motilva MJ. Determination of procyanidins and their metabolites in plasma samples by improved liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009;877:1169–76.
60. Tsang C, Auger C, Mullen W, Bornet A, Rouanet JM, Crozier A, Teissedre PL. The absorption, metabolism and excretion of flavan-3-ols and procyanidins following the ingestion of a grape seed extract by rats. *Br J Nutr*. 2005;94:170–81.
61. Actis-Goretti L, Leveques A, Rein M, Teml A, Schafer C, Hofmann U, Li H, Schwab M, Eichelbaum M, Williamson G. Intestinal absorption, metabolism, and excretion of (-)-epicatechin in healthy humans assessed by using an intestinal perfusion technique. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:924–33.
62. Ottaviani JL, Momma TY, Kuhnle GK, Keen CL, Schroeter H. Structurally related (-)-epicatechin metabolites in humans: Assessment using de novo chemically synthesized authentic standards. *Free Radic Biol Med*. 2012;52:1403–12.
63. Holt RR, Lazarus SA, Sullards MC, Zhu QY, Schramm DD, Hammerstone JF, Fraga CG, Schmitz HH, Keen CL. Procyanidin dimer B2 [epicatechin-(4O-8)-epicatechin] in human plasma after the consumption of a flavanol-rich cocoa. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:798–804.
64. Sano A, Yamakoshi J, Tokutake S, Tobe K, Kubota Y, Kikuchi M. Procyanidin B1 is detected in human serum after intake of proanthocyanidin-rich grape seed extract. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2003;67:1140–3.
65. Deprez S, Mila I, Huneau JF, Tome D, Scalbert A. Transport of proanthocyanidin dimer, trimer, and polymer across monolayers of human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Antioxid Redox Signal*. 2001;3:957–67.
66. Rios LY, Gonthier M-P, Rémésy C, Mila I, Lapiere C, Lazarus SA, Williamson G, Scalbert A. Chocolate intake increases urinary excretion of polyphenol-derived phenolic acids in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:912–8.
67. Appeldoorn MM, Vincken JP, Aura AM, Hollman PC, Gruppen H. Procyanidin dimers are metabolized by human microbiota with 2-(3,4-dihydroxyphenyl)acetic acid and 5-(3,4-dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone as the major metabolites. *J Agric Food Chem*. 2009;57:1084–92.
68. Stoupi S, Williamson G, Drynan JW, Barron D, Clifford MN. Procyanidin B2 catabolism by human fecal microflora: Partial characterization of 'dimeric' intermediates. *Arch Biochem Biophys*. 2010;501:73–8.
69. Wiese S, Esatbeyoglu T, Winterhalter P, Kruse H-P, Winkler S, Bub A, Kulling SE. Comparative biokinetics and metabolism of pure monomeric, dimeric, and polymeric flavan-3-ols: A randomized cross-over study in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59:610–21.
70. Nakamura Y, Tsuji S, Tonogai Y. Analysis of proanthocyanidins in grape seed extracts, health foods and grape seed oils. *J Health Sci*. 2003;49:45–54.
71. Masquelier J, Dumon M, Dumas J. Stabilisation du collagène par les oligomères procyanidoliques. *Acta Ther*. 1981;7:101–5.
72. Pfister A, Simon M, Gazave J. Sites de fixation des oligomères procyanidoliques dans la paroi des capillaires sanguins du poulmon de cobaye. *Acta Ther*. 1982;8:223–37.
73. Tixier JM, Godeau G, Robert AM, Hornebeck W. Evidence by in vivo and in vitro studies that binding of pycnogenols to elastin affects its rate of degradation by elastases. *Biochem Pharmacol*. 1984;33:3933–9.
74. Gavignet-Jeannin C, Groult N, Godeau G, Robert A, Robert L. Mode d'action des oligomères procyanidoliques sur la paroi vasculaire. Toulouse: Congrès International d'Angiologie, symposium satellite Endotelon et unite circulatoire; 1988.
