

## Revisión

# Efecto de los compuestos fenólicos en el metabolismo de los carbohidratos

María Dueñas Martín, Amaia Iriondo-DeHond, María Dolores del Castillo Bilbao

Departamento de Bioactividad y Análisis de Alimentos. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL) (CSIC-UAM), C/ Nicolás Cabrera, 9, Campus de la Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid. España.

### Resumen

**Fundamentos:** Una dieta basada en alimentos y bebidas con alto contenido en azúcar y almidón digerible se considera un factor de riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles tales como obesidad y diabetes tipo 2. El objetivo es resumir las evidencias disponibles sobre la efectividad de los compuestos fenólicos en el metabolismo de carbohidratos y en la reducción del riesgo y el tratamiento de estas patologías.

**Métodos:** Revisión bibliográfica mediante los sistemas de búsqueda PubMed y WOS para la identificación de compuestos fenólicos con efecto en el metabolismo de carbohidratos y las patologías metabólicas relacionadas.

**Resultados:** Los compuestos fenólicos actúan a diferentes niveles: vía formación de complejos compuesto fenólico-carbohidrato, vía inhibición enzimática, modulación del transporte y regulación de la liberación de hormonas relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos. Su efectividad puede ser igual o superior a la de fármacos utilizados comúnmente en el tratamiento de la diabetes, sin los efectos secundarios que se asocian a estos últimos.

**Conclusiones:** Los flavonoides son los compuestos fenólicos de la dieta que podrían ser más efectivos en la regulación del metabolismo de carbohidratos. Estos pueden inhibir enzimas, modular transportadores; así como, estimular la secreción de hormonas de saciedad.

**Palabras clave:** Absorción. Azúcar. Compuestos fenólicos. Diabetes tipo 2. Digestibilidad. Metabolismo de carbohidratos.

### Introducción

Uno de los nutrientes fundamentales de los alimentos son los carbohidratos. Estos pueden clasificarse en simples o complejos, digeribles e indigeribles<sup>1</sup>. Un elevado consumo de carbohidratos digeribles, principalmente azúcares simples, se asocia a un mayor riesgo de padecer enfermedades metabólicas tales como obesidad y diabetes<sup>2</sup>. Estas patologías nutricionales consti-

### EFFECT OF PHENOLIC COMPOUNDS ON CARBOHYDRATE METABOLISM

#### Abstract

**Background:** A diet based on foods and beverages with high sugar content and digestible starch is considered a risk factor of non-communicable chronic diseases such as obesity and type 2 diabetes. The aim is to summarize the evidence available on the effect of phenolic compounds in the metabolism of carbohydrates and in the reduction of risk and treatment of these pathologies.

**Methods:** Literature search using PubMed and WOS as search systems for the identification of phenolic compounds with an effect on carbohydrate metabolism and related metabolic pathologies.

**Results:** Phenolic compounds act at different levels: via complex formation of phenolic-carbohydrate compounds, via enzymatic inhibition, modulation of transporters and regulation of the release of hormones related to carbohydrate metabolism. Their effectiveness may be equal or superior to that of drugs commonly used in the treatment of diabetes, but without the side effects that are associated with the latter.

**Conclusions:** Flavonoids are the phenolic compounds found in diet that are effective in regulating carbohydrate metabolism. They can inhibit enzymes, modulate transporters; as well as, stimulate the secretion of satiety hormones.

**Key words:** Absorption. Carbohydrate metabolism. Digestibility. Sugar. Phenolic compounds. Type 2 diabetes.

tuyen un problema de salud pública global, y requieren de estrategias para hacerles frente<sup>3,4</sup>. Diabetes, o "Diabesity", es el término utilizado para describir el enlace fisiopatológico entre la diabetes tipo 2 (DMT2) y la obesidad o sobrepeso<sup>5</sup>. En 2015 la diabetes fue la sexta causa de muerte en el mundo con un balance de 1,6 millones de muertes<sup>6</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha hecho recomendaciones de reducir la ingesta de carbohidratos simples en un 10% (50 gramos) del valor calórico total (2.000 kilocalorías) para disminuir el riesgo de DMT2 en niños y adultos<sup>2</sup>. En España con este mismo objetivo, se diseñó la Estrategia NAOS (Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad) por la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) que propone sus recomendaciones

Correspondencia: María Dolores del Castillo.  
Departamento de Bioactividad y Análisis de Alimentos.  
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL)  
(CSIC-UAM), C/ Nicolás Cabrera, 9,  
Campus de la Universidad Autónoma de Madrid,  
28049 Madrid. España.  
E-mail: mdolores.delcastillo@csic.es

