

Potencial bioactivo de las antocianinas sobre los mecanismos involucrados en el control de la diabetes mellitus tipo 2

Damián-Medina Karla Alejandra¹ *
Higuera-Ciagara Inocencio¹
Marino-Marmolejo Erika Naomi¹
Figueroa-Yañez Luis Joel¹
Salinas-Moreno Yolanda²
Lugo-Cervantes Eugenia¹

1 Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C. (CIATEJ).
2 Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias (INIFAP).
* kadamian_al@ciatej.edu.mx

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica caracterizada por hiperglucemia crónica en sangre, el objetivo de los tratamientos para esta enfermedad están enfocados a mantener la homeostasis de glucosa. Las antocianinas son compuestos ampliamente disponibles en la naturaleza, por lo anterior ha incrementado el estudio de estas moléculas y se ha demostrado que podrían tener efectos positivos sobre diversos mecanismos celulares y moleculares de los principales órganos involucrados en la patogénesis de la diabetes (páncreas, hígado, tejido adiposo y muscular). Algunos de los efectos de las antocianinas en esta enfermedad son: la disminución de la glucosa sanguínea a través de la protección de las células β -pancreáticas, disminución de la resistencia a la insulina en tejido adiposo y muscular, aumento de la secreción de insulina, menor producción hepática de glucosa, entre otros. El principal mecanismo que se ha atribuido a las antocianinas para ejercer estas funciones son sus propiedades antioxidantes, así como diversos mecanismos celulares y moleculares que serán discutidos en este artículo.

Palabras clave: Antocianinas, diabetes mellitus tipo 2, hiperglucemia, mecanismos moleculares.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a chronic disease characterized by chronic hyperglycemia in the blood, the objective of treatments for this disease are focused on maintaining glucose homeostasis. Anthocyanins are compounds widely available in nature, therefore the study of these molecules has increased and it has been shown that they could have positive effects on various cellular and molecular mechanisms of the main organs involved in the pathogenesis of diabetes (pancreas, liver, adipose tissue and muscle). Some effects of anthocyanins in this disease are decrease of blood glucose through the protection of the cells β -pancreatic, decrease of insulin resistance in adipose and muscular tissue, increase of insulin secretion, lower hepatic glucose production, among others. The main mechanism attributed to anthocyanins to exert these functions is their antioxidant properties, as well as various cellular and molecular mechanisms that will be discussed in this article.

Key words: Anthocyanins, diabetes mellitus type 2, hyperglycemia, molecular mechanisms.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de glucosa en la sangre en la que participan tres mecanismos principales: 1) alteración de la secreción de insulina y disfunción de las células β ; 2) resistencia a la insulina en tejido hepático, muscular y adiposo, 3) aumento de la producción de glucosa hepática.¹

Durante el año 2017 se estimó que alrededor de 425 millones de personas de entre 20 y 79 años padecieron DM2 en todo el mundo, y se estima que en 2045 esta cifra aumentará a 629 millones de personas. Esta enfermedad crónica se considera costosa ya que el impacto económico y el gasto anual es de aproximadamente 727 000 millones de dólares sólo en asistencia básica.²

Hoy en día los tratamientos farmacológicos para controlarla han mostrado ser eficaces y juegan un papel clave en el intento de disminuir las complicaciones micro y macrovasculares como nefropatía, neuropatía, retinopatía y enfermedades cardiovasculares causadas por la hiperglucemia; sin embargo, estos fármacos tienen efectos adversos a largo plazo.³ Los beneficios asociados con una dieta saludable pueden ser atribuidos a las grandes concentraciones de antioxidantes que se encuentran en las frutas y vegetales como los polifenoles, flavonoides, tocoferoles y carotenoides. Las antocianinas pertenecen al grupo de los flavonoides y son pigmentos coloreados que poseen potentes propiedades antioxidantes, numerosos estudios han reportado su actividad antioxidante y sus efectos beneficiosos para la salud en la inflamación, cáncer, obesidad y DM2. Por lo anterior, son moléculas consideradas una alternativa natural para el control y prevención de estas enfermedades. La búsqueda de nuevos compuestos terapéuticamente bioactivos presentes en los alimentos ha sido considerada como una posible terapia antidiabética.⁴

El objetivo de este artículo es explicar los mecanismos celulares y moleculares por los que las antocianinas ejercen su potencial bioactivo en los órganos clave involucrados en la regulación de la homeostasis de glucosa.

