



PROPIEDADES DE LOS COMPUESTOS FENÓLICOS PARA EL CONTROL DE LA GLUCOSA

Biological Properties of phenolic compounds in the glucose control

**Figuroa-Pérez
Marely Graciela,
Romero-Gómez
Sergio de Jesús,
Ramos-Gómez Minerva y
Reynoso-Camacho Rosalia*.**

*Departamento de Investigación y Posgrado en Alimento.
Facultad de Química de la
Universidad Autónoma de Querétaro.*

**Correo para correspondencia:
rrcamachomx@yahoo.com.mx*

*Fecha de recepción: 31/08/2015
Fecha de aceptación: 09/02/2016*

Resumen:

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en sangre y su falta de control está asociada al desarrollo de diversas complicaciones, lo que la convierte en una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Se han evaluado diversos alimentos y bebidas ricos en polifenoles, así como compuestos puros, utilizando sistemas *in vitro* y modelos *in vivo*, los cuales confirman que dichos compuestos disminuyen los niveles de glucosa a través de diferentes mecanismos. Entre éstos se incluyen la inhibición de la digestión de los carbohidratos y la absorción de glucosa en el intestino, la estimulación de la secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas, la captación de glucosa en los tejidos sensibles a la insulina y la disminución de liberación de glucosa por el hígado, entre otros. Sin embargo,

los fenoles son metabolizados principalmente por las enzimas de las bacterias intestinales y esto podría modificar su actividad biológica. En este trabajo se revisan los principales mecanismos a través de los cuales, los compuestos fenólicos ejercen un efecto benéfico sobre el control de la glucosa.

Palabras clave:

Compuestos fenólicos, Diabetes Mellitus, Resistencia a la insulina.

Abstract:

Diabetes mellitus is a disease characterized by elevated blood glucose levels. Its lack of control is associated with the development of several complications, being one of the main causes of death around the world. Several food and beverages rich in polyphenols, as well as pure compounds, have been evaluated by using different *in vitro* and *in vivo* systems. These studies have demonstrated the hypoglycemic effects of these com-



pounds through different mechanisms. Some of them include the inhibition of carbohydrate digestion and glucose absorption, stimulation of insulin secretion by pancreatic β cells, glucose uptake by insulin sensitive tissues or diminished release of glucose by the liver. However, polyphenols are mainly metabolized for intestinal bacteria and this biotransformation could modify their biological activities. This paper will review and focus in those major mechanisms through which phenolic compounds exert their beneficial effects on glucose control.

Key words:

Diabetes Mellitus, Phenolic compounds, Insulin resistance.

I. Introducción

La diabetes mellitus (DM) se define como un trastorno metabólico caracterizado por un estado de hiperglucemia crónica, el cual es provocado por la deficiencia en la producción de insulina o la incapacidad del organismo para utilizarla eficazmente. Es una enfermedad de gran relevancia a nivel mundial, considerándose ya como una epidemia con tendencia ascendente. La alta tasa de mortalidad que se presenta en esta patología se debe a las complicaciones que se derivan de la falta de control de los niveles de glucosa, entre las cuales se encuentran: problemas cardiovasculares, aterosclerosis, insuficiencia renal, entre otras (Imam, 2012). La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno generadas durante un estado de hiperglicemia puede contribuir en gran medida a la aparición, progresión y complicaciones de la diabetes (Hernández y col, 2011).

La Asociación Mexicana de Diabetes ha propuesto recomendaciones nutricionales para mantener los niveles adecuados de glucosa o prevenir el desarrollo de la diabetes y sus complicaciones. Entre estas recomendaciones se incluye el consumo de granos enteros, legumino-

sas, frutas y vegetales; un consumo de proteína de entre el 12 y 16% del total de la energía, ya que un elevado consumo de proteínas favorece la hiperfiltración renal y la aparición de nefropatía diabética. Asimismo se recomienda una ingesta de grasa del 30% del total de la energía; menos de 10% debe provenir de grasa saturada y trans, grasa monoinsaturada de 12 a 15%, poliinsaturada menor de 10% y colesterol menos de 200 mg al día. La ingesta dietética recomendada de fibra total debe ser de 25 a 50 gramos al día (American Diabetes Association, 2002).

Aunado a esto, se ha recomendado el consumo de antioxidantes como los compuestos fenólicos, los cuales, además de mostrar una gran capacidad para contrarrestar el estrés oxidativo, se les atribuye una importante efecto en el metabolismo de los carbohidratos mediante varios mecanismos, entre los que se incluye la inhibición en la digestión de carbohidratos y la absorción de glucosa en el intestino, la estimulación de la secreción de insulina por las células β pancreáticas, la disminución en la producción de glucosa por el hígado y la activación de la cascada de señalización de insulina (Knekt y col, 2002; Asgar, 2013; Zakłós-Szyda y col, 2015). En base a lo anterior, en esta revisión se abordan los principales mecanismos a través de los cuales los compuestos fenólicos ejercen efectos antidiabéticos.

II. Diabetes mellitus

La DM se divide de manera general en dos grupos, la DM tipo 1 que se caracteriza por una insuficiente producción de insulina por las células β pancreáticas y la DM tipo 2 que resulta de la incapacidad de los tejidos para utilizar dicha hormona (Uusitupa y col, 2005). La alta tasa de mortalidad asociada con la diabetes está relacionada con sus complicaciones. Para disminuir dichas complicaciones, se recomienda principalmente un control adecuado de los niveles de glucosa, siendo la dieta un factor importante que se

debe tomar en cuenta, principalmente aquellas con bajo contenido de azúcares disponibles, pero que además incluya alimentos con propiedades hipoglucemiantes, con alto contenido de fibra y compuestos fenólicos, entre otros (Maritim y col, 2003).