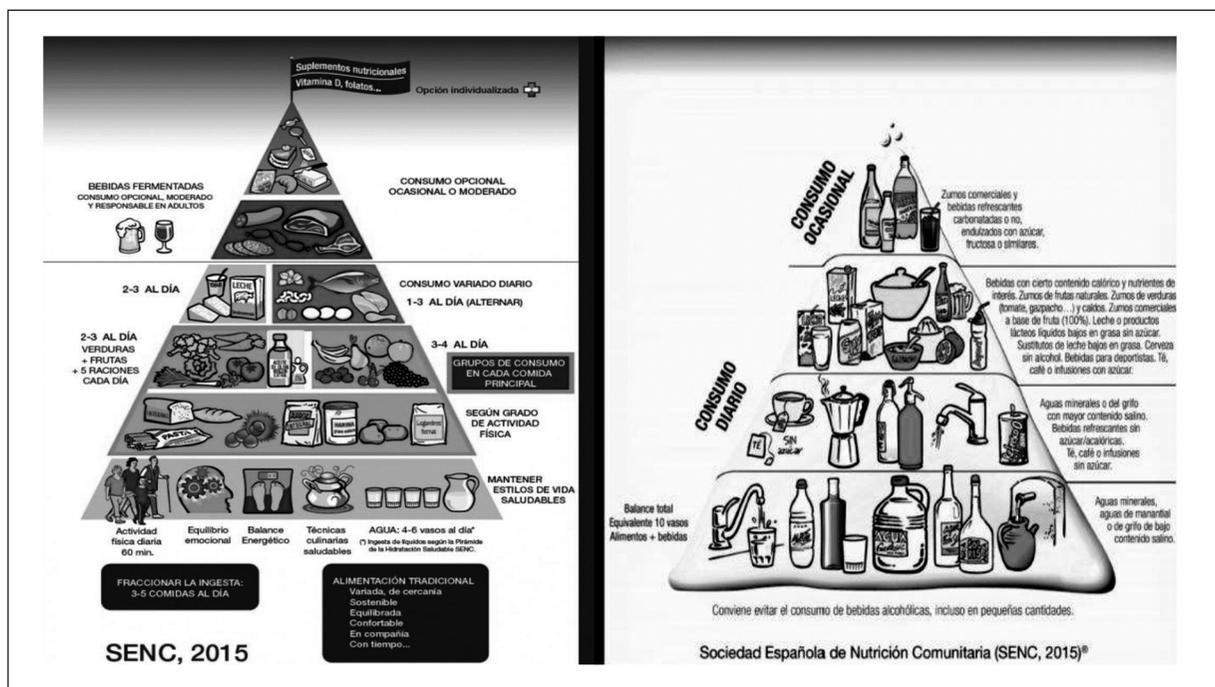


Fig. 1.—Pirámides de Alimentación e Hidratación Saludable propuestas por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), 2015<sup>8,9</sup>.

en forma de una pirámide que combina hábitos saludables de alimentación y actividad física<sup>7</sup>.

Otras estrategias dirigidas a controlar la glucemia postprandial son la ingesta de fibra dietética, selección de alimentos de bajo índice glucémico, incorporación de almidón resistente en la dieta y empleo de fitoquímicos tales como los compuestos fenólicos con capacidad de modular el metabolismo de los carbohidratos. Este reto puede alcanzarse siguiendo las recomendaciones nutricionales para lograr una alimentación e hidratación saludable (fig. 1) hechas por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC)<sup>8,9</sup>, basada en una dieta mediterránea rica en compuestos fitoquímicos, tales como compuestos fenólicos (tabla I). El objetivo del presente trabajo es resumir las evidencias disponibles sobre la efectividad de los compuestos fenólicos de la dieta en el metabolismo de carbohidratos y en la reducción del riesgo y el tratamiento de enfermedades crónicas metabólicas; así como, identificar sus mecanismos de acción (fig. 2).

## Material y métodos

La revisión no sistemática actualizada se realizó entre enero y octubre de 2017. Se consultaron los sistemas de búsqueda PubMed y Web Of Science (WOS) utilizando como palabras clave: polyphenols, phytochemicals, phenolic compounds, carbohydrate metabolism, carbohydrate absorption, glycemic control and digestive enzyme. Se consultó además la información sobre la clasificación de los carbohidratos de la EFSA (Autoridad Europea para la Seguridad de los Alimentos), guías de consumo de la

OMS, las pirámides de alimentación e hidratación saludable de la SENC, la página de la AECOSAN, la estrategia NAOS y datos epidemiológicos de obesidad y diabetes.

Se revisaron 100 artículos en total. Los criterios de selección para los artículos empleados fueron: a) proporcionar información sobre el metabolismo de carbohidratos, b) estudios relacionados con los efectos de fitoquímicos sobre la modulación enzimática y de transporte de carbohidratos, c) estudios que establecen relación entre el consumo de compuestos fenólicos y la reducción del riesgo o ayuda al tratamiento de enfermedades metabólicas (principalmente diabetes).

Se recopilaron aquellas publicaciones (n = 53) que aportaban evidencias suficientes para establecer una relación causa-efecto entre el consumo de fitoquímicos (compuestos fenólicos) y la reducción del riesgo de enfermedades crónicas metabólicas; así como, la identificación de los principios activos, el establecimiento de dosis efectivas y seguras y los mecanismos de acción de los mismos.

## Modificación del sustrato

El almidón es la fuente primaria de energía metabólica, por tanto, la modificación de su estructura para reducir su densidad calórica es una estrategia de interés nutricional. Los compuestos fenólicos interactúan con el almidón formando puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, electrostáticas e iónicas. Estas interacciones repercuten en la digestibilidad del almidón, haciéndolo resistente a la actividad enzimática de la  $\alpha$ -amilasa pancreática<sup>10</sup>. Por lo tanto, aportan beneficios

**Tabla I**  
**Contenido total de polifenoles en diferentes alimentos y bebidas presentes en la dieta mediterránea<sup>53</sup>**

Alimento	Polifenoles totales (mg/100 g/ml)*	Polifenoles mayoritarios	Referencias
Harina refinada de trigo	68,36	Flavonas, ácidos hidroxicinámicos	(Adom, Sorrells Et Liu, 2005)
Harina integral de trigo	90,52	Flavonas, ácidos hidroxicinámicos	(Asenstorfer, Wang Et Mares, 2006)
Avena integral	82,21	Ácidos hidroxibenzoicos, Ácidos hidroxicinámicos	(Zielinski, Kozłowska Et Lewczuk, 2001)
Arroz integral	94,52	Ácidos hidroxicinámicos, ácidos hidroxibenzoicos	(Adom, Liu, 2002)
Sorgo integral	412,80	Taninos condensados	(Beta et al., 1999)
Chocolate en polvo	5624,23	Flavonoles, procianidinas	(Tomas-Barberán et al., 2007)
Café filtrado	266,70	Ácido clorogénico	(Fujioka, Shibamoto, 2006)
Té negro	104,48	Tearubiginas, flavanoles, flavonoles	(Rechner et al., 2002)
Té verde	61,86	Flavonoles, flavonoles	(Astill et al., 2001)
Uvas pasas	1.065	Ácidos hidroxicinámicos	(Karadeniz, Durst Et Wrolstad, 2000)
Ciruelas pasas	1.195	Flavonoles, ácidos hidroxicinámicos	(Nakatani et al., 2000)
Manzana	250,89	Flavonoides	(Alonso-Salces et al., 2004)
Almendras	287	Flavonoles	(Yıldırım et al., 2016)
Judías pintas	4.845,80	Taninos condensados, antocianinas	(Ranilla, Genovese Et Lajolo, 2007)
Pimiento rojo	229	Flavonoides y ácidos hidroxicinámicos	Marín, Ferreres et al., 2004)
Pimiento verde	181,52	Flavonoides y ácidos hidroxicinámicos	(Marín et al., 2004)
Tomate	45	Flavonoides	(Chassy et al., 2006)
Cebolla roja	102	Antocianinas, flavonoles	(Price, Rhodes, 1997)
Aceite de oliva virgen extra	55,14	Lignanós, ácidos fenólicos, flavonoides	(Carrasco-Pancorbo et al., 2006)

\*g para sólidos y ml para líquidos.

