



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



# El Rol de los Polifenoles en la Salud

## **Investigadores:**

Br. Micaela Amondarain<sup>1</sup>  
Br. Bernabe Bentancur<sup>1</sup>  
Br. Brahian Costa<sup>1</sup>  
Br. Nicolas Olivera<sup>1</sup>  
Br. Barbara Pereyra<sup>1</sup>  
Br. Cristian Rios<sup>1</sup>

## **Orientadores:**

Dra. Laura Chiribao<sup>2</sup>  
Dra. Dolores Piñeyro<sup>2</sup>

Facultad de medicina - Universidad de la República

Ciclo de Metodología Científica II-2023

Grupo 100

---

<sup>1</sup> Ciclo de Metodología Científica II 2023-Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

<sup>2</sup> Departamento de bioquímica-Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

## Índice de contenidos

Resumen	3
Introducción	5
Objetivos	9
Metodología	9
Resultados	10
Diabetes Mellitus	10
Cardiovascular	12
Cáncer	15
Obesidad	19
Conclusiones	21
Anexos	23
Agradecimientos	26
Referencias bibliográficas	27

## Resumen

En la siguiente investigación el objetivo es, a través de una búsqueda bibliográfica, indagar la asociación entre el rol de los polifenoles en la nutrición y sus efectos beneficiosos sobre las enfermedades no transmisibles. Dado que las enfermedades no transmisibles tienen una gran prevalencia global, la cual viene ascendiendo año a año, se decide estudiar a través de una revisión bibliográfica los aportes de la nutrigenómica en dicha área. La revisión bibliográfica se realizará en diversas bases de datos con el fin de encontrar artículos científicos con un enfoque nutrigenómico vinculado al rol de los nutrientes y en particular Polifenoles y su impacto en enfermedades no transmisibles. Para ello, se utilizarán diversas bases de datos como PubMed, SciELO, Colaboración Cochrane, Portal Timbó, Lilacs, Google Académico, entre otras. La búsqueda no tendrá limitación en cuanto a criterio temporal ni de idiomas, no hay criterios de exclusión.

Este estudio evidenció los diversos efectos que tienen los polifenoles sobre enfermedades no transmisibles, entre los cuales se encuentran efectos antiinflamatorios, hipoglucemiantes, de protección cardiovascular y anticancerígenos como disminución de presión arterial o aumento de apoptosis celular. Se destaca como conclusión general que dentro de la variedad de estudios que se pueden encontrar, hay una falta de consistencia en las metodologías usadas que dificulta un criterio común para implementar el uso de polifenoles como herramienta de salud, por lo que es necesario seguir estudiando estos compuestos para desarrollar todo su potencial terapéutico.

**Palabras clave:** Polyphenols, nutrigenomics, nutritional genomics, health, depression, microbiota, cardiovascular diseases

**Abstract:** In the following research, the objective is to investigate, through a literature review, the association between the role of polyphenols in nutrition and their beneficial effects on non-communicable diseases. Given the increasing global prevalence of non-communicable diseases year by year, it is decided to study, through a literature review, the contributions of nutrigenomics in this area. The literature review will be conducted on various databases to find scientific articles with a nutrigenomic focus on the role of nutrients, particularly polyphenols, and their impact on non-communicable diseases. Various databases such as PubMed, SciELO, Cochrane Collaboration, Portal Timbó, Lilacs, Google Scholar, among others, will be used for this purpose. The search will have no limitation in terms of temporal or language criteria; there are no exclusion criteria. This study highlighted the diverse effects that polyphenols have on non-communicable diseases, including anti-inflammatory, hypoglycemic, cardiovascular protective, and anticancer effects such as lowering blood pressure or increasing cellular apoptosis. The general conclusion emphasizes that within the variety of available studies, there is a lack of consistency in the methodologies used, hindering a

common criterion for implementing the use of polyphenols as a health tool. Therefore, it is necessary to continue studying these compounds to fully explore their therapeutic potential.

## **Introducción**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la salud como “el estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad” donde el desequilibrio de alguno de estos componentes genera la enfermedad (1). Esta investigación estará centrada en el aspecto biológico de la salud relacionado con la alimentación y como esta genera repercusión en el estado fisiológico del organismo.

Ya desde hace un par de décadas y como se puede observar más acentuado hoy en la actualidad se ve una modificación de los patrones dietarios de las poblaciones los cuales están influenciados por la cultura, creencias, zona geográfica y disponibilidad de recursos. La crisis económica que se está atravesando a nivel mundial desde hace ya varios años, ha llevado a la escasez de recursos y por ende a dietas poco saludables, donde se ve una reducción en el consumo de ciertos alimentos que son beneficiosos para la salud, como lo son frutas, verduras y legumbres, pescado, etc. Por otro lado se detecta un aumento en el consumo de carnes rojas, alimentos ricos en azúcares refinados y sodio, lo que genera un marcado aumento en la prevalencia de enfermedades no transmisibles (ENT) como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y presión arterial alta (2). La OMS estima que un 74% de las muertes a nivel mundial están asociadas a las ENTs, dentro de las mismas, las que presentan mayor prevalencia son en primer lugar las enfermedades cardiovasculares con 17,9 millones de muertes por año, seguidas del cáncer con 9.3 millones; más alejadas se encuentran las enfermedades respiratorias con 4,1 millones y diabetes con 2,0 millones (3).

Las ENTs están desencadenadas por múltiples factores donde por un lado están los no modificables como lo son la genética, la edad y el sexo, y por otro lado están los factores modificables tales como: estilo de vida, calidad del sueño, la actividad física, el estrés, el tabaquismo y la nutrición (4), en última es donde se centrará la investigación ya que como se vio es un eje para la causa o prevención de múltiples enfermedades.

Como mencionamos previamente, una dieta saludable ayuda a proteger contra el desarrollo de la desnutrición en todas sus formas así como el desarrollo de ENTs (5).

Los nutrientes beneficiosos incluyen macronutrientes, como carbohidratos, grasas y proteínas y micronutrientes, como vitaminas, minerales y oligoelementos. Los macronutrientes proporcionan la energía necesaria para los procesos celulares, mientras que los micronutrientes son necesarios para el funcionamiento fisiológico normal (6).

En la actualidad hay gran interés por el estudio de ciertos metabolitos derivados de plantas llamados polifenoles los cuales son compuestos que se caracterizan por la presencia de grupos fenoles, anillos aromáticos asociados a grupos hidroxilo, que se encuentran en una gran variedad de formas. Esta

alta heterogeneidad lleva a una clasificación de los polifenoles según la conformación del resto de la estructura química en:

- Ácidos fenólicos (ácido benzoico y ácido cinámico) (Figura 1 y 3)
- Aminas polifenólicas (capsaicinoides y avenantramidas)
- Flavonoides (isoflavonoides, neoflavonoides, chalconas, derivados del esqueleto flavonoide base, catequinas, proantocianidinas, y antocianidinas) (Figura 3)

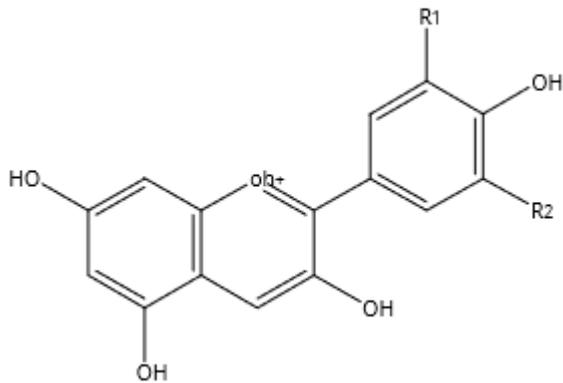


Figura 1: Estructuras químicas de Ácidos fenólicos: cianidina (R1= OH, R2= H), delphinidina (R1=R2= OH), peonidina (R1= OCH3, R2= H), petunidina (R1= OCH3, R2= OH), pelargonidina (R1=R2= H) y malvidina (R1=R2=OCH3) Extraído de (7)

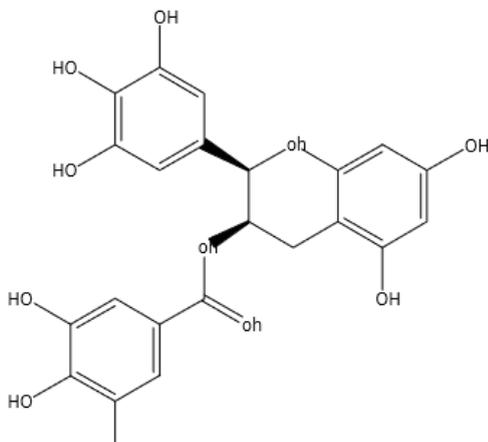


Figura 2: Estructura química del Flavonoide EGCG (2(R,3R)-3',4',5,5',7-Pentahidroxi-flavan-3-il 3,4,5-trihidroxibenzoato extraído de (7)