III. Clasificación de compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos son estructuras químicas formadas por un anillo aromático de benceno unido a uno o más grupos hidroxilo. Estos compuestos se encuentran conjugados con uno o más residuos de azúcar unidos a los grupos hidroxilo (Boudet, 2007). Los compuestos fenólicos se pueden clasificar en función de su estructura química básica como: fenoles simples (C6), ácidos fenólicos (C6-C1), ácidos fenilacéticos (C6-C2), ácidos cinámicos, coumarinas (C6-C3), flavonoides, chalconas, ligninas, antocianinas y antocianidinas (C15) (Vermerris y Nicholson, 2008). Este tipo de compuestos tienen una importante actividad antimicrobiana, antioxidante, antiinflamatoria, anticancerígena, hipolipidémica e hipoglucemiante (Landete, 2012).

IV. Compuestos fenólicos y sus beneficios en diabetes

IV.1 Compuestos fenólicos como inhibidores de enzimas digestivas

La digestión de carbohidratos y la absorción de la glucosa son los principales objetivos para el control de la glucemia después de una comida alta en carbohidratos (Ludwig, 2002). La α -amilasa, la sacarasa y la α -glucosidasa son las principales enzimas responsables de la digestión de los carbohidratos de la dieta, por lo que su inhibición reduce la tasa de liberación de glucosa, su absorción en el intestino delgado y en consecuencia se reduce la hiperglucemia posprandial (Ademiluyi y col, 2013).

Existen estudios que muestran la capacidad de diversos compuestos fenólicos para inhibir enzimas digestivas (Hanhineva y col, 2010; Striegel y col, 2015). Estos compuestos pueden establecer interacciones no covalentes con las proteínas debido a la presencia de grupos OH de su estructura (Siebert y col, 1996), los cuales pueden formar enlaces de hidrógeno con el grupo polar de la proteína o interacciones hidrofóbicas, como las del grupo galoil (He y col, 2006, He y col., 2007), modificándolas y afectando su función. Este tipo de interacción se ha observado en estudios realizados con α -amilasa y α -glucosidasa (Koh y col, 2010; Gao y col, 2007). En el cuadro 1 se muestra un resumen de estudios realizados para evaluar la capacidad de varios compuestos fenólicos extraídos de diversas plantas para inhibir enzimas que digieren los carbohidratos.

Cuadro 1. Inhibición *in vitro* de enzimas digestivas por compuestos fenólicos extraídos de diversas plantas.

Material vegetal	Lugar de origen de la planta	Inhibidor de la enzima	Enzima	Referencia
Chirayata (<i>Swertia chirayita</i>)	India	Mangiferina, swertiamarina y amarogentina (50 mM)	α -glucosidasa	Phoboo y col, 2013
Algarrobo (<i>Pongamia pinnata</i> L.)	India	Pongamol y karanjina (1 mg/mL)	α -amilasa pancreática, α -glucosidasa	Vellingiri y col, 2011
Muscadinia (<i>Vitis rotundifolia</i>)	Norte de América	Ácido elágico y quercetina (192 mg/ mL)	α -glucosidasa	Qi y col, 2012
Bergenia (<i>Bergenia ciliata</i>)	Asia	(-)-3-O-galoilepicatequina (560 μ M) y (-)-3-O-galoilcatequina (264 μ M)	α -amilasa pancreática, maltasa	Bhandari y col, 2008
Caqui (<i>Diospyros kaki</i>)	Asia	Proantocianidina [($-$)-epigalocatequina, ($-$)-epigalocatequina-3-O-galato, ($-$)-epicatequina, ($+$)-catequina y ($-$)-epicatequina-3-O-galato] (240 μ g/mL)	α -amilasa pancreática	Kawakami y col, 2010
Mijo (<i>Eleusine coracana</i>)	África	Naringenina, kaempferol, luteolina, apigenina, ($+$)-catequina, ($-$)-epicatequina, diadzeina, ácido caféico, ácido ferúlico y ácido siríngico (17 μ g/mL)	α -amilasa pancreática, α -glucosidasa	Shobana y col, 2009
Frambuesa (<i>Rubus idaeus</i>)	Europa	Ácido elágico, catequina, pelargonidina-3-rutinosido y cianidina-diglucosido (34 μ g/mL)	α -glucosidasa	Zhang y col, 2010

Haritaki (<i>Terminalia chebula</i>)	India	Chebulanina, ácido chebulágico y ácido chebulínico (130 µM)	Maltasa	Gao y col, 2007
Comino (<i>Centrathrum anthelminticum</i>)	Siria y Egipto	Ácido caféico, ácido elágico, ácido ferulico, quercetina y kaempferol (185 µg/mL)	Maltasa, sacarasa y α-amilasa salival	Ani y Akhilender, 2008
Soya (<i>Glycine max</i>)	China	Isoflavonas (373 µg/mL)	α-amilasa pancreática, α-glucosidasa	Ademiluyi y col, 2013
Siempreviva (<i>Limonium contortirameum</i>)	Europa mediterranea	Ácido gálico (920 µg/mL)	α-amilasa pancreática, α-glucosidasa	Fodday y col, 2014
Plumajillo (<i>Achillea tenorii</i>)	Valle de México	Ácido clorogénico (32 µg/mL)	α-glucosidasa	Venditti y col, 2015

IV.2 Efecto de los compuestos fenólicos sobre la absorción de glucosa en el intestino

El transporte de la glucosa a través de la membrana celular se lleva a cabo por dos familias de proteínas de membrana: los transportadores de glucosa acoplados a sodio (SGLTs) y las proteínas facilitadoras del transporte de glucosa (GLUT2). Los primeros utilizan la entrada de sodio del medio extracelular hacia el interior de los enterocitos, como cotransporte para el ingreso de glucosa en contra del gradiente de concentración; mientras que, los GLUT2 transportan la glucosa a tra-

vés de la membrana basolateral para entrar a la circulación (Hanhineva y col, 2010).