75. Robert AM. Substrate-protecting antiproteolytic agents for the prevention of pathological degradation of connective tissues. A review. *Pathol Biol (Paris)*. 2012;60:48–57.
76. Oligomeric proanthocyanidins (OPCs). Monograph Altern Med Rev 2003, 8:442–450.
77. Bast A, Haenen GRMM. Ten misconceptions about antioxidants. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34:430–6.
78. Weseler AR, Bast A. Oxidative stress and vascular function: implications for pharmacologic treatments. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:154–61.
79. Masquelier J. Action comparee de divers facteurs vitaminiques P sur l'oxydation de l'acide ascorbique par les ions cuivriques. *Bull Soc Chim Biol (Paris)*. 1951;33:302–5.
80. Masquelier J. Plant extract with a proanthocyanidins content as therapeutic agent having radical scavenger effect and use thereof, vol. US4698360 A. USA; 1987.
81. van Acker SA, de Groot MJ, van den Berg DJ, Tromp MN, Donne-Op den Kelder G, van der Vijgh WJ, Bast A. A quantum chemical explanation of the antioxidant activity of flavonoids. *Chem Res Toxicol*. 1996;9:1305–12.
82. Barbier AM, JP, Savi P, Unkovic J, Vilain P. Activite angioprotectrice des oligomères procyanidoliques chez l'animal. Toulouse: Congrès International d'Angiologie; 1988.
83. Meunier M, Duroux E, Bastide P. Activite antiradicalaire d'oligomeres procyanidolique et d'anthocyanosides vis-a-vis de l'anion superoxyde et vis-a-vis de la lipoperoxydation. *Plantes Medicinales Phytotherapie*. 1989;13:267–74.
84. Masquelier J. Effets physiologiques du vin - Sa part dans l'alcoolisme. *Bulletin de l'OIV*. 1988;689:555–78.
85. de Haan B, Babat S, Post JA. Protection of vascular endothelial cells from oxidative damage by oligomeric proanthocyanidins. In: *Oxidants and antioxidants in biology*. Santa Barbara: Oxygen Club of California; 2006.
86. de Haan B, Babat S, Post JA. Oligomeric proanthocyanidins protect vascular endothelial cells from lipid oxidation. *Inflamm Res*. 2006;Supplement 2:S116.
87. Bos MA, Vennat B, Meunier MT, Pouget MP, Pourrat A, Fialip J. Procyanidins from tormentil: antioxidant properties towards lipoperoxidation and anti-elastase activity. *Biol Pharm Bull*. 1996;19:146–8.
88. Ruijters EJ, Weseler AR, Kicken C, Haenen GR, Bast A. The flavanol (-)-epicatechin and its metabolites protect against oxidative stress in primary endothelial cells via a direct antioxidant effect. *Eur J Pharmacol*. 2013;715:147–53.
89. Granado-Serrano AB, Martin MA, Haegeman G, Goya L, Bravo L, Ramos S. Epicatechin induces NF-kappaB, activator protein-1 (AP-1) and nuclear transcription factor erythroid 2p45-related factor-2 (Nrf2) via phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) and extracellular regulated kinase (ERK) signalling in HepG2 cells. *Br J Nutr*. 2010;103:168–79.
90. Rodriguez-Ramiro I, Ramos S, Bravo L, Martin MA. Procyanidin B2 induces Nrf2 translocation and glutathione S-transferase P1 expression via ERKs and p38-MAPK pathways and protect human colonic cells against oxidative stress. *Eur J Nutr*. 2012;51:881–92.
91. Ohnuma T, Anzai E, Suzuki Y, Shimoda M, Saito S, Nishiyama T, Ogura K, Hiratsuka A. Selective antagonization of activated Nrf2 and inhibition of cancer cell proliferation by procyanidins from Cinnamomi Cortex extract. *Arch Biochem Biophys*. 2015;585:17–24.