La estructura química de las antocianinas

Las antocianinas son pigmentos solubles en agua que pertenecen al grupo de los flavonoides y son los responsables de la coloración violeta, morado, azul y rojo en hojas, flores, frutas y verduras. Se le conoce como antocianidina a la estructura básica o aglicona de las antocianinas compuesta por un ion flavilio (2-fenil-benzopirilo) de las que se conocen 27, siendo las más comunes cianidina, delphinidina, pelargonidina, peonidina, malvidina y petunidina (Figura 1). El término “antocianina” se emplea cuando se tiene en conjunto el ion flavilio unido a uno varios grupos glucosídicos como glucosa, galactosa, xilosa, arabinosa, fructosa y ramnosa, los cuales pueden encontrarse unidos en las posiciones C3, C5 o C7. Se estima que existen más de 600 tipos de antocianinas en la naturaleza, siendo los más abundantes, con un 70%, las de tipo no metiladas (cianidina, delphinidina y pelargonidina).^{5,6}

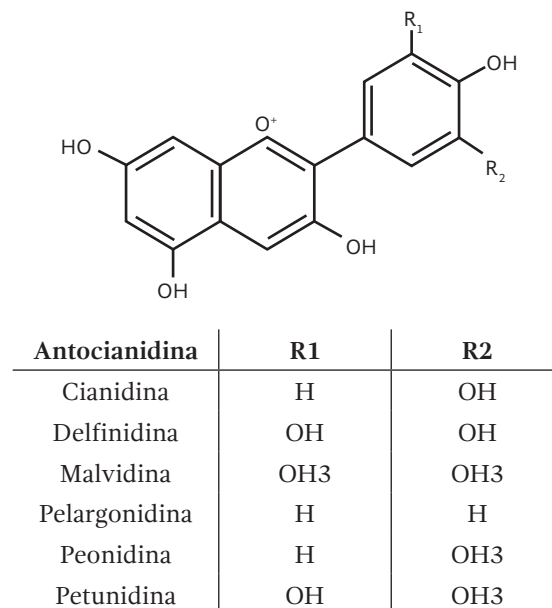


Figura 1. Estructura química básica de las antocianinas (catión flavilio).

Aunque es costoso y complicado el aislamiento de las antocianinas, existen investigaciones que sustentan que la delphinidina y cianidina son los compuestos con mayor potencial bioactivo. En el caso particular

de cianidina, a través de estudios en modelos *in vitro* se llegó a la conclusión de que la aglicona tiene una actividad antioxidante parecida a la de la vitamina E.^{5,7} La estructura química de las antocianinas es la responsable de su potencial bioactivo, lo anterior gracias al número de grupos hidroxilos, la fracción de catecol en el anillo B, el oxonio en el anillo C, la hidroxilación, metilación, acilación y glicosilación que posee. Diversos estudios han descrito que las antocianinas glucosiladas, a diferencia de la aglicona, parecen tener menor actividad antioxidante y eliminación de radicales libres.⁷

Fuentes alimentarias con alto contenido de antocianinas

El interés en el estudio de las antocianinas se debe a su gran valor nutricional y a su abundancia en alimentos

derivados de plantas. Sin embargo, en algunos grupos de alimentos son más predominantes, tal es el caso de las frutas como arándanos, frambuesas, zarzamoras, cerezas, uvas, manzanas, ciruelas, fresas; las verduras, entre las que destacan las berenjenas, cebolla morada, rábanos, col morada, betabel, entre otras; los cereales y tubérculos, como arroz negro y maíz, azul, morado, rojo, papa morada, etc, y finalmente las leguminosas, en las que destaca el frijol negro.⁸

El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA por sus siglas en inglés) publicó una base de datos en el año 2015 en donde se enlistaron los alimentos con mayor cantidad de flavonoides, entre ellos las antocianinas (tabla 1), con la finalidad de que la población tenga una referencia de la cantidad total de flavonoides que aportan 100 g de estos alimentos además de saber de qué tipo de antocianinas y en qué proporción están distribuidas.⁹

