



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**EFECTO INTESTINAL DE LAS
PROANTOCIANIDINAS Y SU IMPORTANCIA EN
EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL
SÍNDROME METABÓLICO.**

Autor: Rocío Redondo Castillejo

Fecha: 30.06.2020

Tutor: Alba Garcimartín Álvarez

RESUMEN

El síndrome metabólico (SM) es una patología muy prevalente y ampliamente distribuida. Los últimos hallazgos señalan a las alteraciones que se producen en el tracto gastrointestinal, como consecuencia del consumo de una dieta occidental, como origen de la patología. El objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto intestinal de las proantocianidinas (PA) en el SM, así como valorar si un mayor aporte de PA tiene interés como estrategia de prevención o tratamiento del SM. El consumo de alimentos o extractos ricos en PA modifica la microbiota intestinal de los individuos con SM hacia un perfil más beneficioso, corrige la disfunción de la barrera intestinal y mejora la secreción de enterohormonas. Asimismo, el consumo preventivo de PA evita algunas de las alteraciones intestinales relacionadas con el desarrollo del SM. En conclusión, el empleo de PA puede ser una estrategia nutricional y terapéutica en el tratamiento y prevención del SM.

Palabras clave: Proantocianidinas; síndrome metabólico; microbiota; barrera intestinal; tratamiento; prevención.

RESUMEN	1
A. INTRODUCCIÓN.....	2
1. Síndrome metabólico.....	2
1.1. Aspectos generales y epidemiología	2
1.2. Criterios diagnósticos.....	2
1.3. Importancia de la disbiosis y la alteración de la pared intestinal en la etiología del síndrome metabólico	2
a. Efectos de la dieta alta en grasa sobre la composición de la microbiota.....	2
b. Alteración de la integridad de la barrera intestinal.....	3
c. Efectos sistémicos a consecuencia de las alteraciones en el intestino.....	3
◆ Endotoxemia	3
◆ Cambios en la producción de ácidos grasos de cadena corta.....	3
2. Proantocianidinas	4
2.1. Aspectos generales	4
2.2. Estructura y clasificación	5
2.3. Biotransformación de las proantocianidinas por la microbiota.....	6
2.4. Relación bidireccional de las proantocianidinas con la microbiota	7
B. OBJETIVOS.....	7
C. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
1. Efecto intestinal del consumo de proantocianidinas en el síndrome metabólico.....	8
1.1. Modificaciones en la microbiota intestinal	8
1.2. Regulación de la integridad de la barrera intestinal	9
a. Morfología de la pared intestinal.....	10
b. Producción de moco y péptidos antimicrobianos	11
c. Permeabilidad de la barrera intestinal.....	11
d. Inflamación, respuesta inmune y estrés oxidativo	12
1.3. Regulación enteroendocrina.....	14
2. Interés potencial del consumo de proantocianidinas en la prevención del síndrome metabólico	15
D. CONCLUSIONES.....	15
E. BIBLIOGRAFÍA.....	16

A. INTRODUCCIÓN

1. Síndrome metabólico

1.1. Aspectos generales y epidemiología

Se denomina síndrome metabólico (SM) al conjunto de condiciones clínicas patológicas entre las que se encuentran: obesidad central y abdominal, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y dislipemia aterogénica. Se caracteriza por un estado inflamatorio crónico de bajo grado y está asociado a mayor riesgo de desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal e hígado graso no alcohólico, entre otras. El tratamiento es multifactorial, incluyendo en todos los casos pautas dietéticas e incremento de la actividad física, que pueden acompañarse de tratamiento farmacológico con sensibilizadores a la insulina y/o estatinas.⁽¹⁾

En la actualidad, se trata de una patología muy prevalente y ampliamente distribuida, fundamentalmente en países desarrollados y en vías de desarrollo. Se asocia a numerosos factores de riesgo, tanto modificables (e.g. obesidad, sedentarismo, exceso de consumo de alcohol y bebidas azucaradas, tabaquismo, etc.) como no modificables (historia familiar, edad, estado postmenopáusico, etc.)⁽¹⁾

1.2. Criterios diagnósticos

La definición y los criterios diagnósticos se han modificado a lo largo del tiempo⁽¹⁾. En la actualidad el SM puede diagnosticarse empleando parámetros clínicos y analíticos básicos. En la Tabla 1 se muestran los factores de riesgo con sus correspondientes puntos de corte para el diagnóstico del SM:

Variable	Valores límite
Perímetro de cintura	≥ 102 cm en hombres ≥ 88 cm en mujeres
Triglicéridos (o tratamiento hipotrigliceridemiante)	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L)
HDL-colesterol (o tratamiento hipocolesterolemiante)	< 40 mg/dL en hombres < 50 mg/dL en mujeres
Presión arterial (o tratamiento antihipertensivo)	Presión sistólica ≥ 130 mmHg o presión diastólica ≥ 85 mmHg
Glucemia basal en ayunas (o tratamiento hipoglucemiante)	≥ 100 mg/dL

Tabla 1. Identificación clínica del SM. (Modificado de Grundy, 2016)⁽²⁾

Aunque no existe un consenso general para el diagnóstico del SM, se utiliza la denominada “tríada patológica”, es decir, para aceptar que un paciente presenta SM debe superar los límites definidos en al menos tres de los parámetros estudiados.⁽²⁾

1.3. Importancia de la disbiosis y la alteración de la pared intestinal en la etiología del síndrome metabólico

Entre las causas del SM se encuentran la predisposición genética, el estilo de vida sedentario, las dietas poco saludables y algunos factores ambientales como el estrés.⁽³⁾ Tradicionalmente, se aceptaba que el tejido adiposo era el principal responsable del estado inflamatorio y las alteraciones metabólicas propias del SM; sin embargo, los últimos hallazgos señalan al tracto gastrointestinal como origen de la patología.⁽⁴⁾

a. Efectos de la dieta alta en grasa sobre la composición de la microbiota

Son numerosos los estudios que han investigado el impacto del consumo de diferentes dietas sobre la microbiota y la fisiología intestinal. Entre ellas, destaca la dieta occidental, con alta

densidad calórica, caracterizada por un elevado porcentaje de grasa y baja proporción de fibra. Algunos estudios además de la elevada cantidad de grasa también incluyen alta cantidad de azúcares libres. El consumo de estas dietas se ha relacionado con una disbiosis intestinal. Reducen la diversidad de especies y modifican el perfil bacteriano hacia especies menos beneficiosas que contribuyen a la inflamación intestinal y al desarrollo de diversas enfermedades. Los experimentos en animales y, aunque de forma más controvertida, también los ensayos clínicos han evidenciado que en los sujetos con SM aumentan el número de cepas pertenecientes al filo *Firmicutes* -como *Lactococcus spp.*- y algunas proteobacterias – fundamentalmente la familia *Desulfovibrionaceae*- relacionadas con la respuesta inflamatoria, a expensas de reducir la cantidad de especies del filo *Bacteroidetes*.⁽⁴⁻⁶⁾ Por tanto, el aumento de la ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B), a consecuencia de una dieta poco saludable, es un marcador de la disbiosis ocasionada. Se considera que dicha disbiosis tiene un papel clave en el origen y desarrollo del SM, representando el principal factor ambiental contribuyente al SM.⁽³⁾

b. Alteración de la integridad de la barrera intestinal

La dieta occidental y la disbiosis intestinal inducida conllevan la pérdida de la homeostasis microbiota-huésped. En esta situación, se promueve la adherencia de las bacterias a la mucosa del intestino y la posterior translocación de bacterias y fuga de productos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS), también denominado endotoxina, que son los responsables, en última instancia, de la respuesta inflamatoria y los cambios metabólicos observados en el SM.^(7,8)

Los mediadores proinflamatorios inducen la desestructuración de las uniones estrechas (UE), lo que aumenta drásticamente la permeabilidad intestinal y facilita la translocación bacteriana.⁽⁷⁾ Las células de la inmunidad innata gastrointestinal (en la que participan las células epiteliales y las células presentadoras de antígenos que se encuentran en la lámina propia), exponen en su membrana receptores tipo *Toll* (TLR) como el TLR4 a los que se une el LPS de la membrana externa de las bacterias Gram negativas. La unión del LPS activa las vías inflamatorias (fundamentalmente las que llevan a la activación de NF-κB). Este hecho conduce a la sobreexpresión de receptores TLR y a la liberación de mediadores inflamatorios, que actúan amplificando la disfunción de la barrera y perpetuando el estado inflamatorio.⁽⁹⁻¹¹⁾ Tanto las bacterias translocadas como el LPS pueden alcanzar la circulación sistémica provocando bacteriemia metabólica y endotoxemia, respectivamente.⁽⁸⁾