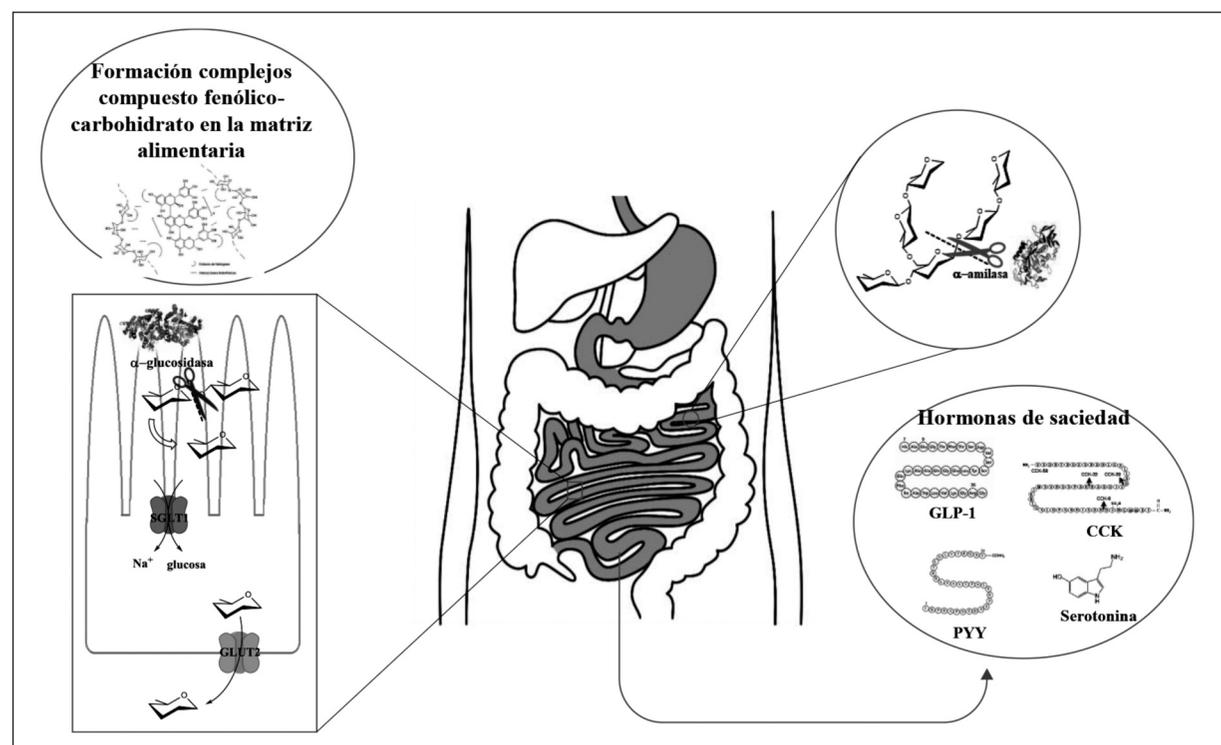


Fig. 2.—Mecanismos de acción de los compuestos fenólicos de la dieta en la regulación del metabolismo de carbohidratos: (1) vía formación de complejos compuesto fenólico-carbohidrato, (2) vía inhibición enzimática ( $\alpha$ -amilasa pancreática y  $\alpha$ -glucosidasa intestinal), (3) modulación del transporte y (4) regulación de la liberación de hormonas de saciedad.

atribuibles a la fibra dietética, no solo disminuyen el aporte calórico de la dieta, sino que incrementan la saciedad y modulan el metabolismo de carbohidratos y lípidos, entre otros beneficios.

Los taninos son compuestos hidrófobos, los cuales presentan en su estructura grupos hidroxilos próximos entre sí, lo que fortalece su interacción con los carbohidratos a través de puentes de hidrógeno. Las interaccio-

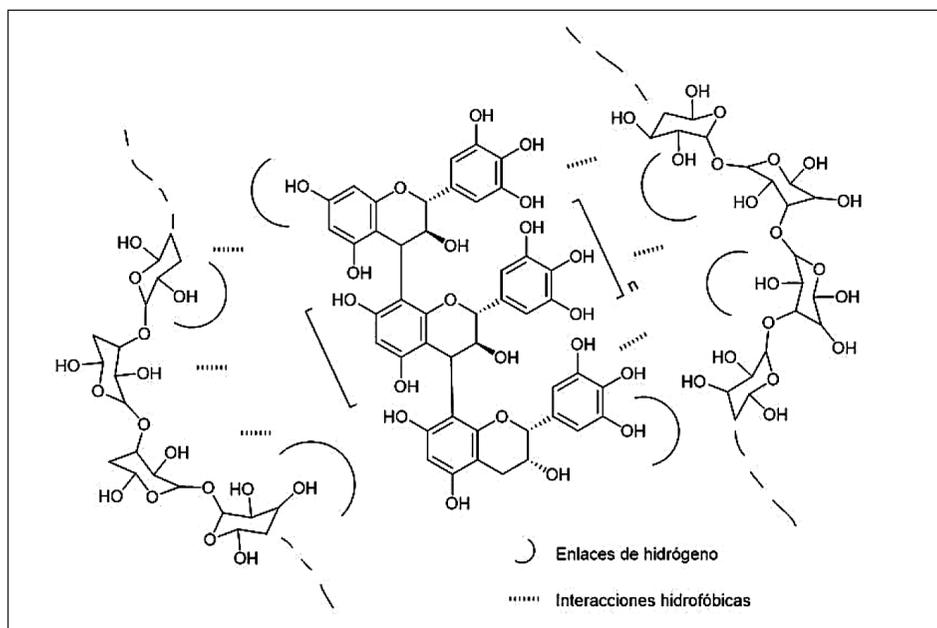


Fig. 3.—Estructura molecular del complejo tanino-amilasa ( $n > 8$ ) de sorgo descrito por Barros et al., 2012.

nes entre polifenoles-carbohidratos dependen del tamaño del compuesto fenólico, su hidrofilia y la estructura del carbohidrato<sup>11,12</sup>.