Tabla 1. Alimentos con mayor contenido de antocianinas, las cantidades están expresadas en mg/100 g de muestra

Alimento	Cianidina	Delfinidina	Malvidina	Pelargonidina	Peonidina	Petunidina
Vino tinto	-	0.08	0.43	-	0.07	0.08
Asaí en polvo	200.96	-	-	-	3.91	-
Manzana red delicious	4.91	-	-	-	-	-
Zarzamora	99.95	-	-	0.45	0.21	-
Arándano azul	8.46	35.43	67.59	-	20.29	31.53
Arándano rojo	46.43	7.67	0.44	0.32	49.16	-
Cerezas	32.57	-	-	-	0.87	-
Grosella	66.54	9.32	-	-	-	-
Uva roja	1.16	2.27	39.00	0.02	3.62	1.97
Mango	0.10	0.02	-	0.02	-	-
Durazno	1.92	-	-	-	-	-
Pera	2.06	-	-	-	-	-
Uva pasa	0.03	0.01	-	0.01	-	-
Frambuesa	45.77	1.32	0.13	0.98	0.12	0.31
Fresa	1.68	0.31	0.01	24.85	0.05	0.11
Col morada	209.83	0.10	0.02	-	-	-
Berenjena	-	85.69	-	-	-	-
Lechuga morada	3.14	-	-	-	-	-

Alimento	Cianidina	Delfinidina	Malvidina	Pelargonidina	Peonidina	Petunidina
Cebolla morada	3.19	4.28	-	0.02	2.07	-
Rábanos	-	-	-	63.13	-	-
Papa morada	10.60	0.90	-	0.02	-	-
Almendra	2.46	-	-	-	-	-
Avellana	6.71	-	-	-	-	-
Nuez pecana	10.74	7.28	-	-	-	-
Pistache	7.33	-	-	-	-	-
Vino tinto (Cabernet Franc)	-	3.90	44.09	-	2.40	2.40
Vino tinto (Cabernet Sauvignon)	-	4.18	26.24	-	1.85	3.32
Vino tinto (Shiraz)	-	9.35	121.65	-	7.82	14.16
Frijol negro	-	18.50	10.61	-	-	0.31
Mermelada de fresa	0.31	-	-	-	-	-

Ingesta, biodisponibilidad y metabolismo de las antocianinas

La ingesta de antocianinas varía de acuerdo a la edad, género, peso y lugar de origen, pero en general se recomienda una ingesta de 12.6 mg/día.⁶ La temperatura y pH en el organismo son dos condiciones muy importantes de las que dependen las antocianinas, ya que en función de estos parámetros su estructura química y, por lo tanto, su biodisponibilidad se modifican. En el caso del pH, las condiciones de acidez en el estómago producen que las antocianinas se mantengan en la forma del flavilio cargado positivamente, lo cual no sucede con otros flavonoides en los que bajo esas condiciones su pH es neutro.¹⁰

Aunque las antocianinas tienen baja biodisponibilidad, esto no es un factor que afecte su actividad biológica. Por el contrario, si la dosis de antocianinas aumenta ocurre una sobresaturación que podría contribuir a una baja biodisponibilidad y, por lo tanto, a la disminución de su potencial bioactivo. Una vez ingeridas, tienen una biodisponibilidad en plasma del 1% de la cantidad total consumida, el 25% se absorbe en el estómago y una proporción muy baja en el intestino delgado directamente o por difusión pasiva

de las agliconas causada por de la hidrólisis de las antocianinas por las enzimas del borde de cepillo, dando como resultado la pérdida de la mayoría de estos compuestos a través de la excreción fecal y urinaria. En la cavidad oral pueden unirse a otros compuestos provenientes de los alimentos o a las enzimas salivales y digestivas, además pueden ser detectadas en la saliva en forma de aglicona hidrolizada, como resultado de la actividad de la β -glucosidasa que es producida por las bacterias bucales y las células epiteliales.^{10, 11}