En consecuencia, la disfunción de la barrera intestinal es uno de los factores más importantes que conectan la dieta y la disbiosis intestinal con el desarrollo de trastornos metabólicos.⁽⁷⁾

c. Efectos sistémicos a consecuencia de las alteraciones en el intestino

◆ Endotoxemia

Desde la circulación sistémica las bacterias pueden alcanzar cualquier tejido periférico, por lo que se explica su detección, por ejemplo, en tejido adiposo, y la consecuente inflamación generalizada que se produce en el SM. La endotoxemia tiene una alta repercusión metabólica: favorece la translocación bacteriana en un circuito de retroalimentación positivo, aumenta el peso, induce resistencia a la insulina que conlleva a hiperinsulinemia e hiperglucemia y activa vías inflamatorias sistémicas.⁽¹²⁾

◆ Cambios en la producción de ácidos grasos de cadena corta

A los efectos metabólicos derivados de la endotoxemia se unen los producidos por los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), procedentes de la fermentación bacteriana de la fibra. Los principales AGCC detectados en plasma y heces son acetato, propionato y butirato. El perfil y concentración de AGCC generados depende de la composición de la dieta y de la microbiota intestinal. Por tanto, en las dietas con alta densidad calórica, similares a las dietas occidentales, que provocan la disbiosis anteriormente comentada se encuentra modificada la producción de AGCC.^(12,13) Aunque no existe un consenso general, la evidencia más reciente sugiere que en

esta situación, la concentración total de AGCC en plasma es significativamente mayor, con un aumento muy pronunciado de acetato y descenso de butirato.⁽¹⁴⁾

Los estudios demuestran que los efectos regulatorios de los AGCC son sumamente complejos y en gran parte todavía desconocidos. Mientras que el aumento de AGCC derivados del consumo de fibras alimentarias como prebióticos presenta numerosos efectos beneficiosos en el restablecimiento de la salud en modelos de SM; parece que dicho aumento de AGCC procedentes del consumo de una dieta alta en grasa tiene efectos opuestos, agravando los trastornos relacionados con el SM. El acetato en ensayos *in vitro* e *in vivo* ha demostrado tener un efecto protector y de mejora de la barrera intestinal, posiblemente debido al fortalecimiento de las UE. Sin embargo, en modelos animales de SM alimentados con dieta alta en grasa, el aumento crónico de acetato en plasma derivado de la actividad microbiana intestinal promueve, mediante la activación del sistema parasimpático, un estado hipertriglicéridémico, hiperinsulinémico con resistencia a la insulina, hiperfagia y ganancia de peso.⁽¹⁴⁾

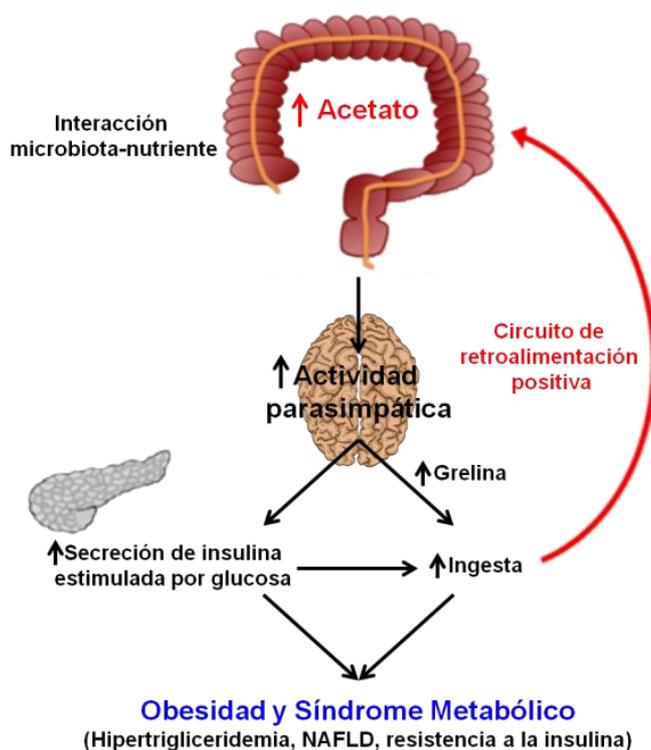


Fig. 1 Consecuencias del incremento de la producción de acetato en el SM (Modificado de Perry, 2016)⁽¹⁴⁾

2. Proantocianidinas

2.1. Aspectos generales

Las proantocianidinas (PA), también denominadas taninos condensados, son un subgrupo de polifenoles vegetales que se encuentran ampliamente distribuidas en los alimentos que consumimos. Constituyen el segundo grupo más abundante de compuestos fenólicos de la dieta occidental, solo por detrás de los lignanos.⁽¹⁵⁾ Las fuentes dietéticas más significativas de estos compuestos son las frutas (ej. arándanos, ciruelas, uvas, manzana), legumbres, cereales, nueces, cacao, té y vino.^(16,17)

Son productos del metabolismo secundario de las plantas que se sintetizan por la ruta general de los flavonoides, como parte de la respuesta frente a agresiones externas. Estos compuestos han demostrado tener numerosos beneficios para la salud humana.⁽¹⁸⁾ El consumo de PA se asocia a un menor riesgo de desarrollar obesidad y otros trastornos ligados al SM, aunque actualmente no se conoce la totalidad de sus efectos biológicos.⁽³⁾ Algunos de los múltiples efectos

beneficiosos atribuidos a las PA son: la actividad antioxidante, los efectos antimicrobianos, anticancerígenos, cardioprotectores, antiinflamatorios, inmunomoduladores, etc. Su ingesta, como parte de una dieta variada o en forma de suplementos, ha sido ampliamente estudiada en los últimos años, debido a la potencial capacidad de prevenir o revertir, fundamentalmente, enfermedades asociadas al estrés oxidativo (como es el caso del síndrome metabólico).^(4,16) Sin embargo, y a pesar de ser objeto de múltiples estudios, su papel concreto en la salud humana no está completamente definido; por ello es necesario recabar más información farmacológica y toxicológica de estos compuestos.

2.2. Estructura y clasificación

Atendiendo a su estructura, las PA se engloban en el grupo de los flavonoides, y dentro de este en el subgrupo de los flavan-3-oles. La estructura básica de los flavonoides (Fig. 2) consiste en dos anillos fenólicos (A y B) separados por tres carbonos que forman un tercer anillo heterocíclico oxigenado. El grado de oxidación de este heterociclo determina la subcategoría, como se indica en la Fig. 3.

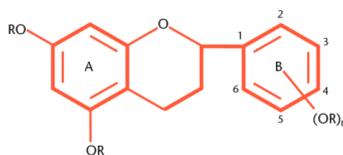


Fig. 2 Estructura básica de los flavonoides. (Paredes, 2005)⁽¹⁹⁾

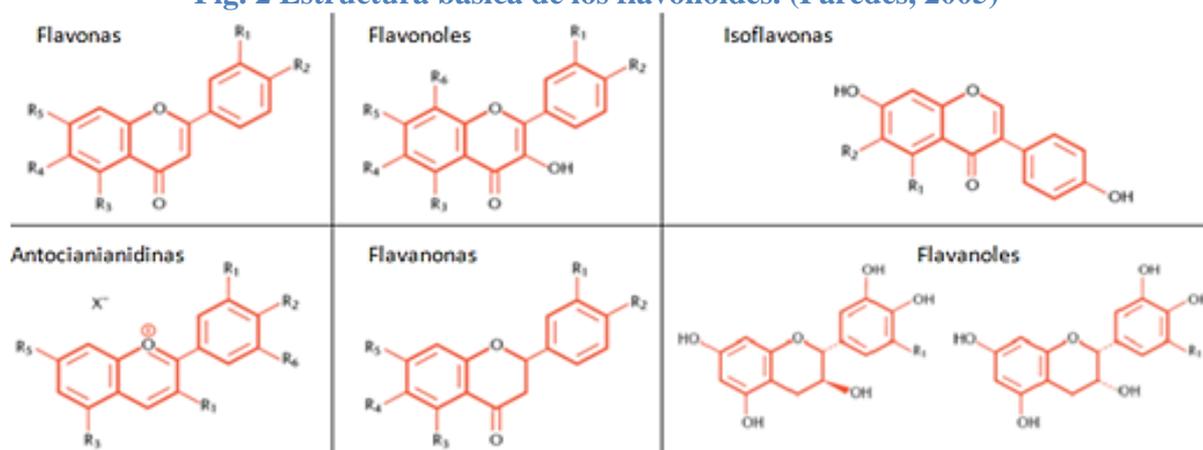


Fig. 3 Subcategorías de los flavonoides: Flavonas, flavonoles, isoflavonas, antocianidinas, flavanonas y flavanoles. (Modificado de Paredes, 2005)⁽¹⁹⁾