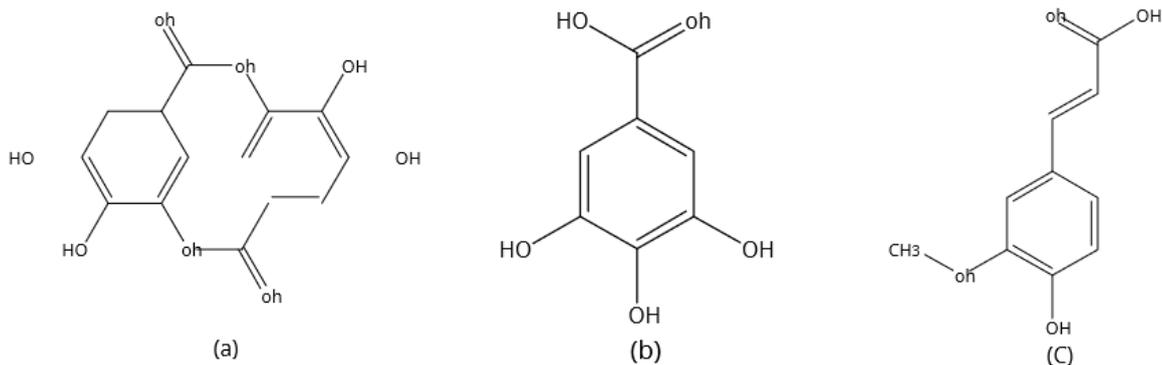


Figura 3: Estructura química de **Ácidos fenólicos** (a) Ácido elágico 4,4',5,5',6,6'-Hexahydroxydiphenic acid 2,6,2',6'-dilactone (b) Ácido gálico ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (C) Ácido ferúlico ácido (E)-3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)propil-2-enoico Extraído de (7)

La característica que comparten los polifenoles es su capacidad antioxidante, a través de la neutralización de radicales libres o actuando como quelantes de agentes oxidantes, entre otros mecanismos, estas moléculas son capaces de reducir el estrés oxidativo (8). Gracias a la amplia diversidad de los polifenoles, estos cuentan con propiedades particulares que han sido asociadas a efectos beneficiosos en varias patologías que afectan al organismo, en particular en el contexto de las ENTs (9).

La capacidad de los polifenoles para modular la actividad de diferentes enzimas, y para interferir consecuentemente en mecanismos de señalización y en distintos procesos celulares, puede deberse, al menos en parte, a las características fisicoquímicas de estos compuestos, que les permiten participar en distintas reacciones metabólicas celulares de óxido-reducción.

Más allá de sus propiedades antioxidantes de importancia en la patogénesis de enfermedades, los compuestos flavonoides pueden actuar en numerosas vías de señalización intracelulares como mediadores, lo que los convierte en moléculas muy interesantes para el desarrollo de nuevos productos. Muchos polifenoles derivan de productos alimenticios naturales y son considerados compuestos bioactivos que se encuentran en frutas y verduras contribuyendo a su color, sabor y actividades farmacológicas. A menudo se los considera más seguros y se integran más fácilmente en los cambios de estilo de vida que los fármacos convencionales (9).

El enfoque de esta investigación sobre los polifenoles y la salud, surge a partir del estudio de la nutrigenómica, una nueva área desarrollada a partir de las ciencias ómicas. Dentro de la nutrigenómica, se destacan la proteómica (10), que estudia los cambios en el conjunto de proteínas

en respuesta a un nutriente; la metabolómica que estudia los metabolitos producidos en respuesta a ese mismo nutriente y la transcriptómica que analiza los cambios en los niveles de transcritos relacionados al consumo de nutrientes y componentes bioactivos. Todas estas ómicas ayudan a establecer una relación entre consumo de un nutriente determinado y su relación con la salud/enfermedad. Además, existe la epigenómica la cual estudia los cambios epigenéticos en determinadas circunstancias, en el caso de la nutriepigenética estudia los cambios epigenéticos en respuesta a los nutrientes (11). La nutrigenética por su parte, estudia de qué manera las diferencias genéticas entre distintos individuos tiene una repercusión en la respuesta a los nutrientes.(12)

Estas ciencias se han enlazado con la nutrición y han llegado al estudio de cómo nutrientes y componentes bioactivos conllevan a una modificación de la expresión génica, ya sea a nivel de la traducción y transcripción del genoma, sus productos derivados e inclusive a nivel de la microbiota (13). La microbiota intestinal es la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo, es indispensable para el correcto crecimiento corporal, el desarrollo de la inmunidad y la nutrición (14) La microbiota a su vez se encarga de modificar la composición de los nutrientes ingeridos, haciendo más compleja la relación entre los individuos y los nutrientes. El área de la nutrigenómica es bastante prometedora, se conoce que una misma dieta en diferentes individuos tiene un efecto variable gracias a los polimorfismos del genoma, y aprovechar esto puede ser de gran utilidad en la práctica clínica. A través de estas herramientas ómicas es posible un análisis genético o llevar a cabo una secuenciación del genoma, pudiendo averiguar si un individuo cuenta con la o las variantes genéticas que lo hagan propenso al desarrollo de determinadas ENTs así como brindar consejos nutricionales personalizados teniendo en cuenta datos nutrigenéticos y nutrigenómicos, concepto que se conoce como nutrición de precisión (15).

Existe muy poca información disponible acerca de los mecanismos que producen las diferencias en la respuesta a los nutrientes y no se cuenta con gran cantidad de material bibliográfico especializado en el tema. Debido a que se ha vinculado el consumo de polifenoles con diferentes beneficios para la salud humana, decidimos en este trabajo evaluar las evidencias científicas que relacionan el consumo de polifenoles con la salud y en particular en la prevención de enfermedades no transmisibles.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Realizar una búsqueda bibliográfica de la información disponible actualmente sobre el consumo de polifenoles y su impacto en el desarrollo de enfermedades no transmisibles.

### **Objetivos específicos**

- Indagar relación entre el consumo de polifenoles y su impacto en el desarrollo y prevención ENTs.
- Profundizar sobre la evidencia científica de los polifenoles y su impacto en la salud.
- Examinar la información actual sobre la influencia que tienen los polifenoles sobre la expresión génica tanto in vitro como in vivo.

## **Metodología**

Se realizó una revisión narrativa de la literatura en diversas bases de datos con el fin de encontrar artículos científicos con respecto al tema polifenoles y salud. Las bases de datos a utilizar fueron: PubMed, SciELO, Colaboración Cochrane, Portal Timbó, Lilacs, Google Académico, entre otras. Previamente se revisó la base de datos Mesh para utilizar correctamente la terminología a la hora de realizar la búsqueda bibliográfica. La búsqueda no tuvo limitación en cuanto a criterio temporal ni de idiomas, no hay criterios de exclusión. Se usaron como palabras clave "Polyphenols", "Nutrigenomics", "Nutritional genomics", "Health", "Microbiota", "Cardiovascular diseases", "Diabetes", "Obesity", "Neoplasms", y como operadores booleanos "AND".

Se incluyeron todos los artículos de revisión, ensayos clínicos, estudios analíticos y descriptivos cuyo eje de investigación sea cómo la dieta/ingesta de polifenoles puede modificar la expresión y/o transcripción del ADN, la producción de proteínas y/o metabolitos, y la homeostasis de la microbiota, y cómo esto puede derivar en un impacto concerniente a las enfermedades no transmisibles, abarcando salud cardiovascular y sus factores de riesgo, salud mental y/o cáncer.

## Resultados

### **Diabetes Mellitus**

La DM pertenece al grupo de las enfermedades crónicas no transmisibles, esta patología genera un estado de hiperglucemia que puede estar asociado con la incapacidad de producir insulina y /o secretarla o también relacionada al estado de resistencia a la insulina de los tejidos (16). Se ha demostrado que la alimentación de alto contenido calórico y el estilo de vida sedentario están relacionados con el desarrollo de DM, lo cual conlleva un problema de salud pública debido a su alta prevalencia. Por este motivo es que se ha estudiado cómo los cambios en el estilo de vida pueden ser favorables para reducir el riesgo de desarrollar estas enfermedades crónicas no transmisibles (17).

Dentro de las estrategias utilizadas para el control de la DM2, la inhibición de la  $\alpha$ -glucosidasa intestinal ha sido eficiente ya que genera un metabolismo más lento de los carbohidratos, retrasando la liberación de glucosa y mejorando la hiperglucemia postprandial (18). La acarbosa es utilizada actualmente como inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, sin embargo presenta efectos adversos gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, náuseas, por lo cual se intenta buscar compuestos naturales que sean más seguros y que generen menos efectos adversos (19).