92. Krajca-Kuzniak V, Paluszczak J, Oszmianski J, Baer-Dubowska W. Hawthorn (*Crataegus oxyacantha* L.) bark extract regulates antioxidant response element (ARE)-mediated enzyme expression via Nrf2 pathway activation in normal hepatocyte cell line. *Phytother Res*. 2014;28:593–602.
93. Bak MJ, Jun M, Jeong WS. Procyanidins from wild grape (*Vitis amurensis*) seeds regulate ARE-mediated enzyme expression via Nrf2 coupled with p38 and PI3K/Akt pathway in HepG2 cells. *Int J Mol Sci*. 2012;13:801–18.
94. Nazimabashir, Manoharan V, Miltonprabu S. Cadmium induced cardiac oxidative stress in rats and its attenuation by GSP through the activation of Nrf2 signaling pathway. *Chem Biol Interact*. 2015;242:179–93.
95. ChenS,ZhuY,LiuZ,GaoZ,LiB,ZhangD,ZhangZ,JiangX,LiuZ,MengL, et al. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates diabetic bladder dysfunction via the activation of the Nrf2 pathway. *PLoS One*. 2015;10: e0126457.
96. Blazso G, Gabor M. Oedema-inhibiting effect of procyanidin. *Acta Physiol Acad Sci Hung*. 1980;56:235–40.
97. Li Q, Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:725–34.
98. Milenkovic D, Vanden Berghe W, Boby C, Leroux C, Declercq K, Szarc vel Szic K, Heynink K, Laukens K, Bizet M, Defrance M, et al. Dietary flavanols modulate the transcription of genes associated with cardiovascular pathology without changes in their DNA methylation state. *PLoS One*. 2014;9:e95527.
99. Ruijters EJ, Haenen GR, Weseler AR, Bast A. The cocoa flavanol (-)-epicatechin protects the cortisol response. *Pharmacol Res*. 2014;79:28–33.

100. Ruijters EJ, Haenen GR, Willemsen M, Weseler AR, Bast A. Food-derived bioactives can protect the anti-inflammatory activity of cortisol with antioxidant-dependent and -independent mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2016;17:239–48.
101. Weseler AR, Bast A. Pleiotropic-acting nutrients require integrative investigational approaches: the example of flavonoids. *J Agric Food Chem*. 2012;60:8941–6.
102. Dartenuc J, Marache P, Choussat H. Resistance capillaire en geriatrie: etude d'un microangioprotecteur endotelon. *Bordeaux Med*. 1980;13:903–7.
103. Dubos G, Durst G, Hugonot R. Evolution de la resistance capillaire, spontanement ou artificiellement diminuee par l'action d'un substance capillaro-toxique chez des personnes agees. *Revue Geriatr*. 1980;5:302–5.
104. Paitel D. Etude rheographique et thermographic des effets d'un endotheliotrophique sur l'hemodynamique peripherique. *Vie Med*. 1981;11:776–83.
105. Beylot C, Bioulac P. Essai therapeutique d'un angioprotecteur peripherique, l'Endotelon. *Gaz Med (Paris)*. 1980;87:2919–22.
106. Elbaz C, Reinharez D, Sapin G, Brami C, Boschet P, Gounon P, Roure M, Tragit R, Vergoz L. Etude multicentrique controlee de l'endotelon dans les manifestations fonctionelles de l'insufficance veineuse chronique des membres inferieurs. *Le Praticien*. 1981;400:63–8.
107. Thebaut J-F, Thebaut P, Vin F. Etude de l'endotelon dans les manifestations fonctionelles de l'insufficance veineuse peripherique. Resultats d'une etude en double aveugle portant sur 92 patients. *Gaz Med (Paris)*. 1985;92:96–100.
108. Weseler AR, Ruijters EJ, Drittij-Reijnders MJ, Reesink KD, Haenen GR, Bast A. Pleiotropic benefit of monomeric and oligomeric flavanols on vascular health - a randomized controlled clinical pilot study. *PLoS One*. 2011;6:e28460.