Experimentos realizados con taninos y almidón de maíz mostraron que con 25,8 mg de taninos/g de almidón al 66,5% de amilosa incrementaba el almidón resistente a 155 mg/g mientras que con almidón con un porcentaje menor de amilosa (23,9%) formaba una cantidad menor de almidón resistente (70 mg/g), lo sugiere que la cantidad de amilosa es importante para formar complejos con taninos<sup>14</sup>.

El almidón que compone el sorgo (*Sorghum spp.*) es de baja digestibilidad y se caracteriza por sus propiedades antioxidantes<sup>13</sup>. La figura 3 muestra los complejos almidón-taninos encontrados en el sorgo. Los autores indican que la formación del complejo disminuye la digestibilidad del almidón y que la eficacia de la unión del tanino al almidón es directamente proporcional a la cantidad de amilosa que lo compone. Adicionalmente, el análisis cromatográfico por HPLC reveló que los taninos de mayor peso molecular tienen mayor afinidad por la amilosa, mientras que la unión del tanino a la amilopectina (polisacárido con ramificaciones unidas a la cadena central por enlaces  $\alpha$ -D-(1,6), localizadas cada 25-30 unidades lineales de glucosa) no era específica<sup>14</sup>.

#### Inhibición enzimática

La actividad de las enzimas  $\alpha$ -amilasa pancreática y  $\alpha$ -glucosidasa intestinal (fig. 4) libera monosacáridos que son absorbidos y metabolizados. Flavonoides (flavonas, flavonoles, antocianinas y proantocianidinas), ácidos fenólicos y taninos (elagitaninos); así como, alimentos y bebidas con un alto contenido en estos compuestos inhiben la actividad de estas enzimas digestivas<sup>15</sup>. Los compuestos fenólicos pueden ser inhibidores tan efecti-

vos como los fármacos (acarbose, voglibosa y miglitol) empleados para el tratamiento de la DMT<sup>16,17</sup>. Por tanto, son una estrategia sostenible para el tratamiento y la reducción del riesgo de esta patología<sup>10</sup>.

#### Material y métodos

##### Inhibidores de $\alpha$ -amilasa

La  $\alpha$ -amilasa hidroliza polisacáridos como el almidón a disacáridos u oligosacáridos (dextrinas, maltosas y maltotriosas). La efectividad de los fitoquímicos como inhibidores enzimáticos depende de su estructura (tabla II)<sup>10</sup>. Entre los extractos con efecto inhibitor de  $\alpha$ -amilasa destacan el de Sorbus (*Sorbus aucuparia*), compuesto mayoritariamente por ácidos clorogénicos, flavonoles, antocianinas y proantocianidinas (IC<sub>50</sub> 4,5  $\mu$ g/ml), con una capacidad de inhibir  $\alpha$ -amilasa comparable a la acarbose. Los elagitaninos de las frambuesas y fresas<sup>18</sup> y los extractos de semillas, pulpa y piel de Chilto argentino (tomate de árbol) (IC<sub>50</sub> 19,4; 15,0 y 13,5  $\mu$ g/ml, respectivamente) son fuente de inhibidores de esta enzima<sup>17</sup>. Otro inhibidor es el resveratrol (3,5,4-trihidroxiestilbeno), un estilbeno perteneciente a una subclase de fitoalexinas presente en uvas y vino tinto. Este compuesto fenólico disminuye la afinidad de la  $\alpha$ -amilasa por el sustrato mediante inhibición competitiva con la participación de sus grupos hidroxilo estructurales<sup>19,20</sup>.

##### Inhibidores de $\alpha$ -glucosidasa

La  $\alpha$ -glucosidasa hidroliza los productos de la actividad de la  $\alpha$ -amilasa a monosacáridos que pueden ser absorbidos por sus transportadores determinando el

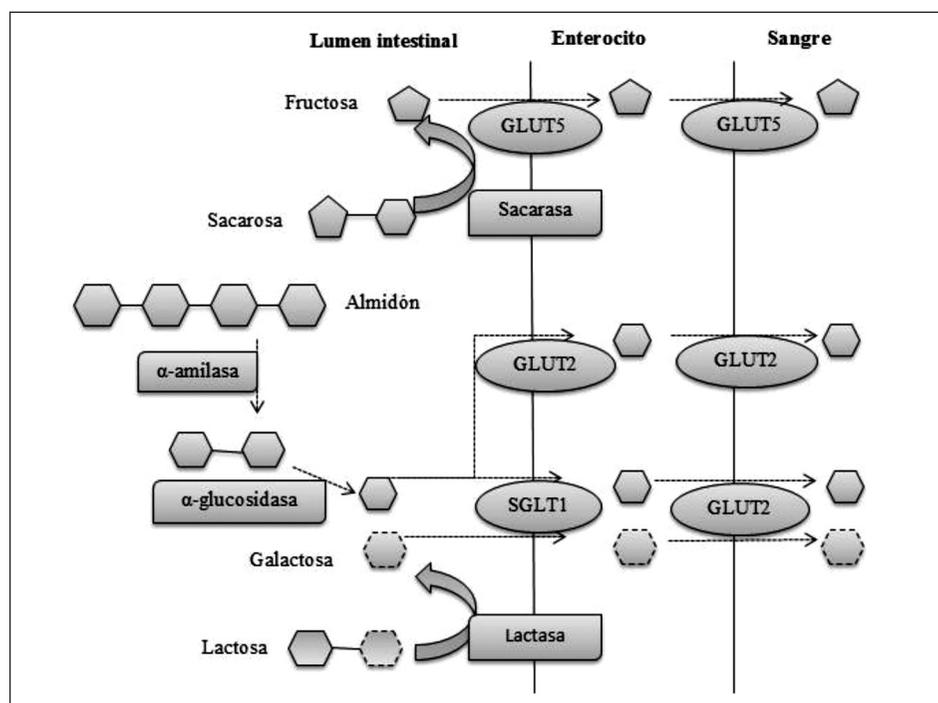


Fig. 4.—Representación esquemática de los procesos fisiológicos de digestión y transporte de carbohidratos en el sistema digestivo. Adaptada de Williamson, 2013.