En este contexto, un estudio realizado en 2020 buscó analizar la inhibición de la enzima  $\alpha$ -glucosidasa por los flavonoides del arándano chino (*Morella rubra* Sieb. et Zucc.), fruto rico en antocianinas y flavonoides. Se caracterizaron siete compuestos flavonoides por separado, revelando que la miricetina, la quercetina y el kaempferol eran las principales flavonoides del fruto. Dichos flavonoides demostraron ser las que poseían mayor poder de inhibición sobre la  $\alpha$ -glucosidasa, siendo la miricetina la que generaba mayor inhibición dado que posee un valor de índice de inhibición 50 (IC50)= 33.20  $\mu$ M más bajo que el resto. A su vez los IC50 de estos tres flavonoles fueron más bajos que el de la acarbosa, demostrando que podrían ser una alternativa natural a la prevención de DM2 (20).

Por otro lado, en un estudio publicado en 2017 se realizó un ensayo *in vivo* con grupos de ratones machos los cuales se les indujo el desarrollo de DM y se los alimentó con el polifenol antocianina Cianidina-3-O-glucósido (C3G). La C3G es un antioxidante que puede aliviar la inflamación y mejora el metabolismo de la glucosa, también inhibe la  $\alpha$ -glucosidasa, este compuesto se puede encontrar en la cáscara de frutos rojos. Dichas propiedades generan un beneficio en el control de la glucemia y por ello se decide estudiar como alternativa en la prevención del desarrollo de DM(21). Observaron que los niveles de glucemia posprandial de los ratones diabéticos alimentados con C3G fueron significativamente más bajos que los ratones control. Los niveles de glucosa en sangre aumentaron

post ingesta y luego disminuyeron en ratones diabéticos sin tratamiento con C3G. Pero al agregarse C3G al alimento, el aumento de la glucemia postprandial se redujo significativamente (22).

En relación a la ingesta de C3G como molécula antioxidante, se realizó un ensayo en ratones macho al que se les incluyó en la dieta arándanos chinos con altos niveles de C3G, en el cual se analizó el efecto protector sobre las células beta pancreáticas y su relación con la hipoglucemia. Evidenciaron que los ratones que recibieron C3G redujeron su glucemia y aumentaron su tolerancia a la glucosa significativamente, demostrando su efecto hipoglicemiante (23). Para determinar la capacidad antioxidante de C3G se realizó un ensayo de capacidad de eliminación de radicales peroxilo (PSC), el cual demostró que la C3G contenía la mayor capacidad antioxidante que el resto de los componentes de los arándanos (23). Posteriormente se estudió si C3G podría proteger contra el daño de la línea celular de insulinoma de rata (INS-1). Para esto, se añadió  $H_2O_2$  al cultivo celular para crear un medio de estrés oxidativo, donde las células sin C3G resultaron en muerte, mientras que las que habían sido pre incubadas con C3G tuvieron una sobrevivencia mayor aumentando la viabilidad celular ( $p < 0.05$ ) (23). En el mismo ensayo, se investigó la expresión del gen homeobox 1 del duodeno pancreático (PDX-1), el cual es un factor de transcripción para producir insulina. Para ello se trataron las células INS-1 con C3G, observándose que C3G aumentó la expresión del gen PDX-1 en las células INS-1. Por lo tanto se evidenció la alta capacidad antioxidante de C3G y al regular positivamente la expresión de PDX-1 se demuestra su efecto hipoglicemiante al aumentar la secreción de insulina, siendo beneficioso para el tratamiento de DM (23).

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, con un  $n=110$  participantes con DM2 realizado en el año 2022, se investigó la relación entre la regulación de la homeostasis de glucosa, la inflamación y el estrés oxidativo con el consumo de resveratrol. El resveratrol es un polifenol no flavonoide que se puede encontrar en uva, cacao, arándano, maní (24). En este estudio los pacientes recibieron 200 mg de resveratrol por 24 semanas, donde se midió la glucemia, HbA1c, insulina, perfil lipídico y factores proinflamatorios factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF-\alpha$ ), interleuquina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR). Se observó que el tratamiento con resveratrol indujo una reducción significativa de glucosa en sangre, la HbA1c disminuyó en un 6,31%, la insulina en ayunas un 9,96%, mejorando el control glucémico. Se pudo demostrar su eficacia como antiinflamatorio y antioxidante al disminuir el  $TNF-\alpha$  un 13,67% e IL-6 un 13,27% y la PCR con un  $p < 0.05$  (25). El perfil lipídico disminuyó en un 1,31%, sobre todo a nivel de los triglicéridos y LDL, aunque no fue significativo. Demostrando su mayor beneficio en mejorar los valores de glucemia tanto en ayunas como en los de Hb1Ac en pacientes con DM (25).

## Cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) presentan una gran prevalencia a nivel mundial, siendo la principal causa de muerte en las Américas (26). Los polifenoles del té verde se han estudiado ampliamente como agentes quimiopreventivos de enfermedades cardiovasculares. Para poder evaluar el efecto del consumo de té verde, se realizó un estudio de cohorte prospectivo con cuestionarios sobre consumo de té verde. Se realizó seguimiento durante 11 años analizando la mortalidad total y 7 años para enfermedades específicas a 40530 adultos japoneses de 40 a 79 años sin antecedentes de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria o cáncer al inicio del estudio. Se observó beneficios relacionados al consumo de té verde, en los primeros 11 años el grupo que consumió 5 tazas de té verde al día en comparación a los que consumieron 1 taza de té verde al día, el riesgo de mortalidad por todas las causas y por ECV disminuyó en un 16 %. En los 7 años siguientes con los mismos criterios de comparación, la disminución de la mortalidad disminuyó un 26%. Si bien la mortalidad por cáncer vinculada con el consumo de té verde se vio disminuida, dicha disminución no fue significativa como el caso de las ECV y mortalidad global, por lo que no se le pudo atribuir dicha disminución al consumo de té verde(27).

Un ejemplo de los beneficios cardiovasculares del consumo de polifenoles en relación al infarto de miocardio, fue el estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo en Estados Unidos donde se realizó el seguimiento de 93600 mujeres de 25 a 42 años de edad a través de cuestionarios cada 4 años durante 18 años. El objetivo del estudio consistió en evaluar la relación entre antocianinas y otros flavonoides con el riesgo de infarto de miocardio en mujeres sanas. Se demostró que una mayor ingesta de antocianinas se asoció con una reducción del 32% del riesgo de sufrir infarto de miocardio y esta relación era independiente de otros factores dietéticos y no dietéticos de ECV (28).

A continuación, en el siguiente estudio sobre el efecto de los polifenoles sobre obesidad, lipólisis y parámetros asociados a enfermedad cardiovascular, se estudió los efectos de la galato epigallocatequina (EGCG) en humanos. La EGCG es una catequina de la familia de los flavonoides, que se encuentra en el aceite de oliva y té verde, entre otras. En este ensayo clínico doble ciego, se reclutaron sujetos tailandeses obesos mayores de 18 años, (n = 30) los cuales fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos, uno se suplementó con EGCG y el otro grupo fue suplementado con placebo durante 8 semanas. Se obtuvieron los siguientes resultados más relevantes: se demostró que la EGCG en dosis de 150 mg dos veces al día o 300 mg por día a las 8 semanas no contribuyó a la disminución del peso corporal, el IMC, la masa grasa corporal total, la circunferencia de la cintura y la cadera. Tampoco hubo diferencias en la glicemia, insulina, colesterol total, colesterol HDL y colesterol del grupo suplementado con EGCG. Sin embargo, hubo una disminución de los triglicéridos plasmáticos en los sujetos que consumieron EGCG. En cuanto a los efectos del EGCG

sobre los niveles séricos de la hormona leptina, adiponectina y la proteína kisspeptina se observó únicamente una disminución en los niveles séricos de esta última en el grupo tratado con EGCG. A destacar también que por la suplementación de EGCG disminuyó la presión arterial sistólica con respecto al valor inicial.

Podríamos decir entonces que el EGCG tuvo un efecto importante en el control de los triglicéridos y la presión arterial, en los sujetos estudiados(29).