Por otro lado, se tenía desconocimiento de que las antocianinas eran capaces de cruzar la mucosa gástrica. Sin embargo, con el paso del tiempo se demostró que el 25% son absorbidas por el estómago y excretadas de forma intacta y rápidamente hacia la bilis. En un estudio realizado con ratas se encontró que se distribuyen a través de diferentes órganos como el estómago, yeyuno, hígado, riñón y cerebro. Una vez que son absorbidas en el estómago, una pequeña fracción de antocianinas es absorbida rápidamente por el intestino delgado, en donde el carbinol pseudobase se va a hacer presente gracias a las condiciones básicas de pH. Son diversos los mecanismos encargados de que la absorción intestinal se lleve a cabo, entre ellos se encuentran el transportador de glucosa SGLT1,

GLUT2 y la hidrólisis de las antocianinas por enzimas como la lactasa floridina hidrolasa que está presente en el borde de cepillo intestinal. Posteriormente, una proporción pasará a la circulación sanguínea y otra porción será excretada en su forma metabolizada e intacta en la bilis y la orina. Otra gran cantidad de antocianinas que no pueden ser absorbidas llegan al colon en donde sufren modificaciones a través del metabolismo microbiano, encargado de hidrolizar los glucósidos en agliconas y degradarlos a ácidos fenólicos simples; lo resultante de este proceso es excretado a través de las heces fecales.^{12, 13}

Mecanismos de acción de las antocianinas en páncreas, hígado, tejido adiposo y músculo

Numerosos estudios han demostrado que las antocianinas podrían ejercer efectos benéficos sobre la DM2, pues actúan sobre blancos moleculares, vías de señalización específicas y en órganos como páncreas, hígado, tejido adiposo, riñón, músculo, etcétera.

Potencial antidiabético de las antocianinas sobre la disfunción del páncreas

La homeostasis de glucosa es un mecanismo indispensable en el organismo para que todas las funciones del mismo se lleven a cabo de forma normal. Actualmente, se ha establecido que los niveles de glucosa se consideran normales entre los 70 y 100 mg/dl y son controlados a través de una compleja red de comunicación entre el intestino, páncreas, hígado, cerebro, tejido muscular y adiposo, que a su vez interactúan con diversas hormonas y neuropéptidos.¹⁴

El páncreas es considerado el órgano clave en la regulación de la glucosa, ya que después de la ingesta de alimento las células beta son estimuladas para que secreten insulina y se disminuyan los niveles de glucosa durante los periodos de ayuno. Por otro lado, la insulina promueve la glicogénesis hepática e inhibe la gluconeogénesis para dar paso al mecanismo de internalización de glucosa en las células de los tejidos muscular y adiposo. Por el contrario, durante los periodos de sueño o ayuno prolongado, las células alfa del páncreas secretan glucagón, hormona encargada

de regular los niveles de glucosa a través del glucógeno almacenado en el hígado.¹⁴

La constante disfunción e inadecuada compensación de las células beta pancreáticas asociada a la hiperglucemia, pueden conllevar a un estado de estrés oxidativo (EO) en el páncreas, debido a que este órgano carece de las enzimas catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, que tienen la función de contrarrestar los efectos de las especies reactivas de oxígeno (EROS) y radicales libres. En este sentido, uno de los mecanismos reguladores de las antocianinas es la protección de las células beta a través de la modulación de las enzimas antioxidantes.¹⁵

Sin embargo, existen estudios que describen otros efectos de estas moléculas en el páncreas. Tal es el caso de un polvo de antocianinas purificado de maíz morado que fue probado en células pancreáticas HIT-T15 y en ratones C57BL en las que encontraron un aumento en la secreción de insulina, disminución de los niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada, así como una mejora a la tolerancia oral a la glucosa.¹⁴ En otra investigación evaluaron el efecto de un extracto rico en cianidina 3-glucósido proveniente de una fruta llamada “fresa china” sobre la línea celular INS-1, y reportaron una disminución de la muerte de estas células causadas por el peróxido de hidrógeno, una menor producción de EROS en la mitocondria, aumento de las concentraciones de la proteína de la insulina y disminución de la glucosa sanguínea.¹⁶

Participación de las antocianinas en la regulación del metabolismo de glucosa en el hígado