A partir de la unidad de flavan-3-ol, mediante un mecanismo de polimerización todavía parcialmente desconocido, se forman las PA.⁽²⁰⁾ Los dos grandes grupos de PA surgen dependiendo del enlace que une estas subunidades. De esta forma, en las PA del grupo A los monómeros de flavanol están unidos por dos enlaces: un primer enlace carbono-carbono (denominado enlace interflavánico) entre las posiciones C4→C8, o a veces entre C4→C6, y un segundo enlace carbono-oxígeno entre la posición C2 y el hidroxilo del carbono 7 (C2→O7) o, de forma menos frecuente, entre C2→O5. Las PA del grupo B, sin embargo, únicamente presentan el enlace interflavánico entre las posiciones C4→C6 o C4→C8, siendo este último caso el más común.^(4,15,20) Generalmente las PA detectadas en los alimentos son de tipo B, mientras que las PA de tipo A solo han sido halladas en curry, canela, arándanos, cacahuete, ciruelas y aguacate.⁽¹⁷⁾

A diferencia del resto de flavonoides, los flavan-3-oles nunca se glicosilan⁽¹⁸⁾ encontrándose, por tanto, en forma de agliconas en los alimentos.⁽⁴⁾

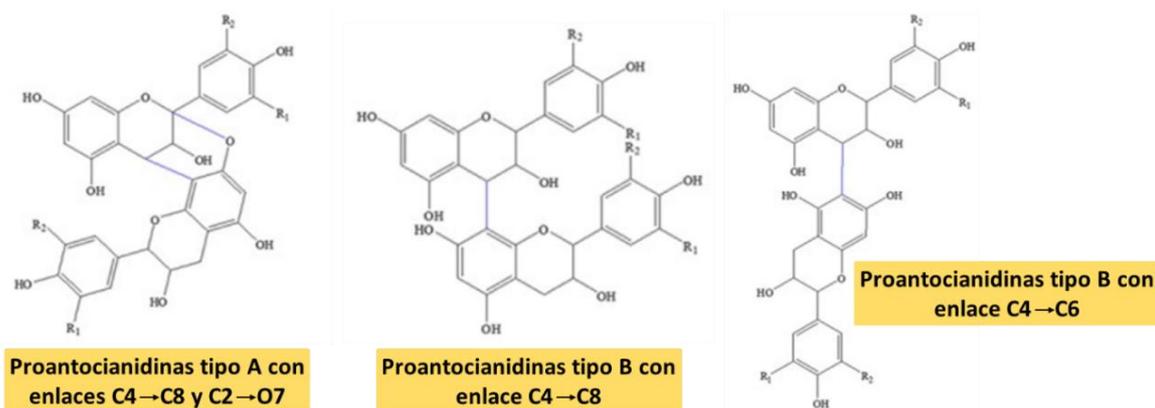


Fig. 4 Proantocianidinas tipo A y B. (Modificado de Smeriglio, 2017)⁽¹⁶⁾

2.3. Biotransformación de las proantocianidinas por la microbiota

Los estudios *in vivo* apuntan a que las PA no son degradadas en el estómago y alcanzan el intestino sin alterarse.⁽¹⁷⁾ En el intestino delgado las PA oligoméricas (dímeros, trímeros y recientemente los estudios también consideran los tetrámeros)^(11,21) pueden ser absorbidas. Dado que no se han encontrado transportadores en el intestino delgado para las PA, se piensa que la absorción se produce por difusión pasiva, más concretamente a través de la vía paracelular, ya que los numerosos grupos hidroxilo le confieren un carácter hidrofílico poco apropiado para la vía transcelular.^(11,15,21) Las PA poliméricas (cuyo grado de polimerización es superior a 4), en contraposición, no son absorbibles debido a su elevado peso molecular y polaridad, por lo que alcanzan el intestino grueso inalteradas.⁽¹⁸⁾ Esta característica hace necesario que sean fermentadas para poder ser absorbidas y ejercer los efectos sistémicos que las caracterizan.

En el ciego y colon, la microbiota intestinal fermenta casi el total de las PA oligoméricas no absorbidas y las PA poliméricas, aunque en algunos estudios se halló en torno a un 10% de la dosis de PA administrada intacta en heces.⁽⁴⁾ Como resultado de la fermentación bacteriana se obtienen: ácidos fenólicos de bajo peso molecular (entre los que se incluyen los ácidos fenilacético, fenilpropiónico, fenilvalérico y fenilbutírico) y fenilvalerolactonas; ambos pueden atravesar la barrera intestinal.^(15,16) Por tanto, se puede afirmar que las PA ejercen sus efectos sistémicos por medio de los oligómeros que sí se pueden absorber directamente y de los metabolitos producidos en la fermentación bacteriana de las PA. Por otra parte, no se deben olvidar los efectos que tienen las PA en el tubo digestivo. Los efectos intestinales derivan tanto de la presencia de PA no fermentadas como de determinados metabolitos bioactivos producidos en la fermentación y que tienen actividad, fundamentalmente, a nivel local.

Los oligómeros y los metabolitos bacterianos de las PA son absorbidos en el intestino delgado o el colon, en función de su naturaleza, y llegan al hígado a través de la vena porta. En el propio enterocito, colonocito, o bien en el hígado, sufren un amplio metabolismo de fase II. Se producen reacciones de metilación (en el carbono C3' o C4' por la enzima catecol-O-metiltransferasa –COMT-), sulfatación (en los carbonos C3', C4', C5 o C7 por enzimas sulfotransferasas –SULT-) y glucuronidación (por enzimas UDP-glucuronosiltransferasas).^(11,15,17,18)

Los metabolitos intestinales y hepáticos, al igual que los productos absorbidos que a pesar del extenso metabolismo se conservan inalterados, son distribuidos a los diversos tejidos periféricos donde ejercerán sus correspondientes efectos. Entre los órganos diana se encuentra también el cerebro, puesto que existe evidencia de que las PA no conjugadas y sus metabolitos pueden cruzar la barrera hematoencefálica.⁽¹⁵⁾

Finalmente, la excreción de estos productos sucede por varias vías. A través de la orina se excretan, mayoritariamente, los derivados metilados aunque también, en menor proporción,

dímeros y trímeros no metabolizados.⁽¹⁵⁾ Los derivados conjugados se excretan por vía biliar retornando así al intestino. La microbiota intestinal es capaz de desconjugar estos compuestos permitiendo nuevamente la absorción de los metabolitos (recirculación enterohepática). Por último, las PA no degradadas y los productos no absorbidos son eliminados con las heces.⁽¹⁸⁾

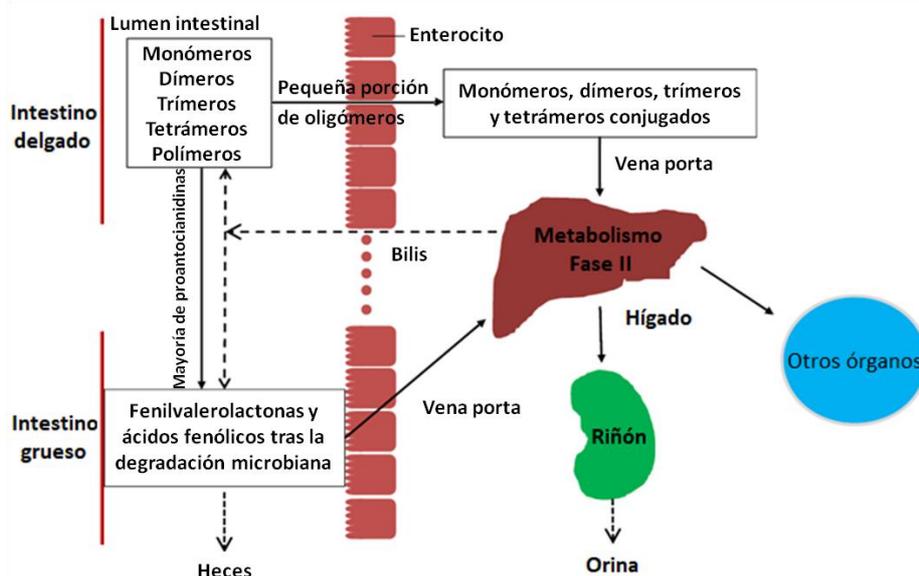


Fig. 5 Esquema representativo de los principales órganos implicados en la absorción, metabolismo y eliminación de las PA. (Modificado de Ou, 2017)⁽²¹⁾