Los flavonoides están atrayendo la atención debido a sus efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovascular, particularmente los cítricos presentes en el jugo de naranja con contenido natural de hesperidina (DO)(30)

Se ha visto una asociación beneficiosa entre el consumo de cítricos/flavanona y la enfermedad cerebrovascular y la disminución de la mortalidad cardiovascular en estudios de cohorte(31,32). En modelos animales utilizando ratas se han informado efectos antihipertensivos, antitrombóticos, antiinflamatorios, antilipémicos, vasodilatadores y antioxidantes de la hesperidina (31), citroflavonoide presente en frutos cítricos sobre todo en la cáscara de naranja y limón (33). Recientemente, se ha demostrado que la hesperidina reduce el área de la placa aterosclerótica y la formación de células espumosas de macrófagos en ratones con deficiencia del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL).(34)

Se estudió el efecto del consumo crónico de hesperidina en pacientes con diabetes tipo 2, donde el consumo crónico de hesperidina redujo la presión arterial en estos pacientes, aunque no se observó ningún efecto hipotensor en personas sanas o con sobrepeso (35). En individuos con riesgo moderado de enfermedad cardiovascular (ECV), no se observaron cambios en la PA u otros biomarcadores de riesgo cardiovascular después de una dosis única de jugo de naranja o un suplemento de hesperidina a las 5 h después de la ingesta (36).

Se estudió el efecto de la hesperidina y jugo de naranja enriquecido en personas pre-hipertensas en un ensayo clínico realizado entre 2016 y junio de 2017. A 159 (53 mujeres y 106 hombres) personas pre hipertensas, se les suministro un jugo de naranja que contenía 690 mg/l de hesperidina (DO), y un jugo de naranja enriquecido con hesperidina (EOJ) que contenía 1200 mg/l de hesperidina (37). Se observó que la presión arterial sistólica (PAS) disminuyó de manera dosis-dependiente con el contenido de hesperidina de la bebida administrada (37).

El promedio de todas las disminuciones a lo largo del estudio fue de -6,35 y -7,36 mmHg para las intervenciones con DO y EOJ, respectivamente. Las disminuciones de la PAS con terapias médicas oscilan entre 5 y 15 mmHg, por lo que las intervenciones con estos flavonoides están en el mismo rango que la de las terapias. La presión arterial diastólica disminuyó de manera similar después de

todas las intervenciones y en todas las semanas. La presión de pulso disminuyó de manera dependiente de la dosis con el contenido de hesperidina de la bebida administrada (37)

En ese mismo ensayo clínico se realizó un análisis transcriptómico de los sujetos que consumieron hesperidina y se identificaron cuatro genes relacionados con la hipertensión: Pentraxina-3 (PTX3); proteína involucrada en el inflamasoma (NLRP3 ); receptor 1 del neuropéptido S (NPSR1); y nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT), que se expresaron diferencialmente después de 12 semanas de tratamiento (37). La expresión de los genes PTX3 y NAMPT disminuyeron significativamente en células mononucleares de sangre periférica (PMBC) después de la intervención con EOJ versus el tratamiento de control.

Los niveles séricos de PTX3, un marcador de activación de la inflamación, están elevados en pacientes hipertensos y estudios experimentales informaron un papel directo de PTX3 en la función vascular y la homeostasis de la PA (38). NAMPT, también llamada visfatina, es secretada por la grasa visceral y es un estimulador de citoquinas proinflamatorias. NAMPT está elevado no sólo en pacientes hipertensos sino también en pacientes prehipertensos , lo que lleva a la propuesta de que NAMPT es un marcador de daño en el estado prehipertensivo (39) Así, en este estudio, la disminución de los marcadores bioquímicos y transcriptómicos podría explicar las disminuciones de la PA y la presión de pulso PP después de la ingesta de bebidas ricas en hesperidina. La disminución en la PAS y PP en la semana 12 estuvieron directamente relacionadas con la disminución en la expresión del gen PTX3. La disminución de PP en la semana 12 estuvo directamente relacionada con la de la expresión de NAMPT.(37)

Los cambios en la expresión del gen NLRP3 se relacionaron inversamente con los de PP en la semana 12. Para concluir se obtuvo que PAS y la PP disminuyeron de forma dosis-dependiente con el contenido de hesperidina de la bebida administrada durante las 12 semanas del estudio. Esto sugiere que el consumo sostenido de hesperidina optimiza los efectos reductores agudos de la PA. Los mecanismos por los cuales la hesperidina podría contribuir al control de la PA y la PP se asocian con mejoras en la función endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación.(37)

En resumen, estos resultados muestran que la ingesta de hesperidina en jugo de naranja disminuye la PAS y la PP después del consumo sostenido de manera dosis dependiente con el contenido de hesperidina de la bebida administrada.

Otro polifenol de gran relevancia para la salud humana es el resveratrol (RES) que es una fitoalexina natural, se encuentra principalmente en cereales, frutas, verduras, legumbres secas y bebidas de origen vegetal, incluidos té, café y vino. El RES posee propiedades biológicas y farmacológicas versátiles, como efectos antiobesidad, antidiabetes, anticancerígenos, antiinflamatorios, antioxidantes y protectores cardiovasculares (9).

En este estudio los pacientes recibieron 200 mg de resveratrol por 24 semanas, donde se midió la glucemia, HbA1c, insulina, perfil lipídico y factores proinflamatorios factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR). Se observó que el tratamiento con resveratrol indujo una reducción significativa de glucosa en sangre, la HbA1c disminuyó en un 6,31%, la insulina en ayunas un 9,96%, mejorando el control glucémico. Se pudo demostrar su eficacia como antiinflamatorio y antioxidante al disminuir el TNF- $\alpha$  un 13,67% e IL-6 un 13,27% y la PCR con un  $p < 0.05$  (25). El perfil lipídico disminuyó en un 1,31%, sobre todo a nivel de los triglicéridos y LDL, aunque no fue significativo. Demostrando su mayor beneficio en mejorar los valores de glucemia tanto en ayunas como en los de Hb1Ac en pacientes con DM.(25)

El gran beneficio que presentan los polifenoles relacionados a la esfera cardiovascular, están dados por la disminución en los factores de riesgos de la misma, como son la hipertensión arterial, la dislipemia y la Diabetes Mellitus, entre otros. Por ejemplo, la disminución de la expresión de genes presentes en la hipertensión arterial llevó a una disminución de la presión arterial sistólica y la presión arterial de pulso. La ingesta de antocianinas presenta una relación inversa con el riesgo de sufrir un Infarto de Miocardio. El efecto sobre la lipoproteínas de alta densidad no es concluyente, ya que hay estudios que muestran una mejoría en los niveles como es el caso de un ensayo realizado en ratones, donde se observó que mejoraba el perfil de lipoproteínas, con un aumento en los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y una disminución en los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) las cuales son precursoras de placas de ateroma (28)(33). En contraposición hay estudio realizado en humanos donde no se encontró cambio significativo respecto al perfil lipídico (30).

## **Cáncer**

El cáncer es una enfermedad neoplásica con transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada (40). Ha aumentado su incidencia y prevalencia en los últimos años debido a las modificaciones en el estilo de vida, alimentación ultra-procesada, sedentarismo, y hábitos tóxicos. El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo; en 2018 ocasionó 9,6 millones de defunciones (41).

Se ha estudiado el efecto de los polifenoles asociado al cáncer en diversos estudios. Uno de los polifenoles que ha mostrado efectos en el cáncer es la epigallocatequina-3-galato (EGCG), la cual es una molécula que se encuentra presente en grandes cantidades (50% del total de polifenoles) en el

té verde. Desde el punto de vista estructural, la EGCG es un polifenol del grupo de los flavonoides. Su consumo se ha asociado a potenciales efectos terapéuticos en cáncer, enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y neurológicas. Sus efectos beneficiosos se han atribuido principalmente a sus potentes efectos antioxidantes y captadores de radicales libres, además de su interacción con un amplio rango de vías de señalización celular <https://produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/29098>.(42)

Múltiples estudios han demostrado que la (EGCG) tiene actividad anticancerígena, antiinflamatoria, antitumoral en varios cánceres (43). Esta función quimiopreventiva es posible que se lleve a cabo a través de múltiples mecanismos diferentes. Uno de estos mecanismos incluye la inhibición de la transcriptasa inversa de la telomerasa humana (hTERT), este mecanismo ha recibido gran atención en la prevención del cáncer debido a su alta expresión en las células cancerosas y su muy baja expresión en las células somáticas normales (44). Además, ha habido un interés creciente en la regulación epigenética por EGCG en la quimiopreención debido a sus actividades de inhibición de las ADN metiltransferasas (DNMT) y las histonas (45) acetiltransferasas. Se ha demostrado que la actividad de inhibición de DNMT de EGCG conduce a la hipometilación global y local de varios promotores de genes, llevando a la re-activación de genes silenciados por metilación (46).

La metilación del ADN de la región promotora de un gen es un factor importante en su capacidad para unirse a diferentes factores de transcripción. hTERT es un objetivo prometedor para la prevención del cáncer y está regulado por varias modificaciones epigenéticas, incluida la acetilación y metilación de histonas en los sitios promotores (47)

Se evaluó la modulación que ejerce la EGCG en la regulación epigenética de hTERT, la expresión y las alteraciones de su promotor asociadas con la inducción de la apoptosis y la inhibición de las proliferaciones celulares en células de cáncer de mama humano tanto receptor estrogénico (+) como (-). Además, también se usó un profármaco de EGCG (pro-EGCG o pEGCG y octaacetato de EGCG) para mejorar la biodisponibilidad y la estabilidad de EGCG administrado en las células (45).