**Tabla II**  
Valores de IC<sub>50</sub> para α-amilasa de otros compuestos fenólicos y acarbosa (fármaco comúnmente empleado en el tratamiento de DMT2)

Compuesto	Familias	IC <sub>50</sub> para α-amilasa	Referencias
Ácido tánico	Tanino	140 μmol/l	(Shen, Xu, 2017)
Luteolina	Flavonoide	170 μmol/l	(Shen, Xu, 2017)
Ácido clorogénico	Ácido fenólico	560 μmol/l	(Shen, Xu, 2017)
Acarbosa	Oligosacárido	53,02 μmol/l	(Taha et al., 2017)

índice glucémico de los alimentos. La actividad de la enzima es inhibida no competitivamente por el resveratrol<sup>21</sup>. Este compuesto inhibe la actividad de α-amilasa (IC<sub>50</sub> 3,62 μg/ml) y α-glucosidasa (IC<sub>50</sub> 17,54 μg/ml). La ingesta de aproximadamente 0,5 g/día puede tener un efecto terapéutico en pacientes con DMT2<sup>19</sup>.

El fármaco voglibosa (IC<sub>50</sub> 23,4 μM) y los extractos de frutos rojos que contienen antocianinas (IC<sub>50</sub> 19,7 μM), particularmente flavonoides tales como la cianidina-3-rutinósido, son inhibidores de α-glucosidasa<sup>22</sup>. Concentraciones de 1 μM de otros glucósidos de cianidina (cianidina-3-galactósido, cianidina-3-glucósido y cianidina-3,5-diglucósido), que presentan efectos sinérgicos con acarbosa (0,05 μM), pueden aplicarse de manera combinada en el tratamiento de DMT2 reduciendo la dosis de la acarbosa y sus efectos secundarios<sup>23</sup>.

El extracto de grosellero negro (IC<sub>50</sub> 20 μg/ml), formado mayoritariamente (70%) por antocianinas (glucósidos y rutinósidos de cianidina) y, minoritariamente, por

flavonoles y derivados del ácido hidroxicinámico; y el fármaco acarbosa (IC<sub>50</sub> 40 μg/ml) son inhibidores efectivos de la α-glucosidasa. El efecto observado para este extracto natural se asocia a los glucósidos de flavonol. En consecuencia, los autores proponen la combinación del extracto (15 μg/ml) y el fármaco para incrementar la efectividad de este último hasta un 25% reduciendo su IC<sub>50</sub> a 30 μg/ml, así como, sus efectos secundarios adversos<sup>18</sup>.

El tratamiento de 12 voluntarios sanos con 35 g de sacarosa y 150 g de puré de frutos rojos, conteniendo 300 mg de antocianinas, disminuye los niveles de glucosa postprandial, asociado a su efecto inhibitorio de α-glucosidasa observado *in vitro*<sup>25</sup>. Los compuestos fenólicos de las especias pueden tener un efecto en el metabolismo de carbohidratos. Una dosis diaria de canela (> 3 es efectiva como antidiabético<sup>26</sup>. El efecto podría asociarse parcialmente a su efecto inhibitorio de α-glucosidasa<sup>27</sup>.

Los extractos de semillas, pulpa y piel de *Chilto argentino* presentan valores de IC<sub>50</sub> para α-glucosidasa (5,1; 11,0 y 10,5 μg/ml, respectivamente) inferiores a los descritos para la acarbosa. Una dosis de 8 g de piel de *Chilto* se corresponde a las recomendaciones de ingesta diaria de flavonoides (250–400 mg/día)<sup>17</sup> y podría reemplazar la dosis de acarbosa recomendada para el tratamiento de DMT2.

El extracto de arroz negro (*Oryza sativa* L., Josaeng-heugchal) compuesto por cianidina-3-glucósido, malvidina-3-glucósido, peonidina-3-glucósido y fibra dietética presenta una IC<sub>50</sub> para la α-glucosidasa de 0,03 μg/ml, demostrando una muy potente actividad inhibitoria de la enzima<sup>24</sup>.

Los hallazgos encontrados hasta la fecha sugieren que los compuestos fenólicos de la dieta presentan potencial antidiabético asociado a la inhibición de la actividad de  $\alpha$ -amilasa y  $\alpha$ -glucosidasa siendo, generalmente, más efectivo frente a la segunda de estas.

### *Afectación del transporte*

La figura 4 resume los mecanismos de transporte de monosacáridos en células intestinales. Glucosa y galactosa se absorben mediante un mecanismo de transporte activo facilitado por sodio denominado SGLT1 (proteína de transporte sodio-glucosa). El paso de glucosa de los enterocitos a la sangre está mediado por GLUT2 (transportador de glucosa 2). El mecanismo de absorción de fructosa tiene lugar por difusión facilitada por el transportador GLUT5<sup>28</sup>. Los monosacáridos absorbidos son transportados al hígado y luego a la circulación sistémica. La captación celular está mediada por los transportadores de glucosa GLUT1-4 presentes en los diferentes órganos. La insulina es una hormona clave para la absorción y el metabolismo de carbohidratos glucémicos (glucosa, sacarosa, lactosa, malto-oligosacáridos y almidón) y no participa en el metabolismo de fructosa<sup>5</sup>.