2.4. Relación bidireccional de las proantocianidinas con la microbiota

Como se ha mencionado anteriormente, un pequeño porcentaje (que algunos estudios estiman de aproximadamente del 10%) de las PA ingeridas no son absorbidas y recorren el colon para ser finalmente eliminadas en las heces.⁽⁴⁾ Si bien tradicionalmente se defendía que los efectos de las PA eran ejercidos por los metabolitos activos capaces de absorberse y llegar a los diferentes tejidos, muchas investigaciones recientes han puesto de manifiesto la importancia del efecto que tienen las PA sobre el intestino, y que dicho efecto puede tener repercusión a nivel sistémico. Por tanto, la absorción no es un requisito necesario para su actividad biológica, ya que parte de sus efectos derivan del contacto íntimo con la barrera intestinal y la modulación de la microbiota.⁽²¹⁾

La composición de la microbiota no es estable, sino que varía con la edad, el estado de salud, la dieta, el consumo de alcohol, tabaco, antibióticos, etc. Entre los componentes dietéticos que pueden modificar la microbiota se encuentran las PA, posiblemente debido a su actividad antimicrobiana,⁽¹⁵⁾ reduciendo los microorganismos potencialmente patógenos; así como su actividad prebiótica, favoreciendo el crecimiento de especies beneficiosas.⁽²²⁾

Asimismo, la microbiota intestinal es un factor indispensable para la obtención de los metabolitos activos que cumplen las funciones sistémicas de las PA. Los cambios en la composición de la microbiota repercuten, consecuentemente, en el perfil de metabolitos obtenidos afectando a la actividad de las PA.^(4,15)

En conclusión, la evidencia sugiere que existe una relación bidireccional beneficiosa entre la microbiota intestinal y el consumo de PA, cuyos efectos observados se deben, en parte, a la modificación de la microbiota hacia un perfil más saludable.^(4,21,22)

B. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto intestinal de las proantocianidinas en el síndrome metabólico, así como valorar si un mayor aporte de proantocianidinas tiene interés como estrategia de prevención o tratamiento del síndrome metabólico.

C. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Efecto intestinal del consumo de proantocianidinas en el síndrome metabólico

En la última década se han abierto muchas líneas de investigación para evaluar el papel de las PA en la salud empleando, en la mayoría de los estudios, extractos de PA de manzana, de arándano, de cacao y, fundamentalmente, de semillas de uva.⁽¹¹⁾ El consumo de las distintas PA ha demostrado tener una amplia variedad de efectos beneficiosos en la mejora de la función intestinal, por lo que se ha convertido en una prometedora estrategia para el tratamiento del SM y otras patologías que cursan con disfunción intestinal.

Los beneficios intestinales del consumo de PA derivan de la modulación de la microbiota hacia un perfil más saludable, lo que conlleva cambios en la producción de AGCC, y de la restitución de la integridad de la barrera intestinal.

1.1. Modificaciones en la microbiota intestinal

Una gran variedad de estudios han investigado el impacto del consumo de alimentos o extractos ricos en PA sobre la microbiota intestinal de animales con SM inducido por la dieta. En la Tabla 2 se muestra una relación de algunos de los efectos observados en la microbiota intestinal de distintos modelos animales de SM tras la suplementación con diferentes tipos de PA.⁽⁴⁾

Bacterias	Efecto	Origen y dosis	Modelo y tratamiento
<i>Akkermansia</i> sp.	↑	PA de manzana (0,5%) PA de arándano rojo (300 mg/kg peso/día)	Ratones con HFD, 20 semanas Ratones con HFHS, 8 semanas
<i>Allobaculum</i> sp.	↑	Extracto de canela y de uva	Ratones con HFD, 8 semanas
<i>Bacteroides</i> sp.	↑	PA de manzana (0,5%)	Ratones con HFD, 20 semanas
<i>Bacteroidetes</i> sp.	↑	PA de manzana (0,5%) PA de arándano rojo (300 mg/kg peso/día)	Ratones con HFD, 20 semanas Ratones con HFHS, 8 semanas
<i>Clostridium</i> sp.	↓	PA de manzana (0,5%)	Ratones con HFD, 20 semanas
<i>Costridium XIVa</i> sp.	↑	GSPE (300 mg/kg peso/día)	Ratones C57BL/6 con HFD, 7 semanas
<i>Desulfovibrionaceae</i> sp.	↓	Extracto de canela y de uva	Ratones con HFD, 8 semanas
<i>Firmicutes</i> sp.	↓	PA de manzana (0,5%) PA de arándano (10% de la dieta)	Ratones con HFD, 20 semanas Ratas con HFD, 8 semanas
<i>Lactococcus</i> sp.	↓	Extracto de canela y de uva	Ratones con HFD, 8 semanas
<i>Roseburia</i> sp.	↑	GSPE (300 mg/kg peso/día) Extracto de canela y de uva	Ratones C57BL/6 con HFD, 7 semanas Ratones con HFD, 8 semanas

GSPE: Extracto de PA de semillas de uva; HFD: dieta alta en grasa; HFHS: dieta alta en grasa y en azúcares.

Tabla 2. Efecto de las PA sobre la microbiota colónica en animales con SM inducido por la dieta. (modificado de Macho-González, 2020)⁽⁴⁾

En general, la suplementación de una dieta poco saludable con PA logró modificar la microbiota intestinal hacia un perfil más beneficioso. En base a estos resultados, las PA consiguieron disminuir las especies relacionadas con la inflamación. Este es el caso de la familia *Desulfovibrionaceae*, cuya capacidad de reducir el sulfato a sulfuro de hidrógeno (H₂S) está relacionada con el daño epitelial, y los géneros *Lactococcus* y *Clostridium*, característicamente aumentados en los modelos de SM.^(5,10)

En cuanto a los cambios relacionados con bacterias que ejercen efectos positivos para la salud, las PA aumentaron la proporción de *Bacteroidetes* y favorecieron el crecimiento de bacterias productoras de butirato, como los géneros *Roseburia* y *Allobaculum*, que se encontraban disminuidas por el consumo de dietas occidentales y son consideradas beneficiosas para la salud intestinal.⁽²³⁾ *Bacteroides* es uno de los principales géneros de *Bacteroidetes*. En este género se incluyen bacterias sacarolíticas, es decir, están implicadas en la degradación de los polisacáridos complejos de la dieta y la fibra para obtener AGCC.⁽²⁴⁾ *Roseburia* sp. y *Allobaculum* sp. son bacterias productoras de butirato, que tienen un impacto positivo en la salud intestinal al disminuir la secreción de citoquinas proinflamatorias y mejorar la integridad intestinal.^(5,23) Adicionalmente, *Akkermansia* sp. y en particular *Akkermansia muciniphila*, presenta un crecimiento rápido tras la suplementación con PA, relacionado positivamente con la salud intestinal por sus propiedades antiinflamatorias y estimuladoras de la producción de mucina.^(5,11,24,25) Y por último, también se ha detectado el aumento de *Clostridium XIVa*, con capacidad de activar a linfocitos T reguladores que modulan la activación del sistema inmune.⁽⁴⁾

El aumento de la ratio F/B se considera un marcador de la disbiosis característica del SM. De forma general los *Firmicutes* tienden a colonizar e infiltrarse en la capa mucosa y tienen una variedad de rutas metabólicas mucho más amplia que los *Bacteroidetes* que los capacita a extraer más energía de la dieta.⁽²⁴⁾ Este hecho se traduce en mayor producción de AGCC y, por tanto, mayor contribución a la energía absorbida por el huésped, que favorece el desarrollo de obesidad y otros desajustes metabólicos.⁽²⁶⁾ Sin embargo, los *Bacteroidetes* se sitúan principalmente en el lumen intestinal por lo que su capacidad de interactuar directamente con la pared intestinal es más limitada además de que, debido a la menor variedad de rutas metabólicas, son capaces de extraer menos energía de la dieta.⁽²⁴⁾ El consumo de PA se ha relacionado con la disminución de la ratio F/B.