Las líneas celulares utilizadas fueron: células MCF-7 [ER (+)] y MDA-MB-231 [ER (-)] de cáncer de mama, así como las células MCF10A de control normal, se cultivaron en monocapa en presencia de diferentes concentraciones de EGCG (45).

Se observó una inhibición del crecimiento celular dependiente de la dosis y el tiempo con el tratamiento con EGCG y pEGCG tanto en células MCF-7 como MDA-MB-231. Estos resultados indican que 40  $\mu\text{mol/L}$  de EGCG y 20  $\mu\text{mol/L}$  de pEGCG inhibe selectivamente las células de cáncer de mama Resultado interesante *in vitro* en líneas celulares, faltaría demostrar su eficacia *in vivo* (45).

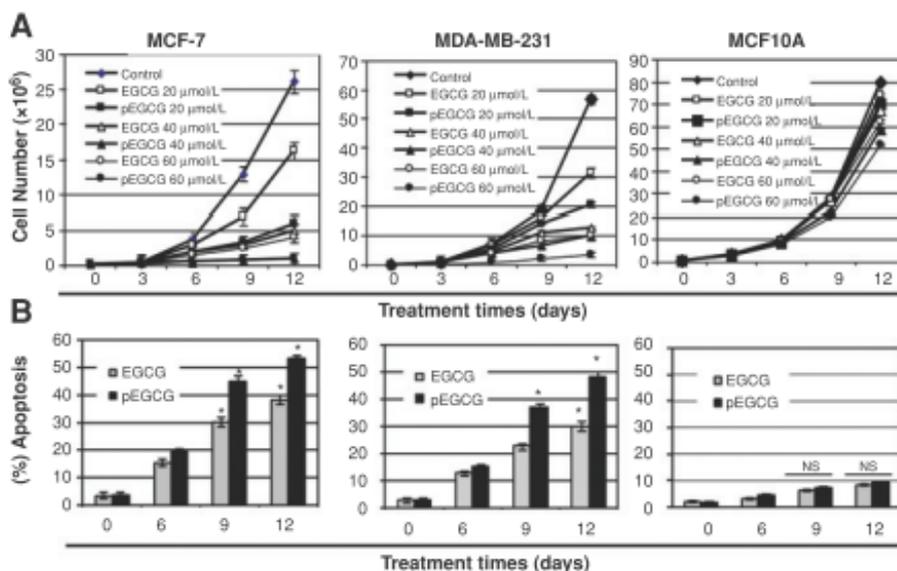


Figura 4: EGCG y pEGCG inhiben la proliferación de células de cáncer de mama pero tienen efectos insignificantes sobre las células de control MCF10A (48).

EGCG y pEGCG inhiben la expresión de hTERT en células de cáncer de mama.

Esto es consistente con hallazgos previos de que la inhibición de hTERT por compuestos quimiopreventivos en células cancerosas, pero no en células normales es uno de los factores contribuyentes importantes en la quimioprevención del cáncer (49).

El efecto antiproliferativo y antiapoptótico de los polifenoles también fue demostrado en líneas celulares de carcinoma colorrectal humano (HCT116), hay diversos trabajos donde se han realizado estudios experimentales en cultivos celulares. En un estudio (50) se observó que en presencia de delphinidina, una antocianina encontrada en frutas pigmentadas como granada, bayas y uvas oscuras y verduras como zanahoria, batata púrpura, repollo colorado y cebolla colorada, hubo un aumento significativo de la apoptosis y disminución de proliferación de células HCT116. El estudio consistió en cultivar células HCT116 y exponerlas durante 48 horas en presencia de Delphinidina. La apoptosis representa una vía de suicidio celular programado elegida para la eliminación de células dañadas, proceso que está alterado en células cancerosas. Comprender el mecanismo de la delphinidina para aumentar la apoptosis de células HCT116 puede implicar futuros blancos terapéuticos contra el cáncer colorrectal. De igual importancia es el mecanismo para disminuir la proliferación ya que esto implicaría frenar el crecimiento tumoral.

Se analizó el efecto de la flavona, un flavonoide que se encuentra en la uva o la miel, sobre células HT-29, células de adenocarcinoma de colon humano (51). Las células HT-29 se incubaron con flavonoides durante 72 hs. En presencia de Flavona, la proliferación de HT-29 se vio disminuida y la apoptosis aumentada. En simultáneo se compararon los resultados de exponer los cultivos a Camptotecina que es un fármaco citotóxico que posee propiedades antiproliferativas sobre varios tipos de tumores malignos, frente a Flavona. Los resultados mostraron que la camptotecina tiene un efecto máximo en concentraciones de 50  $\mu\text{M}$ , de igual manera a dicha concentración ejerce efectos citotóxicos, presentando un rango terapéutico muy estrecho. Los resultados de Flavona muestran un efecto máximo a concentraciones de 100  $\mu\text{M}$ , y ejerciendo efectos citotóxicos en concentraciones  $\geq 250$   $\mu\text{M}$  por lo que esto implicaría una ventaja de las Flavonas frente a Camptotecina. En cuanto a la evidencia del efecto antitumoral *in vivo* hay diversos estudios como por ejemplo un estudio de cohorte prospectivo donde se analizó la relación de ingesta total de flavonoides y algunas subclases de flavonoides como flavonols, flavan-3-ols, flavones, antocianinas e isoflavones, con mortalidad por enfermedades cardiovasculares y mortalidad relacionada con el cáncer (52). Este estudio se realizó con 56.048 participantes sanos de Dinamarca de entre 52 a 60 años, e investigó la relación entre flavonoides y enfermedad cardiovascular y cáncer, a través de cuestionario validado de 192 ítems de frecuencia alimentaria. Se observó una disminución en la mortalidad por causas ECV y por cáncer relacionada con la ingesta total de flavonoides y subclases de flavonoides.

Se realizaron varios estudios que buscaban vincular la ingesta de Flavonoides y sus subclases, con el riesgo de cáncer de mama. A partir de estos, se realizó un metaanálisis donde se consideraron los estudios más relevantes que fuesen con diseño de cohorte o de casos y controles prospectivos publicados antes del 1 de julio de 2012. En total fueron doce estudios, con 9.513 casos y 181.906 controles, seis de los cuales fueron estudios prospectivos de cohortes y seis fueron estudios de casos y controles. Se investigó la asociación de riesgo de cáncer de mama, con la ingesta de cada subtipo de flavonoide por separado para posteriormente comparar dicha relación entre cada subtipo.

Así mismo se compararon los riesgos relativos de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas y premenopáusicas dependiendo del consumo de subtipos de flavonoides.

Se observó que el consumo de flavonoles, flavonas y flavan-3-ols se asociaba a un menor riesgo de sufrir cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas que en mujeres premenopáusicas.

La conclusión sugiere que el riesgo de sufrir cáncer de mama, se ve disminuido con el consumo de flavonoles y flavonas. Así mismo el estado menopáusico puede contribuir a la asociación entre los flavonoides y el riesgo de cáncer de mama(53)

## Obesidad

La obesidad es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la acumulación excesiva de grasa que puede ocasionar daños en la salud (54) La OMS estima que el 40% de la población mundial adulta y hasta 340 millones de niños presentan obesidad. El exceso de tejido adiposo implica un gran factor de riesgo para diversas patologías graves, tales como problemas cardiovasculares, diabetes y cáncer, lo cual le otorga gran relevancia como objetivo terapéutico, con el fin de prevenir el desarrollo de dichas patologías.

Los diferentes estudios que relacionan polifenoles con obesidad muestran una línea común de efectos que previenen el desarrollo de obesidad. Estos se basan fundamentalmente en el aumento del metabolismo oxidativo y en la reducción de la síntesis de lípidos, esto se pudo observar en un estudio que buscaba prevenir la lipotoxicidad a través de los compuestos presentes en la proteína de soja, entre ellos estaban el resveratrol y la genisteína, esta última es un fitoestrógeno perteneciente al grupo de isoflavonas y su principal fuente de origen es la soja y sus alimentos derivados (55). Ambos polifenoles mostraron un efecto estimulante de quinasas de AMP, las cuales aumentan el metabolismo oxidativo de ácidos grasos, esto posteriormente se traducía en menores concentraciones de lípidos en los adipocitos (56).