Algunos compuestos fenólicos, como los flavonoides, son inhibidores competitivos de la absorción de la glucosa (Cuadro 2 y Figura 1). La ploridizina, por ejemplo, un flavonoide que se encuentra en las manzanas, tiene la capacidad de bloquear la absorción intestinal de la glucosa mediante la inhibición de los SGLTs, localizados en la mucosa intestinal (Masumoto y col, 2009).

Cuadro 2. Efecto inhibitorio de la absorción intestinal de glucosa por diversos compuestos fenólicos.

Compuesto inhidor	Tipo de estudio	Efecto	Referencia
Epigallocatequina (100 μ M) Miricetina (100 μ M) Catequina (100 μ M) Apigenina (100 μ M)	Células Caco-2 ¹	Inhibición de SGLT1	Johnston y col, 2005
Galato de epicatequina (0.5 mM) Galato de epigallocatequina (0.5 mM)	Vesículas de membrana de intestino delgado de conejo	Inhibición de SGLT1	Kobayashi y col, 2000
Naringenina (500 μ M)	Vesículas de membrana de intestino de ratas diabéticas	Inhibición de la absorción intestinal de glucosa	Li y col, 2006
Quercetina (250 μ M)	Células Caco-2 ¹	Inhibición de la expresión de GLUT2	Kwon y col, 2007
Quercetina 3-O-glucósido (0.8 mM) y Quercetina 4-O-glucósido (0.5 mM)	Vesículas de yeyuno porcino	Inhibición de SGLT1	Cermak y col, 2004
Acidos clorogénico (1 mM), y tánico (1 mg/ml)	Vesículas de membrana de intestino de rata	Inhibición del transporte de glucosa dependiente de sodio	Welsch y col, 1989
Quercetina-3-O-ramnósido (31 μ M), floridzina (146 μ M) y pelargonidina-3-O-glucósido (802 μ M)	Células Caco-2 ¹	Inhibición de SGLT1 y GLUT2	Manzano y col, 2010

¹Células intestinales de humano

IV.3 Efecto de los compuestos fenólicos sobre la función de las células β .

Las células β son células del páncreas localizadas en los islotes de Langerhans, cuya función principal es sintetizar y secretar insulina. La secreción de insulina por las células β está regulada principalmente por los niveles de glucosa. Un incremento en el transporte de glucosa a las células β aumenta su metabolismo, elevando la relación ATP/ADP. Esto a su vez provoca la inhibición de los canales de potasio sensibles al ATP (canal K-ATP), resultando en la despolarización de la membrana celular y produciendo un incremento en el flujo de Ca^{2+} y la secreción de insulina (Rorsman y col, 2013).

Un estado de hiperglucemia prolongada produce un incremento en el estrés oxidativo de la célula, provocando diversas alteraciones en lípidos y proteínas, lo que genera una disfunción de las células β pancreáticas, las cuales secretan menos insulina, como consecuencia de una alteración en la expresión de genes implicados en su producción, así mismo se aumenta la apoptosis de las células β (Chang-Chen y col, 2008).

Algunos flavonoides como la catequina (Chemler y col, 2007), la quercetina (Coskun y col, 2005), la genisteína y la daidzeína (Choi, 2008), ejercen efectos protectores sobre las células β pancreáticas, mejorando la secreción de insulina. Estos efectos se han atribuido a la capacidad de los polifenoles para contrarrestar el estrés oxidativo generado en el páncreas durante un estado de hiperglicemia. Lin y col (2012) evaluaron el efecto preventivo de quercetina y naringenina (50 mM) contra el daño producido por citocinas proinflamatorias en células β pancreáticas INS-1 (832/13), encontrando que los tratamientos disminuyeron la muerte celular en un 40%, lo cual se atribuyó a la capacidad de estos compuestos de activar la vía de AKT, involucrada en la sobre-

vivencia celular e inhibición del proceso apoptótico. Asimismo, Arya y col (2012) evaluaron el efecto de los polifenoles presentes en el comino amargo (*Centratherum anthelminticum*) sobre células β -TC6 pancreáticas de ratón, encontrando un incremento en la secreción de insulina en las células tratadas, esto se asoció con un incremento en la expresión de los transportadores de glucosa (GLUT-2) presentes en este tipo de células (Figura 1). Así mismo, Bhattacharya y col (2014) demostraron que el ácido caféico (10^{-6} M), la naringenina (10^{-8} y 10^{-8} M) y la quercetina (10^{-6} M), modifican individualmente la expresión de algunos genes relacionados con sobrevivencia, estrés y función celular en células β pancreáticas INS-1E, mejorando la secreción de insulina estimulada por glucosa.

Algunos ácidos fenólicos con residuos m-hidroxilo y p-metoxi sustituidos en el anillo fenólico, como el ácido ferúlico (1-100 mM), también promueven la liberación de insulina, sugiriendo que dicho efecto depende en gran medida de la estructura de los compuestos (Adisakwattana y col, 2008).

IV.4 Efecto de los compuestos fenólicos sobre el transporte de glucosa dependiente de insulina

La insulina promueve el transporte de glucosa a las células del tejido adiposo y muscular, mediante una cascada de señalización que se inicia con la unión de dicha hormona a su receptor (RI, por sus siglas en inglés), el cual se autofosforila y activa al sustrato del receptor de insulina (IRS1), a esta proteína se ancla la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), la cual produce fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PIP_3). Este último, a su vez, activa a la cinasa dependiente de fosfoinositidos (PDK), la cual fosforila a la cinasa de proteína B (AKT). Posteriormente, a través de una serie de reacciones se produce la translocación del transporta-



dor de glucosa (GLUT4) a la membrana celular, lo que resulta en un incremento del transporte de glucosa a la célula (Venable y col., 2000).