Aunque no son suficientes para extraer conclusiones certeras, los estudios en humanos sugieren que las modificaciones en la microbiota intestinal tras el consumo de PA, al igual que en los modelos animales, están enfocadas a disminuir las especies que producen inflamación y disfunción intestinal –e.g. *Clostridium histolyticum*-⁽¹¹⁾ y favorecer el crecimiento de especies con efecto protector intestinal como *Akkermansia muciniphila*.⁽²⁵⁾

Los estudios de intervención dietética muestran que la disbiosis propia del SM puede modularse hacia un perfil más beneficioso para la salud humana a través del consumo de dietas saludables que contengan alimentos ricos en PA. Estas modificaciones en la microbiota intestinal tienen efectos beneficiosos en sí mismos, que forman parte del efecto positivo resultante del consumo de PA sobre la barrera intestinal y órganos periféricos.

1.2. Regulación de la integridad de la barrera intestinal

La barrera intestinal está compuesta por distintos elementos, tanto celulares como extracelulares, (Fig. 6) que de forma coordinada proporcionan protección frente a las sustancias nocivas. Algunos de estos elementos son: la microbiota comensal, la capa de moco, los péptidos antimicrobianos, la inmunoglobulina A secretora, las células epiteliales, el sistema inmunitario intestinal y los sistemas nerviosos central y entérico.⁽⁹⁾

Como se ha comentado en la introducción, el incremento de la permeabilidad de la barrera intestinal produce respuestas inmunitarias exageradas y favorece el desarrollo de enfermedades que cursan con inflamación intestinal, como ocurre en el SM. Por ello, los compuestos que sean capaces de preservar la integridad de la barrera intestinal pueden tener un papel relevante en la prevención o tratamiento del SM. Las PA son capaces de restaurar la homeostasis intestinal actuando a distintos niveles como son: aumentar la producción de moco y péptidos antimicrobianos, fortalecer las UE, disminuir la inflamación y el estrés oxidativo, y modular la respuesta inmune. En los siguientes subapartados se van a ir analizando por separado los diferentes efectos.

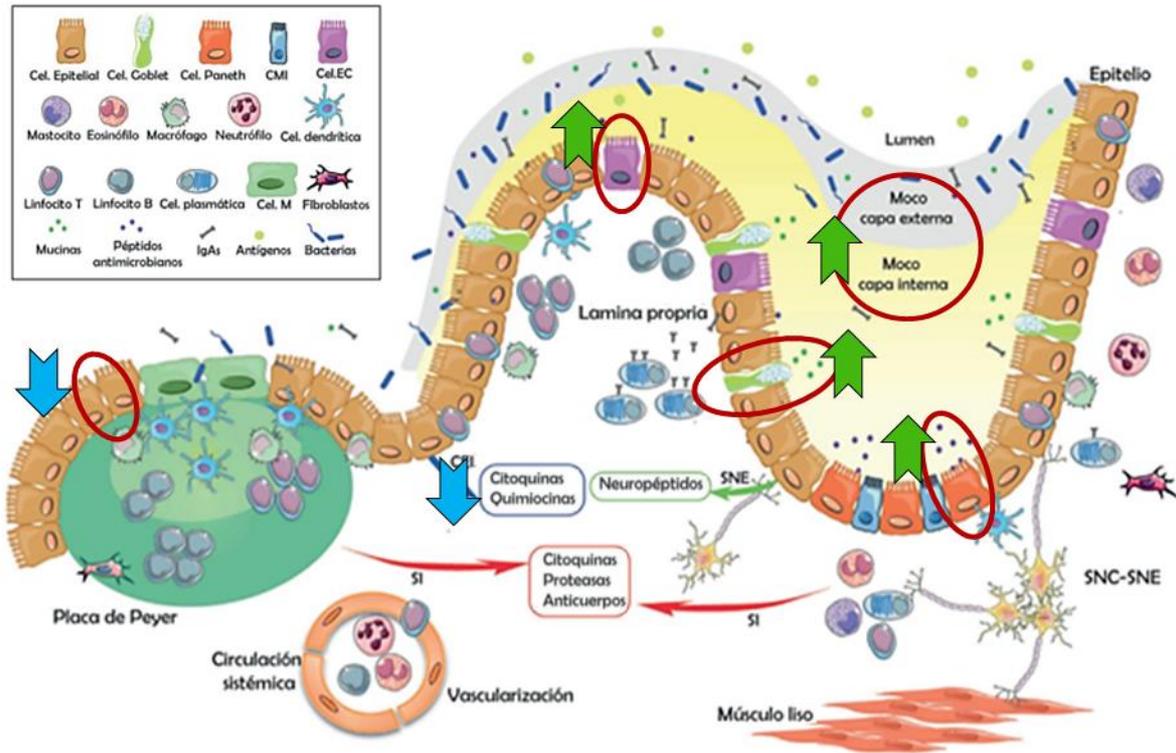


Fig. 6 Efecto de las PA sobre los componentes celulares y extracelulares de la barrera intestinal. (Modificado de Salvo-Romero, 2015)⁽⁹⁾

a. Morfología de la pared intestinal

Algunos estudios han evaluado los cambios que se producen en la morfología del intestino debido al consumo de dietas occidentales, inductoras del SM, así como las consecuencias de aumentar el aporte de PA en dichas dietas. En los ensayos con ratones, las dietas altas en grasa redujeron el tamaño de las vellosidades del intestino delgado,⁽²⁷⁾ y en el intestino grueso produjeron una rápida inhibición de la proliferación de los colonocitos.⁽²⁸⁾ Este hecho explica los resultados de Zou et al., que hallaron una reducción significativa en la masa y longitud del colon y atrofia de las criptas en los ratones con SM.⁽²⁹⁾ En este sentido, la suplementación dietética con polvo de arándano (rico en PA) aumentó la longitud de las vellosidades en el intestino delgado de los ratones alimentados con una dieta alta en grasa a un tamaño similar al de los ratones con dieta normal.⁽²⁷⁾

Por otra parte, la inflamación intestinal se ha relacionado con el inicio y promoción de la carcinogénesis a largo plazo. Previsiblemente, la influencia de la inflamación en la carcinogénesis colorrectal se produce mediada por el daño sostenido en el ADN y por las citoquinas proinflamatorias.⁽³⁰⁾ En esta circunstancia, se pueden producir los denominados focos de cripta aberrante, que son el conjunto de células tumorales que han iniciado la carcinogénesis, y que pueden dar lugar a los pólipos. Los estudios epidemiológicos y experimentales confirman que los pacientes con SM tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.⁽³¹⁾ Por ello, la capacidad de las PA de regular el ciclo celular y la apoptosis en el colon ha sido ampliamente estudiada. En los ensayos con células cancerosas humanas (CaCo2, HT-29 y HTC-116), las PA fueron capaces de detener el ciclo celular e inducir la apoptosis.⁽³²⁻³⁴⁾ Por el contrario, en los colonocitos, las PA no indujeron la muerte celular.⁽³³⁾ En realidad, lejos de inducir la apoptosis, en estas células no tumorales las PA regularon de forma positiva el sistema antioxidante, reduciendo así el estrés oxidativo y por consiguiente disminuyeron la apoptosis.^(22,35) Por tanto, las PA ejercen una función protectora del estrés oxidativo en los colonocitos y tienen actividad antiproliferativa y proapoptótica sobre las células tumorales que evita el desarrollo de distintos tipos de cáncer colorrectal.

b. Producción de moco y péptidos antimicrobianos

En el lumen intestinal, recubriendo el epitelio, se encuentra la capa de moco. El moco previene de la invasión microbiana del epitelio y de la consiguiente inflamación, ambos sucesos relacionados con el desarrollo del SM. Además, en esta capa quedan retenidos los péptidos antibacterianos secretados por las células Paneth, a los que se atribuye un papel relevante en el mantenimiento de la homeostasis.⁽⁹⁾

Se han realizado diversos estudios en ratones alimentados con dietas altas en grasa para evaluar el efecto de las PA en estos modelos de SM. En primer lugar, las PA de distintas especies de arándano aumentaron el número de células caliciformes (productoras de moco), la expresión de mucina 2 y el grosor de la capa de moco.^(27,36) Es fundamental mantener un grosor adecuado de la capa de moco y una producción óptima de péptidos antibacterianos que permitan disminuir la exposición de la mucosa a la microbiota, ya que ambos parámetros pueden verse afectados por las dietas altas en grasa y la disbiosis asociada. De hecho, se ha demostrado que el consumo de una dieta alta en grasa aumenta el estrés oxidativo y el estrés en el retículo endoplásmico de las células epiteliales.⁽³⁷⁾ Por ello, en los ratones con SM inducido con estas dietas se redujo la tasa de diferenciación de las células caliciformes y la transcripción de mucina 2, y presentaron una capa de moco más delgada.^(27,36,37) En las biopsias colónicas de sujetos con SM se observó mayor presencia de la microbiota en la capa mucosa.⁽³⁸⁾ La distancia microbiota-epitelio está inversamente relacionada con el SM, posiblemente debido a la menor producción de mucina, pero también a la propia naturaleza de los *Firmicutes* (mayoritarios en SM) de colonizar e invadir la mucosa, lo que provoca la activación de las células de la inmunidad innata e inflamación. Por todo ello, el efecto protector directo de las PA sobre la capa de moco, sumado al descenso de *Firmicutes* descrito previamente en el apartado 1.1, pueden favorecer el mantenimiento de la integridad de la barrera evitando o retrasando el desarrollo del SM.