Este mismo efecto se observó en un estudio *in vitro* que se basó en el uso de resveratrol como suplemento en una línea celular de pre-adipocitos y la posterior evaluación de los cambios que se producen al madurar las células. En este estudio, el resveratrol demostró la capacidad de disminuir la carga lipídica de los adipocitos a través de la modificación de la expresión en genes relacionados a la obesidad: al analizar el perfil de expresión de los adipocitos maduros, se observó un aumento de la expresión de sirtuina 1 (SIRT1) e inhibición de los factores de transcripción PPAR. SIRT1 tiene la capacidad de desacetilar diferentes genes, entre ellos el coactivador 1-alfa de PPAR, el cual aumenta la expresión del factor nuclear respiratorio (NRF), un factor que regula la expresión de genes mitocondriales. El aumento de NRF conlleva el aumento de enzimas mitocondriales con el fin de aumentar la oxidación de ácidos grasos, evitando su acumulación en los adipocitos (57).

En otro estudio, se analizaron diferentes extractos de polifenoles para prevenir la obesidad a través de su suplemento en la dieta de ratones durante 8 semanas, siendo los polifenoles de extracto de manzana los que mostraron resultados significativos. Uno de estos fue la menor acumulación de lípidos a través del aumento en la expresión del coactivador 1-alfa de PPAR, al igual que en el estudio antes mencionado (58).

En los tres estudios también se observó que los polifenoles tienen la capacidad de inducir una transformación de células adiposas blancas hacia tejido adiposo pardo, en el caso de la genisteína y el resveratrol se da por una estimulación en la expresión de termogenina, mientras que los

polifenoles extraídos de manzana lo logran mediante la modulación de la expresión de PPAR(56)(57)(58).

La genisteína mostró, además, una modificación selectiva de la microbiota. Este cambio conllevaba menores niveles de LPS circulante, lo cual prevenía la endotoxemia metabólica, un estado que involucra la acumulación de lípidos en el hígado a consecuencia del estado inflamatorio de base y perpetuando el mismo; este efecto es beneficioso para disminuir la lipotoxicidad (56).

## **Conclusiones**

En esta revisión resaltamos los resultados más relevantes relacionados con los polifenoles en el contexto de enfermedades no transmisibles. Los principales resultados considerados para el trabajo, se encuentran en la Tabla 1 del anexo 1.

En relación a lo mencionado en la introducción, las ENTs son un grupo de enfermedades emergentes que tienen gran importancia ya que la OMS estima que un 74% de las muertes a nivel mundial equivalen a las ENTs, dentro de las mismas, las que presentan mayor prevalencia en orden decreciente son las enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias y diabetes.

La evidencia recabada en este trabajo, apoya los beneficios relacionados al consumo de polifenoles en contexto de ENTs. El gran beneficio que presentan los polifenoles relacionados a la esfera cardiovascular, están dados por la disminución en los factores de riesgos de la misma, como son la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes mellitus, entre otros. Por ejemplo, la disminución de la expresión de genes inducidos en la hipertensión arterial llevó a una disminución de la presión arterial sistólica y la presión arterial de pulso. La ingesta de antocianinas presenta una relación inversa con el riesgo de sufrir un infarto de miocardio. En algunos estudios se observó que mejoraba el perfil de lipoproteínas, con un aumento en los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y una disminución en los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) las cuales son precursoras de placas de ateroma. En contraposición hay estudios en los cuales no se encontró cambio significativo respecto al perfil lipídico.

Así mismo se observó que el consumo de polifenoles genera el aumento del metabolismo de los carbohidratos, disminuyen la resistencia a la insulina, los valores de glucemia posprandial como los valores de HbA1c, y protege el daño contra las células betas del páncreas.

En relación a los beneficios contra el cáncer, se observó en cultivos celulares que en presencia de polifenoles aumenta la apoptosis y disminución de proliferación de la línea celular de carcinoma colorrectal humano HCT116 como de células de adenocarcinoma de colon humano células HT-29.

Así mismo cultivos de células de cáncer de mama MCF-7 receptor estrogénico positivo y MDA-MB-231 receptor estrogénico negativo en presencia de EGCG aumentó la apoptosis y disminuyó la proliferación de las mismas. Las concentraciones utilizadas en muchos experimentos de cultivo celular son frecuentemente más altas que las que se pueden alcanzar fisiológicamente mediante la ingesta dietética pero estas podrían ser futuros y posibles productos terapéuticos.

Por otro lado el riesgo de sufrir cáncer de mama, se vio disminuido con el consumo de flavonoles y flavonas. El estado menopáusico podría también contribuir a la asociación entre los flavonoides y el riesgo de cáncer de mama.

Entre los beneficios que se encontraron en relación a la obesidad podemos destacar que los polifenoles logran la modulación del metabolismo lipídico y la adipogénesis, modificación de la absorción intestinal de nutrientes, la inducción de termogénesis que conlleva mejor consumo energético por parte de adipocitos y regular el perfil de la microbiota intestinal hacia un perfil de menor inflamación.

La falta de homogeneidad en cuanto a la metodología de los estudios conlleva una gran diferencia de efectos que se da en base al tiempo de consumo y las concentraciones que se usaron. Hay estudios que se dieron en líneas celulares donde las dosis superan el rango fisiológico en humanos.

Queda pendiente el uso de estudios genómicos como herramienta en futuros estudios, dado que muchos de los resultados vienen de estudios con resultados clínicos, y los mecanismos moleculares que producen dichos resultados se mantienen como una interrogante.

Si bien los ensayos y resultados son muy variables, los polifenoles abren un gran abanico de puertas a posibles tratamientos y blancos terapéuticos relacionados a diversas enfermedades con gran prevalencia a nivel mundial como lo son las ENTs.

## Anexos

**Anexo 1 - Tabla: Resumen de los efectos de polifenoles en las enfermedades no transmisibles.**

<b>Polifenol</b>	<b>Alimentos donde se encuentra</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Efecto encontrado</b>	<b>Referencia</b>
<b>Antocianina</b>	Frutas rojas, bayas y uvas rojas, cereales	<i>In vivo (Mujeres sanas)</i>	Reducción de riesgo de infarto de miocardio. Estabilizar placa de ateroma	28
<b>Cianidina-3-O-glucósido</b>	Cáscara de frutos rojos	<i>In vivo (Ratones)</i>	Reducción de la glicemia pre y posprandial.	22
		<i>In vitro (línea celular de insulinoma de rata INS-1)</i>	Antioxidante, hipoglicemiante. Aumenta la expresión de genes productores de insulina.	23
<b>Delfinidina</b>	Granada, bayas y uvas, zanahoria, batata púrpura, repollo colorado y cebolla colorada	<i>In vitro (cultivo de células de carcinoma colorrectal humano)</i>	Inhibición de la proliferación y aumento de apoptosis de HCT116	50
<b>Epigallocatequina-3-galato</b>	Té verde, aceite de oliva	<i>In vivo (hombres tailandeses)</i>	Reducción presión arterial sistólica, disminución de triglicéridos.	29
		<i>In vitro (Línea celular de cáncer de mama)</i>	Inhibe de manera dependiente de la dosis y el tiempo, el crecimiento de células de cáncer de mama humano.	45
<b>Flavona</b>	Uvas, miel	<i>In vitro (cultivo de células de adenocarcinoma de colon)</i>	Inhibición de la proliferación y aumento de apoptosis de HT-29	51

<b>Flavonoides</b>	Frutas, verduras, semillas y flores, cerveza, vino, té verde, té negro y soja	<i>In vivo (hombres daneses)</i>	Reducción en la mortalidad por causas ECV y por Cáncer	52
		<i>In vivo (mujeres pre y post menopausia)</i>	Reducción del riesgo de sufrir cáncer de mama	53
<b>Genisteína</b>	Soja	<i>In vitro (Ratones)</i>	Reducción de síntesis lipídica, concentración de lípidos en adipocitos, etc	55
<b>Hesperidina</b>	Frutos cítricos	<i>In vivo (pacientes pre-hipertensos )</i>	Disminución de la presión arterial sistólica y presión de pulso. Disminución en la expresión de genes relacionados con la presión arterial	37
<b>Kaempferol</b>	Arándano chino	<i>In vitro (Ensayo enzimático)</i>	Inhiben la $\alpha$ -glucosidasa, siendo hipoglicemiantes.	20
<b>Miricetina</b>				
<b>Quercetina</b>				
<b>Resveratrol</b>	Uva, cacao, arándano, maní	<i>ECA (Pacientes diabéticos)</i>	Disminuye la HbA1c y el perfil lipídico	25
		<i>In vivo (Pacientes con diabetes tipo 2)</i>	Efectos hipoglucemiantes, antiinflamatorios, y antioxidantes	25
		<i>In vivo (Ratones)</i>	Aumenta la oxidación de ácidos grasos y favorece la absorción intestinal de glucosa	55
		<i>In vitro (Línea celular de pre-adipocitos)</i>	Reducción de síntesis lipídica, concentración de lípidos en adipocitos	56