El hígado es un órgano fundamental en la regulación de la glucosa y los lípidos. Entre sus funciones primordiales destaca la síntesis de glucógeno a partir de glucosa y precursores no glucosídicos, así como la conversión de glucógeno a glucosa en periodos de ayuno prolongado. El incremento de la producción hepática de glucosa en pacientes con DM2 puede ser atribuido a un defecto en la síntesis de glucógeno o al aumento de la gluconeogénesis, glucogenólisis y glucosa hepática, mecanismos básicos para el tratamiento de esta enfermedad.¹⁷

La proteína quinasa activada (AMPK) es un factor clave en la absorción hepática de glucosa, por esta razón algunas investigaciones se han centrado en esta

proteína. Se han probado diferentes extractos de arándano, mora y naranja roja, ricos en antocianinas. Cada uno de los estudios demostró resultados similares, como la activación hepática de AMPK, y como consecuencias la reducción de las concentraciones de glucosa, el aumento de la sensibilidad a la insulina, la inhibición de la producción hepática de glucosa y acumulación de lípidos, inhibición de la gluconeogénesis, estimulación de la síntesis de glucógeno, reducción de la producción hepática de glucosa, aumento de la expresión de GLUT1 Y GLUT2, entre otras.^{18, 19}

Efecto de las antocianinas sobre la regulación del tejido adiposo y muscular

Como ya es sabido, la obesidad es uno de los principales factores de riesgo que conlleva a tener DM2. El tejido adiposo es considerado uno de los órganos involucrados en la regulación de la glucosa y el metabolismo de lípidos, por lo tanto, cuando un individuo se encuentra en un estado de obesidad, estos dos mecanismos se alteran y producen diversas hormonas como la adiponectina, leptina y citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6).²⁰

La disminución de la concentración de adiponectina en plasma está relacionada con cambios y enfermedades metabólicas como la DM2, y se le considera un blanco molecular. Se ha demostrado que el tratamiento con C3-G aumenta la expresión y secreción de adiponectina en adipocitos a través del factor de transcripción FOXO1. También ha sido investigado el efecto de esta antocianina sobre el tejido adiposo blanco y los resultados han demostrado una disminución en el peso del tejido adiposo y del tamaño de los adipocitos de ratones diabéticos. Así mismo, se probó el efecto de un extracto de antocianinas en preadipocitos 3T3-L1 y se encontró que la diferenciación de los adipocitos era menor y que presentaron mayor sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, mayor absorción de glucosa.²¹

Por otro lado, se llegó a la conclusión de que la suplementación con antocianinas de un extracto de arándano tuvo efectos potenciales sobre la activación de AMPK en el tejido muscular, y como consecuencia se presentó la sobreexpresión del transportador de glucosa 4 (GLUT4), lo que provocó una menor producción de glucosa y de acumulación de lípidos en el hígado.¹⁸

Conclusión

Actualmente ha incrementado el número de estudios relacionados con los efectos potenciales de las antocianinas sobre DM2 y se ha logrado definir la participación de estas moléculas en cada uno de los órganos involucrados con esta enfermedad. Así mismo, se ha elucidado la biotransformación de estos compuestos a través del tracto gastrointestinal, enfatizando los mecanismos de la microbiota intestinal. Esta información ha permitido contemplar a las antocianinas como un potencial antidiabético. Sin embargo, los mecanismos de acción continúan siendo poco claros. Debido a la practicidad y el costo, la mayoría de las investigaciones se han llevado a cabo en modelos celulares y animales, dejando de lado los estudios clínicos en humanos. Lo anterior podría limitar los resultados de los estudios, ya que es incierto si lo observado en el laboratorio podría ser similar a lo que sucede en la vida cotidiana. Por lo anterior, es necesario realizar más investigaciones empleando estudios clínicos para establecer una dosis adecuada de antocianinas en las diferentes etapas de la vida, así como conocer cuáles son y cómo actúan los metabolitos que no son absorbidos por el intestino que inducen cambios en la microbiota y, por último, evaluar la sinergia y biodisponibilidad de estos compuestos cuando se encuentran en contacto con otras moléculas o alimentos.