Asimismo, el estrés del retículo endoplásmico de las células de Paneth disminuyó la expresión de péptidos antimicrobianos en ratones alimentados con una dieta alta en grasa.⁽³⁹⁾ En relación a estos parámetros, la suplementación de la dieta alta en grasa con extractos ricos en PA de diferentes orígenes aumentó la expresión de varios péptidos antibacterianos. Así, la suplementación con polvo de arándanos aumentó *Defb2* en ratones;⁽²⁷⁾ un extracto de canela aumentó la lisozima-1, y un extracto de uva aumentó la expresión de *Reg3γ* a los niveles normales.⁽⁵⁾ Estas modificaciones contribuyeron a recuperar la integridad de la barrera mucosa, mejorar la salud intestinal de los ratones y disminuir la inflamación intestinal. Sin embargo, en los experimentos en los que no se empleó un extracto puro de PA no se puede asegurar que los efectos observados se deban a las PA y no a otros compuestos fenólicos que componen el polvo.

c. Permeabilidad de la barrera intestinal

La permeabilidad intestinal es la capacidad de la superficie de la mucosa intestinal para ser penetrada por las sustancias de forma selectiva. Los microorganismos y otros antígenos lumbales pueden atravesar la barrera intestinal de forma pasiva a través del espacio entre las células epiteliales. Este flujo está regulado por las UE, que son complejos multiproteicos que unen las células epiteliales adyacentes y son fundamentales para mantener una correcta permeabilidad intestinal.⁽⁹⁾ La disbiosis propia del SM, los componentes dietéticos, el estrés oxidativo y las citoquinas proinflamatorias, entre otros factores, pueden sobreactivar las vías inflamatorias, lo que provoca el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal. La activación de la quinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK) provoca la apertura temporal de las UE, la redistribución de *zonula occludens 1* (ZO-1) y la endocitosis de ocludina. Algunas citoquinas proinflamatorias, además de activar MLCK, modulan la expresión de las proteínas que conforman las UE. Así, TNF- α favorece la sobreexpresión de claudina-2 (formadora de poros, que aumenta la permeabilidad epitelial), IL-1 β reduce la expresión de ocludina, y PPAR- γ disminuye la expresión de ZO-1 y ocludina.^(11,40) En esta línea, varios investigadores han

evaluado la expresión de genes relacionados con las UE en ratones tras la suplementación con PA de una dieta alta en grasa. En los ensayos, las PA aumentaron la expresión de ZO-1, claudina-1, claudina-3 y ocludina, fortaleciendo con ello las uniones estrechas y la integridad de la barrera.^(4,5,11,41,42)

La permeabilidad intestinal a los microorganismos y otros antígenos lumbales puede evaluarse *ex vivo* midiendo la resistencia eléctrica al paso por vía paracelular (TEER). En el ensayo realizado por González-Quilen et al. los ratones con SM inducido por una dieta alta en grasa y sacarosa presentaron un valor de TEER significativamente menor (entre un 50% y un 70% de reducción) que los ratones sanos que consumieron una dieta estándar. La suplementación de esta dieta con GSPE consiguió aumentar los valores de TEER en las diferentes secciones del intestino.⁽⁴²⁾ Adicionalmente, también realizaron experimentos *in vivo* para determinar la permeabilidad intestinal. Para ello administraron ovoalbumina oral a los ratones y midieron su concentración en plasma una hora después. Los ratones alimentados con la dieta alta en grasa y sacarosa suplementada con GSPE presentaron una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de ovoalbúmina con respecto a los controles con SM. Consecuentemente, las concentraciones de LPS en plasma en los ratones cuya dieta había sido suplementada con GSPE fueron más bajas y similares a las de los ratones con dieta estándar.^(11,42) En un ensayo clínico, el consumo de extractos ricos en PA de diferentes fuentes evitó el aumento del LPS posprandial tras un desayuno rico en grasa.⁽⁴³⁾

En conjunto, estos hechos indican que las PA son capaces de aumentar la expresión de las proteínas que conforman las UE y con ello disminuir la permeabilidad intestinal, evitando así la translocación bacteriana y la endotoxemia. Por tanto, las PA son compuestos potencialmente útiles para mantener la integridad del epitelio intestinal de individuos con SM.

d. Inflamación, respuesta inmune y estrés oxidativo

A lo largo del trabajo se han comentado distintos mecanismos por los que la dieta occidental y la disbiosis originan la pérdida de la integridad de la barrera intestinal, permitiendo la entrada de productos tóxicos desde el intestino. Los antígenos lumbales, con el LPS como antígeno bacteriano predominante, activan el sistema inmune a través de los TLR, lo que provoca la inflamación intestinal crónica de bajo grado característica del SM, infiltración de células inmunes y estrés oxidativo. La inflamación y el estrés oxidativo se producen de forma simultánea y se retroalimentan entre sí, por tanto, la separación de ambos carece de sentido. Por todo ello, los compuestos capaces de reducir la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, como las PA, pueden ser útiles en el tratamiento del SM.

Se ha demostrado que las PA tienen efectos antiinflamatorios tanto a nivel sistémico como a nivel local en diferentes tejidos. Así, pueden ser útiles para reducir la inflamación asociada a diversas enfermedades, como el asma o la osteoartritis, por la reducción de mediadores inflamatorios que son activados a través de la vía NF- κ B.^(11,44) Para evaluar su efecto en el intestino se han realizado numerosos estudios tanto en cultivos celulares como en animales de experimentación, demostrándose que las PA inhiben las vías inflamatorias actuando a varios niveles. La unión del LPS a los TLR4 conlleva la activación del factor de transcripción NF- κ B, su translocación al núcleo y unión al ADN. Las PA se unen al LPS, por lo que impiden su unión a los receptores TLR4, bloqueando la vía desde el inicio; además, inhiben en distintos puntos la cascada de activación de NF- κ B y dificultan su translocación al núcleo y la unión al ADN.^(11,45) La unión de NF- κ B al ADN activa la transcripción de citoquinas proinflamatorias (e.g. TNF- α ; IL-1; IL-8, etc.), quimioquinas y moléculas de adhesión. Además, se va a activar la transcripción de enzimas inducibles como COX-2 e iNOS, relacionadas también con el estrés oxidativo. Asimismo, la vía MAPK, activada por la unión del LPS al TLR4, también es inhibida por las PA. Esta vía favorece la activación de NF- κ B y la transcripción de enzimas como MLCK, que, como ya se ha indicado, provoca la desorganización de las UE.⁽¹¹⁾ (Fig. 7).

Así, experimentos realizados en células Caco-2 tratadas con LPS demuestran que el cotratamiento con PA de uva disminuye la expresión y secreción de citoquinas proinflamatorias, mientras que aumenta la expresión de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y TGFβ-1.⁽⁴⁶⁾ Los ensayos en ratones con SM inducido la por dieta alta en grasa y suplementados con GSPE presentaron menor inflamación intestinal y menor expresión de citoquinas proinflamatorias como TNF-α e IL-1β y enzimas inducibles como la iNOS.^(11,42,47) Por tanto, el bloqueo de las vías inflamatorias reduce la producción de mediadores y enzimas que participan en la respuesta inmune y amplifican la inflamación; por lo que, además del bloqueo inicial de la unión de LPS al receptor, tendrían también impacto disminuyendo la sobreactivación de la cascada inflamatoria.