<b>Polifenoles varios extracto manzana</b>	Manzana	<i>In vivo (ratones Wistar)</i>	Disminución de ganancia ponderal y adipocitaria; efectos protectores ante hiperglucemia, hiperleptinemia y resistencia a la insulina; modulación de expresión génica de genes relacionados a obesidad; aumento de metabolismo lipídico	58
<b>Floridzina</b>				

## **Agradecimientos**

Este trabajo es la culminación de un semestre de trabajo, pero lleva detrás el peso de 6 años de carrera al ser la última evaluación previo al ciclo de internado rotatorio. En una carrera tan larga y con experiencias tan diversas, en el camino se puede generar cierto individualismo, por lo que terminar con un trabajo grupal aporta el toque de compañerismo que hace falta. En relación a esto, un valor importante es la gratitud: no perder de vista el valor que pueden tener todas las interacciones que generamos a lo largo de la carrera, por eso nos queríamos tomar un breve momento para agradecerle a la carrera, a Silvina Bartesaghi y a la coordinación de Metodología Científica por la oportunidad de hacernos parte de actividades de investigación, a los docentes que nos han dejado un impacto positivo y nos han motivado a querer seguir y a mejorar; a los compañeros que nos acompañan a diario y a los que nos hemos separado en el camino, en quienes podemos apoyarnos y que, a veces, son los que nos salvan; a nuestras familias, con su amor incondicional, alentandonos hasta el final.

Gracias a nuestras tutoras por guiarnos y haber estado muy presentes durante todo el trabajo, y gracias a este equipo que siempre intento hacerlo lo mejor posible.

Ojalá estas palabras lleguen a otros estudiantes y puedan servir de inspiración: llegamos al final, un último tirón y vamos a ser doctores, no se rindan.

## **Referencias bibliográficas**

1. Herrero Jaén S. Formalización del concepto de salud a través de la lógica: impacto del lenguaje formal en las ciencias de la salud. Energy [Internet]. 2016 [cited 2023 Nov 8];10(2):0–0. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1988-348X2016000200006&script=sci\\_arttext&lng=en](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1988-348X2016000200006&script=sci_arttext&lng=en)
2. Elcy Yaned Astudillo Muñoz Diana María Muñoz Pérez. EFECTOS DE LOS POLIFENOLES EN LA SALUD HUMANA. Revisión. Universidad libre Colombia. May 2023. Available from: <https://repository.unilibre.edu.co/bitstream/handle/10901/25143/2023.%20EFECTOS%20DE%20POLIFENOLES%20EN%20LA%20SALUD%20HUMANA.pdf?sequence=1>
3. Oostrom E, Mulder K, Verheul M, et al. A healthier daily diet is associated with greater immune fitness. PharmaNutrition [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Nov 14];21:100306. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phanu.2022.100306>
4. Elcy Yaned Astudillo Muñoz Diana María Muñoz Pérez. EFECTOS DE LOS POLIFENOLES EN LA SALUD HUMANA. Revisión. Universidad libre Colombia. May 2023. Available from: <https://repository.unilibre.edu.co/bitstream/handle/10901/25143/2023.%20EFECTOS%20DE%20POLIFENOLES%20EN%20LA%20SALUD%20HUMANA.pdf?sequence=1>
5. OPS. [Internet]. World Health Organization. 2020. Dieta saludable. [cited 2023 Nov 13] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
6. Inclusive Responsibility | Promoting the new book Rethinking Food and Agriculture [Internet]. Inclusive Responsibility; 2020 [cited 2023 Oct 13]. Chapter 15: Healthy diets as a guide to responsible food systems by Shireen Kassam, David Jenkins, Doug Bristor and Zahra Kassam. Available from: <https://inclusiveresponsibility.earth/book/chapter-15>
7. Zhou Y, Zheng J, Li Y, Xu DP, Li S, Chen YM, et al. Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Cancer. Nutrients [Internet]. 2016 Aug 22 [cited 2023 Oct 13];8(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27556486/>
8. Elcy Yaned Astudillo Muñoz Diana María Muñoz Pérez. EFECTOS DE LOS POLIFENOLES EN LA SALUD HUMANA. Revisión. Universidad libre Colombia. May 2023. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://repository.unilibre.edu.co/bitstream/handle/10901/25143/2023.%20EFECTOS%20DE%20POLIFENOLES%20EN%20LA%20SALUD%20HUMANA.pdf?sequence=1>
9. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. Nutr Hosp [Internet]. 2012 [cited 2023 Oct 13];27(1):76–89. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0212-16112012000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112012000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
10. Mendes ML, Dittmar G. Targeted proteomics on its way to discovery. Proteomics [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 May 26];22(15-16):2100330. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pmic.202100330>
11. Sales NM, Pelegrini PB, Goersch MC. Nutrigenomics: definitions and advances of this new science. J Nutr Metab [Internet]. 2014 [cited 2023 May 26];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795820/>

12. Simopoulos AP, Ordovas JM. Nutrigenetics and Nutrigenomics [Internet]. Karger Medical and Scientific Publishers; 2004. 337 p. Available from: [https://books.google.com/books/about/Nutrigenetics\\_and\\_Nutrigenomics.html?hl=&id=9-c1Snwe-lcC](https://books.google.com/books/about/Nutrigenetics_and_Nutrigenomics.html?hl=&id=9-c1Snwe-lcC)
13. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2012 [cited 2023 May 29];2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3417542/>
14. Icaza M.E. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2023 Nov 13];78(4):240–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
15. Kirk D, Catal C, Tekinerdogan B. Precision nutrition: A systematic literature review. *Comput Biol Med* [Internet]. 2021 Jun;133:104365. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104365>
16. González Sarmiento E, Hinojosa Mena-Bernal MC, Inglada Galiana L. Diabetes mellitus tipo 1 y 2: etiopatogenia, formas de comienzo, manifestaciones clínicas, historia natural. *Medicine* [Internet]. 2008 Oct 10 [cited 2023 Oct 2];10(17):1091–101. Available from: <https://www.medicineonline.es/es-diabetes-mellitus-tipo-1-2-articulo-13127300>
17. Hernández Ruiz de Eguilaz M, Batlle MA, Martínez de Morentin B, San-Cristóbal R, Pérez-Díez S, Navas-Carretero S, et al. Cambios alimentarios y de estilo de vida como estrategia en la prevención del síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2: hitos y perspectivas. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2016 [cited 2023 Nov 9];39(2):269–89. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1137-66272016000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272016000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
18. Abbas G, Al Harrasi A, Hussain H, Hamaed A, Supuran C. The management of diabetes mellitus-imperative role of natural products against dipeptidyl peptidase-4,  $\alpha$ -glucosidase and sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2). *Bioorg Chem* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Nov 9];86:305–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.02.009>
19. He K, Shi JC, Mao XM. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of diabetes in Chinese patients. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2014 Jun 30 [cited 2023 Nov 9];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25061309/>
20. Liu Y, Zhan L, Xu C, Jiang H, Zhu C, Sun L, et al.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors from Chinese bayberry (*Morella rubra* Sieb. et Zucc.) fruit: molecular docking and interaction mechanism of flavonols with different B-ring hydroxylations. *RSC Adv* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 11];10(49):29347–61. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/ra/d0ra05015f>
21. Bartel I, Koszarska M, Strzałkowska N, Tzvetkov NT, Wang D, Horbańczuk JO, et al. Cyanidin-3-O-glucoside as a Nutrigenomic Factor in Type 2 Diabetes and Its Prominent Impact on Health. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jun [cited 2023 Oct 11];24(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10253535/>
22. Choi K, Choi SI, Park MH, Han JS. Cyanidin-3-O-glucoside Ameliorates Postprandial Hyperglycemia in Diabetic Mice. *J Life Sci* [Internet]. 2017 [cited 2023 Nov 9];27(1):32–7. Available from: <http://koreascience.or.kr:80/article/JAKO201711656576875.pdf>