Diversos estudios *in vitro* sugieren que los polifenoles de la dieta tienen potencial terapéutico en DMT2 debido a su capacidad para modular la actividad de los transportadores de carbohidratos<sup>29</sup>. El transporte de glucosa mediado por SGLT1 puede ser regulado por ácidos clorogénico, ferúlico, cafeico y tánico, catequinas del té, monoglucósidos, quercetina, y naringenina<sup>30</sup>. La floridzina es un inhibidor específico y muy efectivo de SGLT1<sup>31</sup>. Estudios *in vivo* sugieren que las cantidades de floridzina presentes en zumo de manzana comercial (400 ml) sin (~27  $\mu$ mol) y con pulpa (~60  $\mu$ mol) son efectivas frente a SGLT1. Los valores de glucosa postprandial en voluntarios sanos se reducen significativamente ( $p < 0,0001$ ) tras 15 min de su ingesta<sup>32</sup>. Por otra parte, la floretina y las agliconas quercetina y miricetina son inhibidores muy efectivos de GLUT2<sup>31,33</sup>. Los compuestos fenólicos del té verde inhiben ambos transportadores<sup>33</sup> mientras que los presentes en fresas y manzanas son más efectivos frente a GLUT2 en comparación con SGLT1<sup>34</sup>. Las propiedades reguladoras de los transportadores de carbohidratos para el extracto de manzana se asocian a la presencia de quercetina-3-O-rhamnosida (IC50 531 mM), floridzina (IC50 5146 mM) y ácido 5-cafeoilquinico (IC50 52570 mM). En el caso del extracto de fresa, el efecto se atribuye parcialmente (26%) a pelargonidina-O-glucósido (IC50 5802 mM). Miricetina (IC50 0,017 mM), fisetina (IC50 0,047 mM) y quercetina (IC50 0,013 mM) inhiben de forma no competitiva GLUT2. La quercetina-3-O-glucósido (0,064 mM) afecta GLUT2 y resulta inefectiva frente GLUT5 y SGLT1 (34). Las catequinas del té y apigenina, además de los compuestos mencionados anteriormente, también actúan en GLUT2<sup>30</sup>.

### *Modulación de la secreción de hormonas de saciedad*

Los compuestos fenólicos pueden modular la secreción de hormonas de saciedad intestinales. La colecistoquinina (CCK) se secreta en presencia de grasas y carbohidratos parcialmente digeridos<sup>35</sup> e inhibe la motilidad y vaciamiento gástrico induciendo saciedad<sup>36</sup>. El péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) se induce por la presencia de nutrientes en el intestino (en especial glucosa) y del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), entre otros. GLP-1 inhibe el vaciamiento gástrico, estimula la saciedad, induce secreción de insulina por las células beta-pancreáticas e inhibe la liberación de glucagón<sup>37</sup>. La liberación del péptido YY (PYY) dependiente del contenido calórico de los alimentos suprime el apetito reduciendo la ingesta y la ganancia de peso<sup>38</sup>. La gran mayoría de serotonina se encuentra en el tracto gastrointestinal donde se almacena en células entero-cromafines<sup>39</sup>. También se produce en los núcleos caudales del tallo cerebral y tiene efecto supresor del apetito en presencia de alimentos ricos en carbohidratos<sup>39</sup>.

Una dieta rica en fitonutrientes y fibra dietética "Paleo" aumenta significativamente la liberación de las hormonas intestinales GLP-1 y PYY, incrementa la saciedad y reduce el riesgo de obesidad en individuos sanos<sup>40</sup>. La bebida de café, propuesta como saludable en la pirámide de hidratación de la SENC, estimula la producción de GLP-1 inducida por ácido clorogénico en estudios realizados en humanos y en líneas celulares<sup>41-43</sup>. Los ácidos hidroxycinámicos, incluyendo el ácido clorogénico, disminuyen los niveles plasmáticos de GIP, incrementan la secreción de GLP-1 e insulina y la absorción intestinal de glucosa resultando en una reducción de niveles de glucosa tras la ingesta de café en individuos sanos<sup>44</sup>. Estudios en líneas celulares concluyen que la fibra antioxidante procedente de posos de café puede estimular también la secreción de GLP-1<sup>43</sup>.

La secreción de GLP-1 puede ser estimulada por curcumina, un derivado de ácido hidroxycinámico<sup>45</sup>, antocianinas<sup>45</sup> y resveratrol<sup>46</sup>. La administración de resveratrol a ratones diabéticos durante 5 semanas aumenta su secreción<sup>46</sup>. Estudios clínicos demuestran que la ingestión de 3 g de canela reduce los niveles de insulina sérica postprandial y aumenta las concentraciones de GLP-1 en individuos sanos<sup>26</sup>. Diferentes estudios realizados en cerdos y humanos proponen incrementar los niveles de GLP-1 pueden mediante la suplementación dietética con extracto de espinaca<sup>47-49</sup>. La espinaca se considera una de las fuentes vegetales más ricas en compuestos fenólicos y carotenoides, concretamente luteína<sup>50</sup>. Los ácidos fenólicos predominantes son el ácido ferúlico y el ácido p-cumárico<sup>51</sup>.

Las isoflavonas de soja pueden interactuar con PYY. El tratamiento de mujeres posmenopáusicas sanas durante 8 semanas con barras de cereales enriquecidas con este compuesto (50 mg/día) aumenta significativamente la secreción de PYY<sup>52</sup>.

El consumo de café (750 mL/día) mejora la secreción de serotonina por las células enteroendocrinas gastroin-

testinales, probablemente debido al contenido de ácido clorogénico<sup>42</sup>. Estudios in vitro sugieren que los compuestos bioaccesibles tras la digestión de posos café podrían incrementar significativamente ( $p < 0,05$ ) la secreción intestinal de serotonina<sup>43</sup>.