Los compuestos fenólicos estimulan la captación de glucosa por tejidos periféricos sensibles a la insulina. Un estudio realizado con los ácidos clorogénico y ferúlico mostró que estos compuestos inducen un aumento en la expresión de GLUT4 y PI3K, en miotubos L6, mostrando un efecto comparable a la metformina y la 2,4-tiazolidinediona, dos fármacos hipoglucemiantes orales (Prabhakar y Doble, 2009). Asimismo, Naowaboo y col (2012) reportaron que un extracto acuoso de las hojas de morera blanca (*Morus alba L*) mejoró el transporte de glucosa en adipocitos, mediante la activación de la cascada de señalización de PI3K y, por lo tanto, la translocación del GLUT-4 a la membrana plasmática, atribuyendo esta actividad al contenido de ácido gálico presente en el extracto. A través de este mismo mecanismo se ha encontrado que otros compuestos, como el kempferol 3-neohesperidosida, un flavonoide aislado de *Cyathea phalerata*, una especie de palmera conocida con el nombre común de “bacuri”, estimulan la captación de glucosa en músculo sóleo de ratas (Zanatta y col, 2008) (Figura 1).

IV.5 Efecto de los polifenoles sobre la resistencia a insulina en hígado

El hígado se considera como un órgano clave para mantener la concentración basal de glucosa en la sangre. Este proceso es mediado por algunas hormonas como el glucagón y la insulina, las cuales regulan el almacén de la glucosa en forma de glucógeno y la liberan cuando la concentración sanguínea es baja (<4 mM); así mismo regulan la producción de glucosa mediante la vía de gluconeogénesis. Las enzimas clave en la regulación de la gluconeogénesis son la piruvato carboxilasa, la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK), la fructosa-1,6-bifosfatasa y la glucosa-6-fosfatasa (Pilkis y col, 1991).

Algunos compuestos fenólicos pueden influir en estos procesos y, por lo tanto, en la regulación de la glucosa en sangre. Govorko y col (2007) encontraron que los polifenoles presentes en un extracto etanólico de las hojas de la planta de tarragón (*Artemisia dracunculul L.*) tienen la capacidad de inhibir la expresión de la enzima fosfoenol piruvato carboxicinasa (PEPCK) en hepatocitos H4IIE, lo cual podría resultar en una disminución de los niveles de glucosa en sangre. También se ha demostrado, en la misma línea celular, así como en hígado de ratones diabéticos, que la epigallocatequina galato provoca una disminución de la expresión de esta enzima (Wolfram y col, 2006). De manera similar, este efecto se ha observado con los compuestos naringina y herperidina en ratones diabéticos tipo 2; dichos compuestos también disminuyeron la expresión de la glucosa-6-fosfatasa en hígado (Jung y col, 2006). Asimismo, Martineau (2012) encontró que el dinitrofenol y las 4-hidrochalconas (12.5-25 μ M) pueden suprimir la expresión del gen de la glucosa-6-fosfatasa en hepatocitos H4IIE (Figura 1).

Por otro lado, se ha reportado que los ácidos cafeico, clorogénico y rosmarínico, disminuyen la producción de glucosa en células de hepatoma de rata (Fao), sin afectar los niveles de mRNA de enzimas relacionadas con gluconeogénesis y glucogenólisis; PEPCK y glucosa 6 fosfatasa, pero si se e incrementan los niveles de mRNA de la cinasa de glucosa (GK). Es importante señalar que, una mayor actividad de GK sugiere que la glucosa es utilizada para otras vías metabólicas y que el hígado libera menor cantidad de este monosacárido a la circulación (Valentova y col, 2007). Por otra parte, estudios realizados con los ácidos cafeico y cinámico en células FL83B de hígado de ratón, resistentes a insulina, sugieren que estos compuestos promueven la expresión de los receptores de insulina, la PI3K, la glucógeno sintasa y el GLUT-2, captando con ello un mayor número de moléculas de glucosa y favoreciendo la síntesis de glucógeno (Huang y col, 2009).