23. Sun CD, Zhang B, Zhang JK, Xu CJ, Wu YL, Li X, et al. Cyanidin-3-Glucoside-Rich Extract from Chinese Bayberry Fruit Protects Pancreatic  $\beta$  Cells and Ameliorates Hyperglycemia in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *J Med Food* [Internet]. 2012 Mar [cited 2023 Oct 11];15(3):288. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3282469/>
24. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, Crowell JA, Perloff M, Booth TD, et al. Repeat Dose Study of the Cancer Chemopreventive Agent Resveratrol in Healthy Volunteers: Safety, Pharmacokinetics, and Effect on the Insulin-like Growth Factor Axis. *Cancer Res* [Internet]. 2010 Nov 14 [cited 2023 Oct 12];70(22):9003–11. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/70/22/9003/2642803/9003.pdf>
25. Mahjabeen W, Ahmed D, Ahmed S. Role of resveratrol supplementation in regulation of glucose hemostasis, inflammation and oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2: A randomized, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Oct 12];66:102819. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102819>
26. OPS. [Internet]. World Health Organization. Enfermedades cardiovasculares. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-cardiovasculares>
27. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, et al. Green Tea Consumption and Mortality Due to Cardiovascular Disease, Cancer, and All Causes in Japan: The Ohsaki Study. *JAMA* [Internet]. 2006 Sep 13 [cited 2023 Oct 2];296(10):1255–65. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/203337/joc60123.pdf>
28. Cassidy A, Mukamal KJ, Liu L, Franz M, Heather Eliassen A, Rimm EB. High Anthocyanin Intake Is Associated With a Reduced Risk of Myocardial Infarction in Young and Middle-Aged Women. *Circulation* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2023 Oct 2]; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122408>
29. Chatree S, Sitticharoon C, Maikaew P, Pongwattanapakin K, Keadkraichaiwat I, Churintaraphan M, et al. Epigallocatechin gallate decreases plasma triglyceride, blood pressure, and serum kisspeptin in obese human subjects. *Exp Biol Med* [Internet]. 2021 Jan [cited 2023 Nov 13];246(2):163. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7871112/>
30. Li C, Schluesener H. Health-promoting effects of the citrus flavanone hesperidin. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2017 Feb 11 [cited 2023 Nov 13]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2014.906382>
31. Ohtsuki K, Abe A, Mitsuzuwi H, Kondo M, Uemura K, Iwasaki Y, et al. Effects of long-term administration of hesperidin and glucosyl hesperidin to spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol* [Internet]. 2002 Oct [cited 2023 Nov 6];48(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12656219/>
32. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2023 Nov 6];76(3):560–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/76.3.560>
33. Sun Y, Chen J, Shen L, Zhou J, Wang C. Anti-atherosclerotic effect of hesperidin in LDLr<sup>-/-</sup> mice and its possible mechanism. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2017 Nov 15 [cited 2023 Nov 13];815:109–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.09.010>
34. Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp* [Internet]. 2002 [cited 2023 Nov 14];271–8. Available from:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/midias/ibc-16750>

35. Rangel O, Aguilera C, Martin M, et al. Normal or High Polyphenol Concentration in Orange Juice Affects Antioxidant Activity, Blood Pressure, and Body Weight in Obese or Overweight Adults. *J Nutr* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Nov 13];145(8):1808–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.3945/jn.115.213660>
36. Randomized clinical trial on the efficacy of hesperidin 2S on validated cardiovascular biomarkers in healthy overweight individuals. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Nov 13];104(6):1523–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.116.136960>
37. Valls RM, Pedret A, Calderón-Pérez L, Llauradó E, Pla-Pagà L, Companys J, et al. Effects of hesperidin in orange juice on blood and pulse pressures in mildly hypertensive individuals: a randomized controlled trial (Citrus study). *Eur J Nutr* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 13];60(3):1277. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7987641/>
38. Carrizzo A, Lenzi P, Procaccini C, Damato A, Biagioni F, Ambrosio M, et al. Pentraxin 3 Induces Vascular Endothelial Dysfunction Through a P-selectin/Matrix Metalloproteinase-1 Pathway. *Circulation* [Internet]. 2015 Apr 28 [cited 2023 Nov 13]; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014822>
39. Gunes F, Akbal E, Cakir E, Akyurek O, Altunbas M, Ozbek M. Visfatin May Be a Novel Marker for Identifying Stages of Essential Hypertension in Advanced Age Patients. *Intern Med* [Internet]. 2012 [cited 2023 Nov 13];51(6):553–7. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/51/6/51\\_6\\_553/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/51/6/51_6_553/_pdf)
40. RAE. «Diccionario esencial de la lengua española». [cited 2023 Nov 13]. cáncer. Available from: <https://www.rae.es/drae2001/cáncer>
41. OPS. [Internet]. World Health Organization. Cancer. [cited 2023 Nov 13]. Available from: [https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1)
42. Rosal K, Useche A, Morán L, Bruges G. La epigallocatequina-3-galato induce apoptosis en plaquetas. *Investigación Clínica* [Internet]. 2018 Aug 26 [cited 2023 Nov 14];59(2):146–146. Available from: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/29098>
43. Roy AM, Baliga MS, Katiyar SK. Epigallocatechin-3-gallate induces apoptosis in estrogen receptor-negative human breast carcinoma cells via modulation in protein expression of p53 and Bax and caspase-3 activation. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2005 Jan [cited 2023 Nov 13];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15657356/>
44. Telomerase Inhibition, Telomere Shortening, and Senescence of Cancer Cells by Tea Catechins. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1998 Aug 19 [cited 2023 Nov 13];249(2):391–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1998.9075>
45. Choi K, Jungla M, Lee Y, et al. Epigallocatechin-3-Gallate, a Histología Acetyltransferase Inhibitor inhibirse EBV-Induced B Lymphocyte Transformation via suppression of RelA Acetylation. *Cancer Res* [Internet]. 2009 Jan [Cited 2023 Nov 13]; 69 (2): 583-592. Available from: [https://core.ac.uk/reader/225362587?utm\\_source=linkout](https://core.ac.uk/reader/225362587?utm_source=linkout)
46. Meeran SM, Ahmed A, Tollefsbol TO. Epigenetic targets of bioactive dietary components for cancer prevention and therapy. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Nov 3];1(3-4):101. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3024548/>

47. Cunningham AP, Love WK, Zhang RW, Andrews LG, Tollefsbol TO. Telomerase Inhibition in Cancer Therapeutics: Molecular-Based Approaches. *Curr Med Chem* [Internet]. 2006 [cited 2023 Nov 3];13(24):2875. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2423208/>
48. Meeran SM, Patel SN, Chan TH, Tollefsbol TO. A Novel Prodrug of Epigallocatechin-3-gallate: Differential Epigenetic hTERT Repression in Human Breast Cancer Cells. *Cancer Prev Res* [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 Nov 13];4(8):1243. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128170/>
49. Berletch JB, Liu C, Love WK, Andrews LG, Katiyar SK, Tollefsbol TO. Epigenetic and Genetic Mechanisms Contribute to Telomerase Inhibition by EGCG. *J Cell Biochem* [Internet]. 2008 Feb 2 [cited 2023 Nov 13];103(2):509. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2435482/>
50. Yun JM, Afaq F, Khan N, Mukhtar H. Delphinidin, an Anthocyanidin in Pigmented Fruits and Vegetables, Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human Colon Cancer HCT116 Cells. *Mol Carcinog* [Internet]. 2009 Mar [cited 2023 Oct 2];48(3):260. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946888/>
51. Wenzel U, Kuntz S, Brendel MD, Daniel H. Dietary Flavone Is a Potent Apoptosis Inducer in Human Colon Carcinoma Cells. *Cancer Res* [Internet]. 2000 Jul 15 [cited 2023 Oct 2];60(14):3823–31. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/60/14/3823/3239826/ch140003823p.pdf>
52. Bondonno NP, Dalgaard F, Kyrø C, Murray K, Bondonno CP, Lewis JR, et al. Flavonoid intake is associated with lower mortality in the Danish Diet Cancer and Health Cohort. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Aug 13 [cited 2023 Oct 13];10(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-11622-x>
53. Hui C, Qi X, Qianyong Z, Xiaoli P, Jundong Z, Mantian M. Flavonoids, Flavonoid Subclasses and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan 18 [cited 2023 Oct 13];8(1):e54318. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0054318&type=printable>
54. OPS. [Internet]. World Health Organization. Junio 2021. Obesidad y sobrepeso.[cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
55. Szkudelska K, Nogowski L. Genistein—A dietary compound inducing hormonal and metabolic changes. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2023 Nov 9];105(1-5):37–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.01.005>
56. Torres N, Torre-Villalvazo I, Tovar AR. Nutrigenomics as a Tool in the Prevention of Lipotoxicity: The Case of Soy Protein. *Revista de Investigación Clínica* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 13];71(3). Available from: [http://clinicalandtranslationalinvestigation.com/files/ric\\_71\\_3\\_157-167.pdf](http://clinicalandtranslationalinvestigation.com/files/ric_71_3_157-167.pdf)
57. Noriega-González JE, Chirino YI, Mata-Miranda MM, Vázquez-Zapién GJ, Sánchez-Monroy V. Effect of Resveratrol on Mitochondrial Activity in Differentiated Mature Adipocytes. *Int J Morphol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Oct 13];33(3):1085–92. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0717-95022015000300044&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-95022015000300044&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

58. Boqué N, de la Iglesia R, de la Garza AL, Milagro FI, Olivares M, Bañuelos Ó, et al. Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in Wistar rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2023 Oct 13];57(8):1473–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mnfr.201200686>