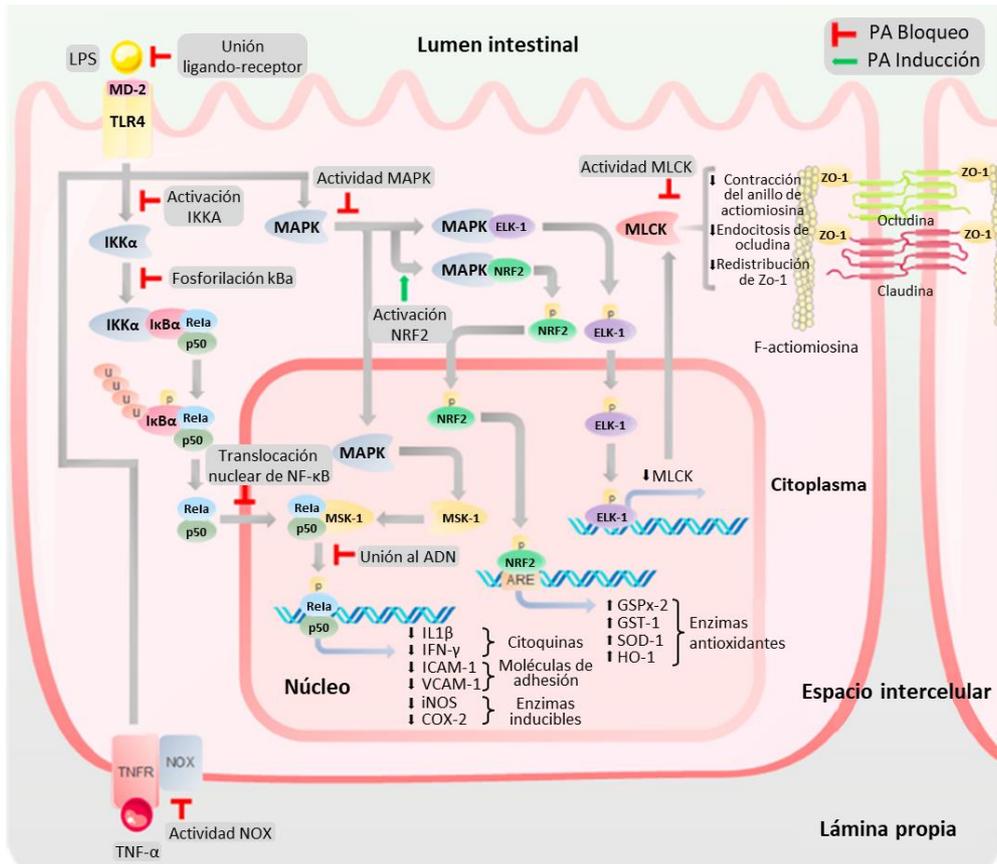


Fig. 7 Mecanismos moleculares de las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de las PA. (Modificado de González-Quilen)⁽¹¹⁾

En cuanto a las propiedades antioxidantes, gran cantidad de estudios han demostrado que las PA son capaces de reducir el estrés oxidativo. Las PA ejercen su actividad antioxidante a través de diferentes mecanismos:

- Captación de radicales libres, gracias a su estructura aromática. Por ello pueden prevenir del daño oxidativo que causan los radicales libres y evitar la peroxidación lipídica, aumentados en el SM.
- Disminución de la actividad de enzimas que provocan estrés oxidativo. Una de ellas es la mieloperoxidasa (MPO) de los neutrófilos, sobreactivada en el SM. Esta enzima produce grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ERO) para causar daño oxidativo a los microorganismos invasores. Sin embargo, la sobreproducción de ERO mantenida en el tiempo agota las defensas antioxidantes, provoca estrés oxidativo y tiene un efecto negativo en el individuo.⁽⁴⁸⁾
- Inactivación de las vías de señalización relacionadas con el estrés oxidativo y aumento de la expresión de enzimas antioxidantes. Como se ha indicado anteriormente, las PA

disminuyen la transcripción de enzimas inflamatorias que producen estrés oxidativo como COX-2 e iNOS. Además, las PA regulan estas vías de señalización hacia la activación del factor de transcripción NRF2, que favorece la expresión de enzimas antioxidantes (e.g. catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, etc.),^(11,45) fortaleciendo con ello la capacidad de respuesta del tejido ante una situación de estrés oxidativo.

1.3. Regulación enteroendocrina

Las células enteroendocrinas son células del epitelio intestinal especializadas en secretar hormonas. Las enterohormonas participan en la regulación de la ingesta, la digestión, la secreción de insulina y el metabolismo. En el intestino tienen especial relevancia el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), el péptido tirosina tirosina (PYY) y la colecistoquinina (CCK).⁽⁴⁹⁾

A medida que avanzan por el tracto gastrointestinal, los componentes de la dieta (nutrientes o no nutrientes), y los productos de su degradación, interaccionan con los receptores luminales de las células enteroendocrinas. En respuesta, estas células secretan las hormonas que, de forma paracrina, endocrina (a través del torrente sanguíneo) y por la activación del eje intestino-cerebro, ejercen sus funciones locales y periféricas.^(50,51)

La CCK, por ejemplo, es secretada en el duodeno en respuesta a ácidos grasos de 12 o más carbonos.⁽⁵²⁾ Esta hormona tiene acción anorexigénica que consiste en disminuir el tránsito gastrointestinal para favorecer la sensación de plenitud y disminuir la ingesta a corto plazo.⁽⁵³⁾ Así, la grasa en la comida es un potente inhibidor de la ingesta a corto plazo. Sin embargo, el consumo de una dieta alta en grasa provoca concentraciones plasmáticas altas y mantenidas de CCK que generan tolerancia rápidamente.⁽⁵⁴⁾

PYY es secretado por las células L (un tipo de células endocrinas localizadas en el íleon distal y colon). Su principal función es aumentar la sensación de saciedad y, por tanto, disminuir la ingesta de alimentos. La secreción se produce por contacto directo de la célula L con nutrientes o por una vía indirecta activada por la CCK.⁽⁵⁵⁾

GLP-1 también es producido por las células L del intestino y es un potente inductor de la secreción de insulina dependiente de glucosa, por lo que tiene un papel importante en la regulación glucémica.⁽⁵⁶⁾ Además de los elementos ingeridos y los productos de su digestión, los productos de la degradación bacteriana, como el butirato, también están relacionados con la mayor producción y secreción de GLP-1.^(55,57)

La evidencia sugiere que en los individuos con trastornos metabólicos la producción de hormonas intestinales no es adecuada. Se ha comprobado que el consumo de una dieta alta en grasa puede alterar (aumentar o disminuir) la producción de CCK, pero lo más relevante es la disminución de la sensibilidad a esta hormona y el retraso en la producción posprandial, por lo que disminuye la sensibilidad gastrointestinal a la grasa.^(51,58) Además, la secreción de GLP-1 y PYY en los segmentos finales del intestino delgado y en el colon también se ha notificado alterada en distintas enfermedades relacionadas con el SM. Por tanto, en el SM las concentraciones posprandiales de CCK, PYY y GLP-1 se encuentran reducidas en comparación con sujetos sanos. Estas concentraciones son menores cuanto más grave es el SM.⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ Por todo ello, la modulación de estas hormonas tiene un elevado interés en el SM.

Numerosos factores influyen en la diferenciación de las células enteroendocrinas y también en la secreción de las hormonas. Entre estos factores se encuentran la dieta, la microbiota y los prebióticos, por lo que modificar la dieta y consecuentemente la microbiota puede regular los péptidos intestinales.⁽⁵⁵⁾

Aunque se han evaluado PA de distintos orígenes (uva, cacao, copoazú, etc.), la mayoría de los ensayos han empleado GSPE para comprobar el posible efecto regulador de la secreción de las enterohormonas. En los ensayos con modelos de intestino de ratón *ex vivo* el GSPE disminuyó la secreción de CCK en duodeno, mientras que estimuló la secreción de GLP-1 y PYY en íleon.

En las secciones colónicas, los metabolitos de GSPE también mejoraron la secreción de GLP-1 y PYY. De forma similar, la administración de GSPE *in vivo* aumentó las concentraciones plasmáticas de GLP-1 y PYY.⁽⁴⁹⁾

Adicionalmente, el consumo de GSPE inhibió la dipeptidil peptidasa-4, la enzima que se encarga de degradar el GLP-1. Así, las concentraciones plasmáticas posprandiales de GLP-1 se mantuvieron elevadas durante más tiempo y facilitó la secreción de insulina.⁽⁵⁶⁾

En conclusión, la suplementación con GSPE mejoró la producción de péptidos intestinales en ratones con SM, lo que implica un mejor control de la glucemia.

2. Interés potencial del consumo de proantocianidinas en la prevención del síndrome metabólico

Las PA han demostrado en numerosos estudios que mejoran las alteraciones intestinales en modelos animales y pacientes con SM y, por tanto, que son unos compuestos útiles para revertir los efectos intestinales nocivos del SM. Sin embargo, no son tantos los experimentos que han evaluado el interés potencial del consumo de estos compuestos para evitar que aparezcan las alteraciones que, en última instancia, llevan al desarrollo del SM.