## Conclusiones

Los estudios indican que los compuestos fenólicos ejercen un efecto regulador sobre la homeostasis de la glucosa siguiendo los siguientes mecanismos de acción: a) formación de complejos, b) inhibición enzimática, c) afectación del transporte y d) estimulación de la secreción de hormonas de saciedad intestinales. Los flavonoides son los compuestos fenólicos de la dieta que podrían ser más efectivos en la regulación del metabolismo de carbohidratos ya que pueden inhibir enzimas, modular el transporte; así como, estimular la secreción de hormonas de saciedad. Por tanto, la ingesta de estos compuestos está en línea con las recomendaciones hechas por la OMS y la SENC y su uso es una estrategia sostenible para la prevención y tratamiento de la diabetes.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto SUS-COFFEE (AGL2014-57239-R). A. Iriondo-DeHond agradece al MINECO la beca FPI (BES-2015-072191). Este trabajo es parte del Trabajo Fin de Grado de M. Dueñas y tema de Tesis Doctoral de A. Iriondo-DeHond.

## Referencias

1. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal* 2010; 8 (3): 1462 [77 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1462. Available online: www.efsa.europa.eu
2. WHO. Guideline: sugars intake for adults and children. World Health Organization; 2015.
3. Gabarra AG, Soley MC, Fernández AC. Ingestas de energía y nutrientes recomendadas en la Unión Europea: 2008-2016. *Nutr Hosp* 2017; 34 (2): 490-8.
4. Beatriz TT. Abordaje nutricional del paciente con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica: a propósito de un caso. *Nutr Hosp [Internet]* 2017; 34 (Suppl.): 77-9. Available from: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/1237>
5. Vasankari TJ, Vasankari TM. Effect of dietary fructose on lipid metabolism, body weight and glucose tolerance in humans. *Scand J Food Nutr* 2006; 50 (2): 55-63.
6. World Health Organization. GLOBAL REPORT ON DIABETES WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. *ISBN* 2016; 978: 92-4.
7. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia NAOS. Invertir la tendencia de la obesidad. Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. 2005.
8. Grupo Colaborativo de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC): Aranceta J, Arija V, Maiz E, Martínez de Victoria E, Ortega RM, et al. Dietary Guidelines for the Spanish population (SENC, diciembre 2016); the new graphic icon of healthy food. *Nutr Hosp [Internet]* 2016; 33 (Suppl. 8): 1-48. Available from: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/827>

9. La Declaración de Zaragoza. SENC. Guía para una hidratación saludable. *Rev Española Nutr Comunitaria* 2009; 15 (1): 225-30.
10. Domínguez-Avila JA, Wall-Medrano A, Velderrain-Rodríguez GR, Chen CO, Salazar-López NJ, Robles-Sánchez M, et al. Gastrointestinal interactions, absorption, splanchnic metabolism and pharmacokinetics of orally ingested phenolic compounds. *Food Funct* 2017; 25; 8 (1): 15-38.
11. Amoako D, Awika JM. Polyphenol interaction with food carbohydrates and consequences on availability of dietary glucose. *Curr Opin Food Sci* 2016; 8: 14-8.
12. Jakobek L. Interactions of polyphenols with carbohydrates, lipids and proteins. *Food Chem* 2015; 175: 556-67.
13. Barros F, Awika J, Rooney LW. Effect of molecular weight profile of sorghum proanthocyanidins on resistant starch formation. *J Sci Food Agric* 2014; 94 (6): 1212-7.
14. Barros F, Awika JM, Rooney LW. Interaction of tannins and other sorghum phenolic compounds with starch and effects on in vitro starch digestibility. *J Agric Food Chem* 2012; 60 (46): 11609-17.
15. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci* 2010; 11 (4): 1365-402.
16. Kashchenko NI, Chirikova NK, Olenikov DN. Agrimoniin, an Active Ellagitannin from *Comarum palustre* Herb with Anti- $\alpha$ -Glucosidase and Antidiabetic Potential in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Molecules* 2017; 22 (1): 73.
17. Orqueda ME, Rivas M, Zampini IC, Alberto MR, Torres S, Cuello S, et al. Chemical and functional characterization of seed, pulp and skin powder from chilto (*Solanum betaceum*), an Argentine native fruit. Phenolic fractions affect key enzymes involved in metabolic syndrome and oxidative stress. *Food Chem* 2017; 216: 70-9.
18. Boath AS, Grussu D, Stewart D, McDougall GJ. Berry polyphenols inhibit digestive enzymes: a source of potential health benefits? *Food Dig* 2012; 3 (1-3): 1-7.
19. Szkudelski T, Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Basis Dis* 2015; 1852 (6): 1145-54.
20. Shen Y, Xu Z, Sheng Z. Ability of resveratrol to inhibit advanced glycation end product formation and carbohydrate-hydrolyzing enzyme activity, and to conjugate methylglyoxal. *Food Chem [Internet]* 2017; 216: 153-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.08.034>
21. Shen Y, Xu Z, Sheng Z. Ability of resveratrol to inhibit advanced glycation end product formation and carbohydrate-hydrolyzing enzyme activity, and to conjugate methylglyoxal. *Food Chem* 2017; 216: 153-60.
22. Adisakwattana S, Ngamrojanavanich N, Kalampakorn K, Tiravanit W, Roengsumran S, Yibchok-Anun S. Inhibitory activity of cyanidin-3-rutinoside on  $\alpha$ -glucosidase. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2004; 19 (4): 313-6.
23. Akkarachiyasit S, Charoenlertkul P, Yibchok-anun S, Adisakwattana S. Inhibitory activities of cyanidin and its glycosides and synergistic effect with acarbose against intestinal  $\alpha$ -glucosidase and pancreatic  $\alpha$ -amylase. *Int J Mol Sci* 2010; 11 (9): 3387-96.
24. An JS, Bae IY, Han S-I, Lee S-J, Lee HG. In vitro potential of phenolic phytochemicals from black rice on starch digestibility and rheological behaviors. *J Cereal Sci* 2016; 70: 214-20.
25. Törrönen R, Sarkkinen E, Tapola N, Hautaniemi E, Kilpi K, Niskanen L. Berries modify the postprandial plasma glucose response to sucrose in healthy subjects. *Br J Nutr* 2010; 103 (8): 1094-7.
26. Hlebowicz J, Hlebowicz A, Lindstedt S, Bjo O, Ho P, Holst JJ, et al. Effects of 1 and 3 g cinnamon on gastric emptying, satiety, and postprandial blood glucose, insulin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1, and ghrelin concentrations in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 815-21.
27. Mohamed Sham Shihabudeen H, Hansi Priscilla D, Thirumurugan K. Cinnamon extract inhibits  $\alpha$ -glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. *Nutr Metab (Lond) [Internet]* 2011 Jun 29 [cited 2018 May 4];8(1):46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21711570>
28. Röder P V, Geillinger KE, Zietek TS, Thorens B, Koepsell H, Daniel H. The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS One* 2014; 9 (2): e89977.