Referencias

1. DeFronzo, R. A. (2004). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America*, 88(4), 787–835. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.04.013>
2. International Diabetes Federation (2018). *About diabetes: facts & figures*. Recuperado de <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
3. Testa, R., Bonfigli, A. R., Genovese, S., Nigris, V. Ceriallo, A. (2016). *The Possible Role of Flavonoids in the Prevention of Diabetic Complications*, 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu8050310>
4. Rathore, P. K., Arathy, V., Attimarad, V. S., Kumar, P., & Roy, S. (2016). In-silico analysis of gymnemagenin from *Gymnema sylvestre* (Retz .) R . Br . with targets related to diabetes. *Journal of Theoretical Biology*, 391, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.12.004>
5. Smeriglio, A., Barreca, D., Bellocco, E., & Trombetta, D. (2016). Chemistry, pharmacology and health benefits of anthocyanins. *Phytotherapy Research*, 30(8), 1265–1286.
6. Wallace, T. C., & Giusti, M. M. (2015). Anthocyanins. *Advances in Nutrition*, 6(5), 620–622.
7. Gowd, V., Jia, Z., & Chen, W. (2017). Anthocyanins as promising molecules and dietary bioactive components against diabetes—a review of recent advances. *Trends in Food Science & Technology*, 68, 1–13.
8. Guo, H., & Xia, M. (2018). Anthocyanins and diabetes regulation. In *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease* (pp. 135–145). Academic Press.
9. U.S. Department of Agriculture. (2015). *Database for the flavonoid content of selected foods*. Recuperado de <https://www.usda.gov>
10. Fernandes, I., Faria, A., Calhau, C., de Freitas, V., & Mateus, N. (2014). Bioavailability of anthocyanins and derivatives. *Journal of functional foods*, 7, 54–66.
11. Khoo, H. E., Azlan, A., Tang, S. T., & Lim, S. M. (2017). Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food & nutrition research*, 61 (1), 1361779.
12. Hollman, P. C., Bijlsman, M. N., van Gameren, Y., Cnossen, E. P., de Vries, J. H., & Katan, M. B. (1999). The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. *Free Radical Research*, 31, 569–573.
13. Faria, A., Pestana, D., Azevedo, J., Martel, F., Freitas, V., Azevedo, D., *et al.* (2009). Absorption of anthocyanins through intestinal epithelial cells - Putative involvement of GLUT2. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53, 1430–1437.
14. Hong, S. H., Heo, J. I., Kim, J. H., Kwon, S. O., Yeo, K. M., Bakowska-Barczak, A. M., *et al.* (2013). Antidiabetic and Beta cell-protection activities of purple corn anthocyanins. *Biomolecules & Therapeutics (Seoul)*, 21, 284e289.
15. Sancho, R. A. S., & Pastore, G. M. (2012). Evaluation of the effects of anthocyanins in type 2 diabetes. *Food Research International*, 46, 378e386.
16. Sun, C. D., Zhang, B., Zhang, J. K., Xu, C. J., Wu, Y. L., Li, X., *et al.* (2012). Cyanidin-3- glucoside-rich extract from Chinese bayberry fruit protects pancreatic beta cells and ameliorates hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of Medicinal Food*, 15, 288e298.
17. Bao, T., Wang, Y., Li, Y. T., Gowd, V., Niu, X. H., Yang, H. Y., *et al.* (2016). Antioxidant and antidiabetic properties of tartary buckwheat rice flavonoids after in vitro digestion. *Journal of Zhejiang University Science B*, 17, 941e951.
18. Takikawa, M., Inoue, S., Horio, F., & Tsuda, T. (2010). Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *The Journal of Nutrition*, 140, 527e533.
19. Yan, F., & Zheng, X. (2017). Anthocyanin-rich mulberry fruit improves insulin resistance and protects hepatocytes against oxidative stress during hyperglycemia by regulating AMPK/ACC/mTOR pathway. *Journal of Functional Foods*, 30, 270e281.
20. Herman-Edelstein, M., Scherzer, P., Tobar, A., Levi, M., & Gafer, U. (2014). Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *Journal of Lipid Research*, 55, 561e572.
21. Liu, Y., Li, D., Zhang, Y., Sun, R., & Xia, M. (2014). Anthocyanin increases adiponectin secretion and protects against diabetes-related endothelial dysfunction. *American Journal of Physiology-endocrinology and Metabolism*, 306, E975eE988.