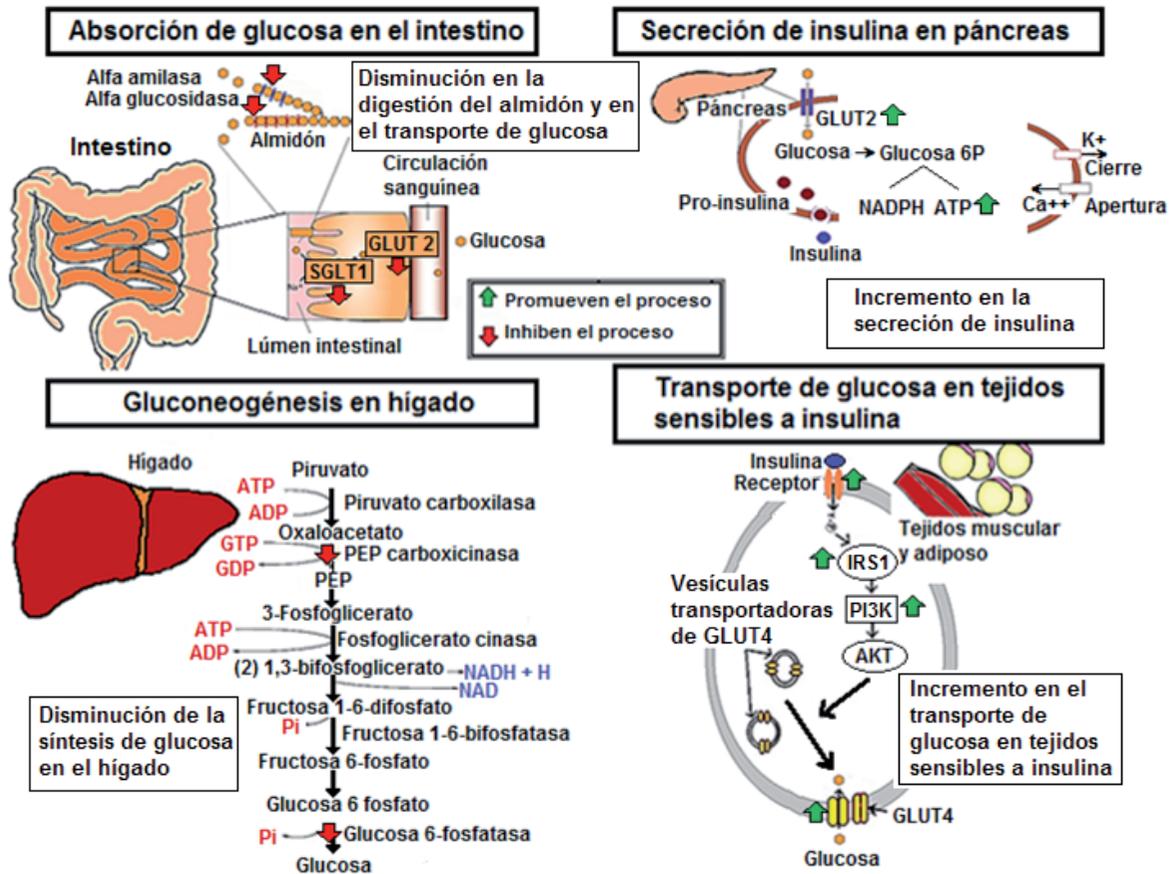


Figura 1. Efectos de algunos compuestos fenólicos sobre procesos metabólicos involucrados en la homeostasis de la glucosa. Las flechas verdes indican los mecanismos que se ven promovidos o activados por dichos compuestos, mientras que las rojas indican los procesos que se inhiben. SGLT1: Cotransportador de sodio-glucosa 1; GLUT 2: Transportador de glucosa 2; ATP: Adenosina trifosfato; ADP: Adenosina difosfato; GTP: Guanosina trifosfato; GDP: Guanosina difosfato; NADH: Nicotinamida adenina dinucleótido reducido; NAD: Nicotinamida adenina dinucleótido oxidado; Pi: Fosfato inorgánico; Glucosa 6P: Glucosa 6 fosfato; GLUT 4: Transportador de glucosa 4; IRS1: Sustrato del receptor de insulina 1; PI3K: Fosfatidilinositol 3-cinasa; AKT: Proteína quinasa B.



V. Metabolismo intestinal de los compuestos fenólicos

La biodisponibilidad de los compuestos fenólicos depende de diversos factores, algunos son intrínsecos al alimento y otros están relacionados con el organismo humano, como el proceso digestivo, la composición de la microflora, la absorción, el metabolismo postabsorción, entre otros. La mayoría de los compuestos fenólicos están químicamente presentes en los alimentos en forma de ésteres, glucósidos o polímeros, formas que no pueden ser absorbidas por el organismo (Williamson y Manach, 2005). La mayoría de los glucósidos resisten la hidrólisis ácida del estómago y llegan intactos al intestino, donde pueden ser hidrolizados por enzimas intestinales o degradados por las enzimas de la microflora del colon antes de asimilarse (Karakaya y col, 2004). La influencia de la microflora del colon sobre la salud humana se reconoce cada vez más, al grado de que se le ha empezado a considerar un órgano metabólico llamado microbiota que tiene impacto endo y xenometabólico (Possemier y col, 2013). Por lo tanto, este factor debe considerarse como un componente clave para el metabolismo y la absorción de los compuestos fenólicos.

V.1 Efecto de la microbiota sobre la transformación y disponibilidad de compuestos fenólicos.

La microflora del colon está formada por una gran variedad de familias de microorganismos que tienen un papel muy importante en la degradación, modificación y absorción de compuestos que las enzimas digestivas son incapaces de degradar, como lo son algunos compuestos fenólicos presentes en los alimentos (Faria y col, 2014). Los compuestos fenólicos que pueden absorberse directamente a través de la mucosa del intestino delgado son relativamente pocos; las agliconas, algunos flavonoides (quercetina y genisteína) y los ácidos fenólicos son ejemplos

de moléculas derivadas de fenoles que pueden absorberse a través de la mucosa del intestino delgado (Karakaya y col, 2004). Sin embargo, la mayoría de los compuestos fenólicos llegan al colon donde son modificados por la microflora por procesos de glucosilación, desmetilación, deshidroxilación, descarboxilación enzimáticas y son biotransformados en una gran cantidad de metabolitos de ácidos fenólicos de bajo peso molecular; principalmente fenilvalerato, fenilpropionato, fenilacetato, benzoico y ácido hipúrico, entre otros (Jacobs y col, 2009; Nicholson y col, 2012). En muchos casos, estos metabolitos son los responsables de la actividad biológica al absorberse por la mucosa del colon (Monagas y col, 2010). Las urolitinas y el pirogalol, derivados de elagitaninos, tienen una mayor capacidad que el compuesto precursor, para disminuir la glicosilación de proteínas, las cuales están relacionados con las complicaciones de la diabetes (Verzelloni y col, 2011). Así mismo, el flavonoide quercetina producido por la microbiota de los intestinos presentan mayor actividad antiinflamatoria, que su forma glicosilada quercitrina y 3-ramnosilquercitrina, disminuyen la síntesis y secreción de citocinas, al inhibir la actividad del factor nuclear kappa B (NF-kB). Lo anterior resulta de gran interés, ya que la inflamación está involucrada en el desarrollo y progresión de la diabetes y sus complicaciones (Comalada y col, 2005). Por el contrario, los metabolitos derivados de elagitaninos del jugo de granada no muestran ninguna actividad antioxidante comparado con sus precursores punicalagina (Cerdeira y col, 2004). En base a lo anterior se demuestra que la microflora intestinal afecta de manera significativa la actividad anti-diabética de los compuestos fenólicos.