109. Aragones G, Suarez M, Ardid-Ruiz A, Vinaixa M, Rodriguez MA, Correig X, Arola L, Blade C. Dietary proanthocyanidins boost hepatic NAD(+) metabolism and SIRT1 expression and activity in a dose-dependent manner in healthy rats. *Sci Rep*. 2016;6:24977.
110. NHS Digital. Hospital Episode Statistics for England 2014–15 <https://digital.nhs.uk/catalogue/PUB19124> [Accessed 9 April 2017].
111. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell GL, Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010.
112. Eron LJ, Lipsky BA. Use of cultures in cellulitis: when, how, and why? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:615–17.
113. Bläckberg A, Trell K, Rasmussen M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. *BMC Infect Dis* 2015;15:402.
114. Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Holm SE. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. *Clin Infect Dis* 1996;23:1091–8.
115. Chambers HF. Cellulitis, by any other name. *Clin Infect Dis* 2013;56:1763–4.
116. Borschitz T, Schlicht S, Siegel E, Hanke E, von Stebut E. Improvement of a clinical score for necrotizing fasciitis: 'Pain out of proportion' and high CRP levels aid the diagnosis. *PLoS One* 2015;10:e0132775.
117. Keller EC, Tomecki KJ, Alraies MC. Distinguishing cellulitis from its mimics. *Cleve Clin J Med*. 2012;79:547–52.
118. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ* 1999;318:1591–4.
119. Björnsdóttir S, Gottfredsson M, Thórisdóttir AS et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1416–22.
120. Semel JD, Goldin H. Association of athlete's foot with cellulitis of the lower extremities: diagnostic value of bacterial cultures of ipsilateral interdigital space samples. *Clin Infect Dis* 1996;23:1162–4.
121. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:e10–52.
122. Weng QY, Raff AB, Cohen JM et al. Costs and consequences associated with misdiagnosed lower extremity cellulitis. *JAMA Dermatol* 2017;153:141–6.
123. Levell NJ, Wingfield CG, Garioch JJ. Severe lower limb cellulitis is best diagnosed by dermatologists and managed with shared care between primary and secondary care. *Br J Dermatol* 2011;164:1326–8.
124. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(Suppl 1):i3–17.
125. Fulton R, Doherty L, Gill D et al. Guidelines on the management of cellulitis in adults. Northern Ireland: CREST, 2005.
126. Marwick C, Broomhall J, McCowan C et al. Severity assessment of skin and soft tissue infections: cohort study of management and outcomes for hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:387–97.
127. Raff AB, Weng QY, Cohen JM et al. A predictive model for diagnosis of lower extremity cellulitis: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:618–25.
128. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. London: NICE, 2016.
129. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB et al. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:1754–62.
130. Leman P, Mukherjee D. Flucloxacillin alone or combined with benzylpenicillin to treat lower limb cellulitis: a randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2005;22:342–6.
131. Brindle R, Williams OM, Davies P et al. Adjunctive clindamycin for cellulitis: a clinical trial comparing flucloxacillin with or without clindamycin for the treatment of limb cellulitis. *BMJ Open* 2017;7:e013260.
132. Bruun T, Oppegaard O, Hufthammer KO, Langeland N, Skrede S. Early response in cellulitis: A prospective study of dynamics and predictors. *Clin Infect Dis* 2016;63:1034–41.
133. Gilchrist DM. A new approach to the National Outcomes Registry. National OPAT Conference, 2015 Apr 13; Business Design Centre, London. <http://bsac.org.uk/meetings/2015-national-opat-conference-2/>
134. Seaton RA, Sharp E, Bezlyak V, Weir CJ. Factors associated with outcome and duration of therapy in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) patients with skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents* 21;38:243–8.
135. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004;164:1669–74.
136. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ et al. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med* 2013;368:1695–703.126.