29. Farrell TL, Ellam SL, Forrelli T, Williamson G. Attenuation of glucose transport across Caco 2 cell monolayers by a polyphenol rich herbal extract: Interactions with SGLT1 and GLUT2 transporters. *Bio-factors* 2013; 39 (4): 448-56.
30. Nyambe-Silawwe H, Villa-Rodríguez JA, Ifie I, Holmes M, Aydin E, Jensen JM, et al. Inhibition of human  $\alpha$ -amylase by dietary polyphenols. *J Funct Foods* 2015; 19: 723-32.
31. Kwon O, Eck P, Chen S, Corpe CP, Lee JH, Kruhlak M, et al. Inhibition of the intestinal glucose transporter GLUT2 by flavonoids. *FASEB J* 2007; 21 (2): 366-77.
32. Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Possible role for apple juice phenolic compounds in the acute modification of glucose tolerance and gastrointestinal hormone secretion in humans. *J Sci Food Agric* 2002; 82 (15): 1800-5.
33. Williamson G. Possible effects of dietary polyphenols on sugar absorption and digestion. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57 (1): 48-57.
34. Manzano S, Williamson G. Polyphenols and phenolic acids from strawberry and apple decrease glucose uptake and transport by human intestinal Caco 2 cells. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54 (12): 1773-80.
35. Frantisek Z, Meuselbach K. Effect of Pinus koraiensis seed oil on satiety hormones CCK and GLP-1 and appetite suppression. *Transl Biomed* 2010; 1 (3): 3-6.
36. González ME.; Ambrosio KG; Sánchez S. Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Medigraphic Artemesia [Internet]* 2006; VIII: 191-200. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=14280309>
37. Valverde I, Cancelas J, Villanueva-Peñacarrillo ML. El GLP-1: Acción biológica y posibles efectos terapéuticos. *Endocrinol y Nutr [Internet]* 2006; 53 (4): 256-62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922\(06\)71100-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1575-0922(06)71100-7)
38. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature [Internet]* 2002; 418 (6898): 650-4. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature00887>
39. Voigt JP, Fink H. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behav Brain Res [Internet]* 2015; 277: 14-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.065>
40. Bligh HFJ, Godsland IF, Frost G, Hunter KJ, Murray P, MacAulay K, et al. Plant-rich mixed meals based on Palaeolithic diet principles have a dramatic impact on incretin, peptide YY and satiety response, but show little effect on glucose and insulin homeostasis: an acute-effects randomised study. *Br J Nutr [Internet]* 2015; 113 (4): 574-84. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0007114514004012](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114514004012)
41. McCarty MF. A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk. *Med Hypotheses* 2005; 64 (4): 848-53.
42. Bakuradze T, Parra GAM, Riedel A, Somoza V, Lang R, Dieminger N, et al. Four-week coffee consumption affects energy intake, satiety regulation, body fat, and protects DNA integrity. *Food Res Int [Internet]* 2014; 63: 420-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2014.05.032>
43. Martínez-Saez N, Hochkogler CM, Somoza V, del Castillo MDMD. Efecto de la formulación de galletas en la secreción de hormonas de saciedad Effect of biscuit formulations in the release of satiety hormones. *Rev del Lab Tecnológico del Uruguay* 2016; 10: 1-8.
44. Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: Glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr* 2003; 78 (4): 728-33.
45. Gupta SC, Kismali G, Aggarwal BB. Curcumin, a component of turmeric: From farm to pharmacy. *BioFactors* 2013; 39 (1): 2-13.
46. Dao TMA, Waget A, Klopp P, Serino M, Vachoux C, Pechere L, et al. Resveratrol increases glucose induced GLP-1 secretion in mice: A mechanism which contributes to the glycemic control. *PLoS One* 2011; 6 (6).
47. Montelius C, Szwiec K, Kardas M, Lozinska L, Erlanson-Albertsson C, Pierzynowski S, et al. Dietary thylakoids suppress blood glucose and modulate appetite-regulating hormones in pigs exposed to oral glucose tolerance test. *Clin Nutr [Internet]* 2014; 33 (6): 1122-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.12.009>
48. Köhnke R, Lindbo A, Larsson T, Lindqvist A, Rayner M, Emek SC, et al. Thylakoids promote release of the satiety hormone cholecystokinin while reducing insulin in healthy humans. *Scand J Gastroenterol [Internet]* 2009; 44 (6): 712-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308799>
49. Stenblom EL, Montelius C, Östbring K, Håkansson M, Nilsson S, Rehfeld JF, et al. Supplementation by thylakoids to a high carbohydrate meal decreases feelings of hunger, elevates CCK levels and prevents postprandial hypoglycaemia in overweight women. *Appetite [Internet]* 2013; 68: 118-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2013.04.022>
50. Roberts JL, Moreau R. Functional properties of spinach (*Spinacia oleracea* L.) phytochemicals and bioactives. *Food Funct [Internet]* 2016; 7 (8): 3337-53. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C6F000051G>
51. Mattila P, Hellström J. Phenolic acids in potatoes, vegetables, and some of their products. *J Food Compos Anal* 2007; 20 (3-4): 152-60.
52. Weickert MO, Reimann M, Otto B, Hall WL, Vafeiadou K, Hallund J, et al. Soy isoflavones increase preprandial peptide YY (PYY), but have no effect on ghrelin and body weight in healthy postmenopausal women. *J Negat Results Biomed [Internet]* 2006; 5: 11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1562443&tool=pmcentrez&rentype=abstract>
53. Rothwell JA, Perez-Jimenez J, Neveu V, Medina-Remon A, M'Hiri N, Garcia-Lobato P, et al. Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database (Oxford)* 2013; 2013: bat070.