VI. Conclusiones

Los compuestos fenólicos ejercen diversas actividades biológicas entre las que se incluyen la regulación de los diferentes mecanismos relacionados con el control de glucosa, tales como la

inhibición de enzimas digestivas y la secreción de insulina; así mismo, estos compuestos mejoran la respuesta a insulina; sin embargo, es importante considerar que dichos compuestos se pueden modificar durante el metabolismo, lo que a su vez podría modificar sus actividades biológicas. Así mismo, deberán considerarse las posibles interacciones con los otros constituyentes de los alimentos; por lo tanto, es necesario realizar estudios de dosis-respuesta y perfiles fármaco-cinéticos de estos compuestos utilizando modelos *in vivo* y preferentemente comprobarse mediante estudios poblacionales.

Resúmenes curriculares:

Marely G. Figueroa-Pérez. Doctora en Ciencias de los Alimentos, con especialidad en bebidas nutraceuticas.

Sergio Romero-Gómez. Doctor en ciencias biológicas con especialidad en fisiología microbiana. Profesor del Departamento de Investigación y Posgrado en Alimentos de la Facultad de Química en la Universidad Autónoma de Querétaro.

Minerva Ramos-Gómez. Doctora en Toxicología, nivel 1 del SNI. Profesor del Departamento de Investigación y Posgrado en Alimentos de la Facultad de Química en la Universidad Autónoma de Querétaro.

Rosalía Reynoso-Camacho. Doctora en Bioquímica, nivel 1 del SNI. Profesor- del Departamento de Investigación y Posgrado en Alimentos de la Facultad de Química en la Universidad Autónoma de Querétaro.

Referencias bibliográficas:

Ademiluyi, A., y Oboh, G. (2013). Soybean phenolic-rich extracts inhibit key-enzymes linked to type 2 diabetes (α -amylase and α -glucosidase) and hypertension (angiotensin I converting enzyme) *in vitro*. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65, 305–309.

Adisakwattana, S., Moonsan, P., y Yibchok-Anun,

S. (2008). Insulin-releasing properties of a series of cinnamic acid derivatives *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 7838–7844.

Ani, V., y Akhilender, K. (2008). Antihyperglycemic activity of polyphenolic components of black/bitter cumin *Centratherum anthelminticum* (L.) Kuntze seeds. *European Food Research and Technology*, 226, 897–903.

Arya, A., Looi, C. Y., Cheah, S. C., Mustafa, M. R., y Mohd, M.A. (2012). Anti-diabetic effects of *Centratherum anthelminticum* seeds methanolic fraction on pancreatic cells, b-TC6 and its alleviating role in type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 144, 22–32.

Asgar, A. (2013). Anti-Diabetic Potential of Phenolic Compounds, A Review. *International Journal of Food Properties*, 16, 91–103.

American Diabetes Association. (2002). Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, 25, S51–S60.

Aura, A. M. (2008). Microbial metabolism of dietary phenolic compounds in the colon. *Phytochemistry Reviews*, 7, 407–429.

Bhandari, M.R., Jong-Anurakkun, N., Hong, G., y Kawabata, J. (2008). α -Glucosidase and α -amylase inhibitory activities of Nepalese medicinal herb Pakhanbhed (*Bergenia ciliata*, Haw.). *Food Chemistry*, 106, 247–252.

Bhattacharya, S., Oksbjerg, N., Young, J.F., y Jeppesen, P.B. (2014). Caffeic acid, naringenin and quercetin enhance glucose-stimulated insulin secretion and glucose sensitivity in INS-1E cells. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 16, 602–612.

Cerdá, B., Espín, J. C., Parra, S., Martínez, P., y Tomás-Barberán, F. A. (2004). The potent *in vitro* antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzo-pyran-6-one derivatives by the colonic micro-



- flora of healthy humans. *European Journal Nutrition*, 43, 205–20.
- Cermak, R., Landgraf, S., y Wolfram, S. (2004). Quercetin glucosides inhibited glucose uptake into brush border- membrane vesicles of porcine jejunum. *British Journal of Nutrition*, 91, 849–855.
- Chang-Chen, K. J., Mullur, R., y Bernal-Mizrachi, E. (2008). Beta-cell failure as a complication of diabetes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 9, 329–343.
- Chemier, J. A., Lock, L., Koffas, M., y Tzanakaki, E. (2007). Standardized biosynthesis of flavan-3-ols with effects on pancreatic beta-cell insulin secretion. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 77, 797–807.
- Choi, M. S., Jung, U. J., Yeo, J., Kim, M. J., y Lee, M. K. (2008). Genistein and daidzein prevent diabetes onset by elevating insulin level and altering hepatic gluconeogenic and lipogenic enzyme activities in non-obese diabetic (NOD) mice. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 24, 74–81.
- Comalada, M., Camuesco, D., Sierra, S., Ballester, I., Xaus, J., Gálvez, J., y Zarzuelo, A. (2005). *In vivo* quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF-kappaB pathway. *European Journal Immunology*, 35, 584–92.
- Coskun, O., Kanter, M., Korkmaz, A., y Oter, S. (2005). Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *Pharmacological Research*, 51, 117–123.
- Faria, A., Fernandes, I., Norberto, S., Mateus, N., y Calhau, C. (2014). Interplay between anthocyanins and gut microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62, 6898–6902.
- Foddai, M., Kasabri, V., Petretto, G.L., Azara, E., Sias, A., Afifi, F.U., Delogu, G., Chessa, M., y Pintore, G. (2014). *In vitro* inhibitory effects of *Limonium contortirameum* and *L. virgatum* extracts from sardinia on alpha-amylase, alpha-glucosidase and pancreatic lipase. *Natural Product Communications*, 9, 181–4.
- Gao, H., Huang, Y. N., Xu, P. Y., y Kawabata, J. (2007). Inhibitory effect on α -glucosidase by the fruits of *Terminalia chebula* Retz. *Food Chemistry*, 105, 628–634.
- Govorko, D., Logendra, L., Wang, Y., Esposito, D., Komarnytsky, S., Ribnick, D., Poulev, A., Wang, Z., Cefalu, W., y Raskin, I. (2007). Polyphenolic compounds from *Artemisia dracunculoides* L. inhibit PEPCK gene expression and gluconeogenesis in an H4IIE hepatoma cell line. *Endocrinology and Metabolism, American Journal of Physiology*, 293, E1503–E1510.
- Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Peckinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H., y Poutanen, K. (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 11, 1365–1402.
- He, Q., Lv, Y., y Yao, K. (2007). Effects of tea polyphenols on the activities of α -amylase, pepsin, trypsin and lipase. *Food Chemistry*, 101, 1178–1182.
- He, Q., Shi, B., y Yao, K. (2006). Interactions of gallotannins with proteins, amino acids, phospholipids and sugars. *Food Chemistry*, 95, 250–254.
- Hernández, J., Licea, M., Hernández, P., Marcel, E., y Quesada, M. (2011). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 58, 4–15.
- Huang, D. W., Shen, S. C., y Wi, J. S. (2009). Effects of Caffeic Acid and Cinnamic Acid on Glucose Uptake in Insulin-Resistant Mouse Hepatocytes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 7687–7692.
- Imam, K. (2012). Management and treatment of diabetes mellitus. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 771, 356–80.
- Jacobs, D. M., Gaudier, E., van Duynhoven, J., y Vaughan, E. E. (2009). Non-digestible food in-

- redients, colonic microbiota and the impact on gut health and immunity: A role for metabolomics. *Current Drug Metabolism*, 10, 41–54.
- Johnston, K., Sharp, P., Clifford, M., y Morgan, L. (2005). Dietary polyphenols decrease glucose uptake by human intestinal Caco-2 cells. *FEBS Letters*, 579, 1653–1657.
- Jung, U. J., Lee, M. K., Park, Y. B., Kang, M. A., y Choi, M. S. (2006). Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38, 1134–1145.
- Karakaya, S. (2004). Bioavailability of Phenolic Compounds. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44, 453–464.
- Kawakami, K., Aketa, S., Nakanami, M., Iizuka, S., y Hirayama, M. (2010). Major water-soluble polyphenols, proanthocyanidins, in leaves of persimmon (*Diospyros kaki*) and their α -amylase inhibitory activity. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 74, 1380–1385.
- Knekt, P., Kumpulainen, J., Järvinen, R., Rissanen, H., Heliövaara, M., Reunanen, A., Hakulinen, T., y Aromaa, A. (2002). Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 560–568.
- Kobayashi, Y., Suzuki, M., Satsu, H., Arai, S., Hara, Y., Suzuki, K., Miyamoto, Y., y Shimizu, M. (2000). Green tea polyphenols inhibit the sodium-dependent glucose transporter of intestinal epithelial cells by a competitive mechanism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 5618–23.
- Koh, L. W., Wong, L. L., Loo, Y. Y., Kasapis, S., y Huang, D. (2010). Evaluation of different teas against starch digestibility by mammalian glycosidases. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 148–154.
- Kwon, O., Eck, P., Chen, S., Corpe, S.P., Lee, J. H., Kruhlak, M., y Levine, M. (2007). Inhibition of the intestinal glucose transporter GLUT2 by flavonoids. *FASEB Journal*, 21, 366–77.
- Landete, J. M. (2012). Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health. *Critical Review Food Science and Nutrition*, 52, 936–48.
- Li, J. M., Che, C. T., Lau, C. B., Leung, P. S., y Cheng, C. H. (2006). Inhibition of intestinal and renal Na⁺-glucose cotransporter by naringenin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38, 985–995.
- Lin, C. Y., Ni, C. C., Yin, M. C., y Lii, C. K. (2012). Flavonoids protect pancreatic β -cells from cytokines mediated apoptosis through the activation of PI3-kinase pathway. *Cytokine*, 59, 65–71
- Ludwig, D. S. (2002). The glycemic index: Physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *Journal of the American Medical Association*, 287, 2414–2423.
- Manzano, S., y Williamson, G. (2010). Polyphenols and phenolic acids from strawberry and apple decrease glucose uptake and transport by human intestinal Caco-2 cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54, 1773–1780.
- Maritim, A., Sanders, R., y Watkins, J. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17, 24–38.
- Martineau, L. C. (2012). Large enhancement of skeletal muscle cell glucose uptake and suppression of hepatocyte glucose-6-phosphatase activity by weak uncouplers of oxidative phosphorylation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1820, 133–50.
- Masumoto, S., Akimoto, Y., Oike, H., y Kobori, M. (2009). Dietary Phloridzin reduces blood glucose levels and reverses Sglt1 expression in the small intestine in Streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 4651–4656.
- Monagas, M., Urpi-Sarda, M., Sánchez-Patán, F., Llorach, R., Garrido, I., Gómez-Cordovés, C., y Bartolomé, B. (2010). Insights into the me-



- tabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites. *Food & Function*, 1, 233–253.
- Naowaboot, J., Pannangpetch, P., Kukongviriyapan V, Prawan A., Kukongviriyapan U., y Itharat, A. (2012). Mulberry leaf extract stimulates glucose uptake and GLUT4 translocation in rat adipocytes. *American Journal of Chinese Medicine*, 40, 163–175.
- Phoboo, S., Pintom Mda, S., Barbosa, A. C., Sarkar, D., Bhowmik, P. C., Jha, P. K., y Shetty, K. (2013). Phenolic-Linked Biochemical Rationale for the Anti-Diabetic Properties of *Swertia chirayita* (Roxb. ex Flem.) Karst. *Phytotherapy Research*, 27, 227–235.
- Pilkis, S. J., y Claus, T. H. (1991). Hepatic gluconeogenesis/glycolysis, Regulation and structure/function relationships of substrate cycle enzymes. *Annual Review of Nutrition*, 11, 465–515.
- Prabhakar, P. K., y Doble, M. (2009). Synergistic effect of phytochemicals in combination with hypoglycemic drugs on glucose uptake in myotubes. *Phytomedicine*, 16, 1119–1126.
- Qi, Y., Feng, C., Xi, W., Yueming, J., y Songyi, L. (2012). Anti-diabetic activities of phenolic compounds in muscadine against alpha-glucosidase and pancreatic lipase. *Food Science and Technology*, 46, 164–168.
- Rorsman, P., y Braun, M. (2013). Regulation of Insulin Secretion in Human Pancreatic Islets. *Annual Review of Physiology*, 75, 155–179.
- Shobana, S., Sreerama, Y. N., y Malleshi, N. G. (2009). Composition and enzyme inhibitory properties of finger millet (*Eleusine coracana* L.) seed coat phenolics, Mode of inhibition of α -glucosidase and pancreatic amylase. *Food Chemistry*, 115, 1268–1273.
- Siebert, K. J., Troukhanova, N.V., y Lynn, P. Y. (1996). Nature of polyphenols-protein interactions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44, 80–85.
- Striegel, L., Kang, B., Pilkenton, S.J., Rychlik, M., y Apostolidis, E. (2015). Effect of Black Tea and Black Tea Pomace Polyphenols on α -Glucosidase and α -Amylase Inhibition, Relevant to Type 2 Diabetes Prevention. *Frontiers in Nutrition*, 2, 1–6.
- Uusitupa, M. (2005). Gene-diet interaction in relation to the prevention of obesity and type 2 diabetes: Evidence from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 15, 225–233.
- Vacek, J., Ulrichová, J., Klejdus, B., y Imánek, V. (2010). Analytical methods and strategies in the study of plant polyphenolics in clinical samples. *Analytical methods*, 2, 604–613.
- Valentová, K., Truong, N., Moncion, A., Waziers, I., y Ulrichová J. (2007). Induction of Glucokinase mRNA by Dietary Phenolic Compounds in Rat Liver Cells *in Vitro*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 7726–7731.
- Vellingiri, V., y Biesalski, H. (2011). Contribution of phenolic compounds to the antioxidant potential and type II diabetes related enzyme inhibition properties of *Pongamia pinnata* L. Pierre seeds. *Process Biochemistry*, 46, 1973–1980.
- Venable, C. L., Frevert, E. U., Kim, Y. B., Fischer B.M., Kamatkar, S., Neel, B. G., y Kahn, B. B. (2000). Overexpression of protein-tyrosine phosphatase-1B in adipocytes inhibits insulin-stimulated phosphoinositide 3-kinase activity without altering glucose transport or AKT/Protein kinase B activation. *Journal Biological Chemistry*, 275, 18–26.
- Venditti, A., Maggi, F., Vittori, S., Papa, F., Serrilli, A.M., Di Cecco, M., Ciaschetti, G., Mandrone, M., Poli, F., y Bianco, A. (2015). Antioxidant and α -glucosidase inhibitory activities of *Achillea tenorii*. *Pharmaceutical Biology*, 8, 1–6.
- Vermeris, W., y Nicholson, R. (2008). Phenolic compound and their effects on human health. In: *Phenolic Compound Biochemistry*. USA:

Editorial Springer:

- Verzelloni, E., Pellacani, C., Tagliazucchi, D., Tagliaferri, S., Calani, L., Costa, L. G., Brighenti, F., Borges, G., Crozier, A., Conte, A., y Del Rio, D. (2011). Antiglycative and neuroprotective activity of colon derived polyphenol catabolites. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55, S35–S43.
- Welsch, C. A., Lachance, P. A., y Wasserman, B. P. (1989). Dietary phenolic compounds: Inhibition of Na⁺ dependent D-glucose uptake in rat intestinal brush border membrane vesicles. *Journal of Nutrition*, 119, 1698–1704.
- Williamson, G., y Manach, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81, 243S–55S.
- Wolfram, S., Raederstorff, D., Preller, M., Wang, Y., Teixeira, S. R., Riegger, C., y Weber, P. (2006). Epigallocatechin gallate supplementation alleviates diabetes in rodents. *Journal of Nutrition*, 136, 2512–2518.
- Zakłós-Szyda, M., Majewska, I., Redzyna, M., y Koziolkiewicz, M. (2015). Antidiabetic Effect of Polyphenolic Extracts from Selected Edible Plants as α -Amylase, α -Glucosidase and PTP1B Inhibitors, and β Pancreatic Cells Cytoprotective Agents - a Comparative Study. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 15, 1–12.
- Zanatta, L., Rosso, A., Folador, P., Figueiredo, M. S., Pizzolatti, M. G., Leite, L. D., y Silva, F. R. (2008). Insulinomimetic effect of kaempferol 3-neohesperidoside on the rat soleus muscle. *Journal of Natural Products*, 71, 532–535.
- Zhang, L., Li, J., Hogan, S., Chung, H., Welbaum, G. E., y Zhou, K. (2010). Inhibitory effect of raspberries on starch digestive enzyme and their antioxidant properties and phenolic composition. *Food Chemistry*, 119, 592–599.