El consumo de PA en situación fisiológica, por su actividad antimicrobiana y prebiótica, provoca cambios en la microbiota intestinal, aunque estos no son tan consistentes como los observados en individuos con SM.^(4,21) En general, las PA aumentan la diversidad microbiana intestinal y modifican el perfil bacteriano. Así, en diversos ensayos clínicos realizados en sujetos sanos, el consumo de alimentos o extractos ricos en PA modificó el microbioma fecal. Se encontraron incrementados géneros como *Bifidobacterium*, *Lactococcus* y *Enterococcus*, y especies como *Akkermansia muciniphila*, y disminuyó *Clostridium histolyticum*.^(25,62) Estas modificaciones están asociadas a un ambiente colónico más saludable.

En cuanto al mantenimiento de la barrera intestinal, Gil-Cardoso et al. diseñaron un experimento en el que administraron un GSPE los diez días previos al consumo de una dieta alta en grasa y azúcares. De esta forma, evaluaron si el consumo de GSPE previo a una dieta potentemente inductora de SM puede prevenir de la disfunción intestinal, con resultados alentadores. En el test de administración oral de ovoalbúmina, los ratones que recibieron GSPE como tratamiento preventivo presentaron concentraciones menores de ovoalbúmina en plasma que los alimentados con la dieta alta en grasa y azúcares tras 12 y 17 semanas del consumo de esta dieta. Coherentemente, los valores TEER en este grupo de animales fueron mayor en las diversas secciones intestinales. El GSPE como tratamiento preventivo redujo el incremento de TNF- α en plasma y también previno del aumento de LPS en plasma y de la sobreactividad de la MPO intestinal, situando estos valores en el rango normal.⁽⁶³⁾

La ingesta de PA en estas condiciones también mejoró la regulación enteroendocrina. El consumo de una mezcla de diferentes bayas (todas ellas ricas en PA) por sujetos sanos aumentó las concentraciones plasmáticas posprandiales de GLP-1. Además, mejoró el perfil glucémico (disminuyó la glucosa posprandial temprana y produjo una caída más lenta de la glucemia en la fase tardía), y produjo una secreción de insulina más baja pero prolongada (consecuente con el perfil glucémico), que se asocia a menor riesgo de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.⁽⁶⁴⁾

Por tanto, y a pesar de que son necesarios más ensayos en este ámbito, existe un interés potencial en el consumo de PA para la prevención del SM.

D. CONCLUSIONES

El consumo de una dieta occidental a largo plazo (inductora de SM) provoca disbiosis intestinal, inflamación crónica de bajo grado, disrupción de la barrera intestinal y aumento de la permeabilidad. Todas estas alteraciones facilitan la endotoxemia y parecen tener un papel relevante en el origen del SM.

Las dietas con mayor aporte de PA corrigen la disbiosis intestinal propia del SM: disminuyen las especies relacionadas con la inflamación intestinal y aumentan las especies antiinflamatorias y productoras de butirato, que mantienen una buena salud intestinal. Estas modificaciones en la microbiota disminuyen la ratio F/B y tienen efectos beneficiosos en sí mismos que forman parte de los efectos positivos resultantes del consumo de PA en el intestino y órganos periféricos.

Las PA tienen numerosas propiedades beneficiosas que, por su efecto a diferentes niveles, restauran la integridad de la barrera intestinal. Entre estas se encuentran las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimutagénicas, antineoplásicas, etc. Así, el consumo de PA favorece la expresión de mucina 2 y péptidos antimicrobianos, disminuye la hiperpermeabilidad intestinal, reduce la inflamación intestinal y el estrés oxidativo, y protege del desarrollo de cáncer colorrectal. Adicionalmente, las PA aumentan la secreción de GLP-1 y PYY tras la ingesta, mientras que disminuyen la secreción de CCK (lo que posiblemente reduzca la pérdida de sensibilidad a esta hormona), mejorando el control de la glucemia en individuos con SM.

Restaurar la integridad de la barrera intestinal es un aspecto crucial en el tratamiento del SM. Teniendo en cuenta la ausencia de efectos adversos, y a pesar de que es necesario que se realicen más experimentos con animales y ensayos clínicos, el empleo de PA como coadyuvante en la terapia, como complemento alimenticio o ingrediente funcional puede ser una buena estrategia en el tratamiento del SM.

Por último, el consumo de PA previo al desarrollo de SM evita las alteraciones que provocan la inflamación intestinal y el aumento de permeabilidad, protegiendo así la salud intestinal. Por tanto, el empleo de PA puede ser una estrategia nutricional prometedora para evitar, o al menos retrasar, el desarrollo de SM.

E. BIBLIOGRAFÍA

1. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* [Internet]. 2018 [citado 19 de febrero de 2020];36(1):14–20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29241747>
2. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2016 [citado 20 de febrero de 2020];26(4):364–73. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050173815002492>
3. Masumoto S, Terao A, Yamamoto Y, Mukai T, Miura T, Shoji T. Non-absorbable apple procyanidins prevent obesity associated with gut microbial and metabolomic changes. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado 26 de marzo de 2020];6(1):1–10. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep31208>
4. Macho-González A, Garcimartín A, López-Oliva E, Benedí J, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Papel de las proantocianidinas sobre la microbiota, permeabilidad intestinal e inflamación. En: Marcos A, editor. *INMUNONUTRICIÓN Estilo de vida*. 2ª ed. Editorial Panamericana; 2020. p. 245–66.
5. Van Hul M, Geurts L, Plovier H, Druart C, Everard A, Ståhlman M, et al. Reduced obesity, diabetes, and steatosis upon cinnamon and grape pomace are associated with changes in gut microbiota and markers of gut barrier. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 [citado 21 de febrero de 2020];314(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874357/>
6. Nishitsuji K, Xiao J, Nagatomo R, Umemoto H, Morimoto Y, Akatsu H, et al. Analysis of the gut microbiome and plasma short-chain fatty acid profiles in a spontaneous mouse model of metabolic syndrome. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [citado 30 de marzo de 2020];7(1). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-16189-5>
7. Sittipo P, Lobionda S, Lee YK, Maynard CL. Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases. *J Microbiol* [Internet]. 2018 [citado 30 de marzo de 2020];56(3):154–62. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12275-018-7548-y>
8. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermúdez-Humarán LG, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: Molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2011

- [citado 27 de febrero de 2020];3(9):559–72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3265717/>
9. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev esp enferm dig*. 2015;107(11):686-696.
 10. Portela-Cidade JP, Borges-Canha M, Leite-Moreira AF, Pimentel-Nunes P. Systematic Review of the Relation Between Intestinal Microbiota and Toll-Like Receptors in the Metabolic Syndrome: What Do We Know So Far? *GE Port J Gastroenterol* [Internet]. 2015 [citado 24 de marzo de 2020]; 22(6):240–58. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28868416>
 11. González-Quilen C, Rodríguez-Gallego E, Beltrán-Debón R, Pinent M, Ardévol A, Blay MT, et al. Health-promoting properties of proanthocyanidins for intestinal dysfunction. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado 24 de marzo de 2020];12(1):130. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31906505>
 12. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [citado 23 de febrero de 2020];20(43):16079–94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473159>
 13. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2015 [citado 1 de marzo de 2020];11(10):577–91. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2015.128>
 14. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* [Internet]. 2016 [citado 31 de marzo de 2020];534:213–7. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nature18309>
 15. Salvadó MJ, Casanova E, Fernández-Iglesias A, Arola L, Bladé C. Roles of proanthocyanidin rich extracts in obesity. *Food Funct* [Internet]. 2015 [citado 26 de marzo de 2020];6(4):1053–71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25669490/>
 16. Smeriglio A, Barreca D, Bellocco E, Trombetta D. Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: occurrence, dietary intake and pharmacological effects. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2017 [citado 20 de marzo de 2020];174(11):1244–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27646690/>
 17. Rasmussen SE, Frederiksen H, Krogholm KS, Poulsen L. Dietary proanthocyanidins: Occurrence, dietary intake, bioavailability, and protection against cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2005 [citado 12 de marzo de 2020];49(2):159–74. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/mnfr.200400082>
 18. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of Dietary Polyphenols and Gut Microbiota Metabolism: Antimicrobial Properties. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 [citado 19 de marzo de 2020];2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/905215>
 19. Paredes Salido F, Clemente Fernández A. Polifenoles de aplicación en farmacia. *Offarm* [Internet]. 2005 [citado 18 de marzo de 2020];24(8):85–94. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-polifenoles-aplicacion-farmacia-13078579>
 20. Constabel CP. Molecular Controls of Proanthocyanidin Synthesis and Structure: Prospects for Genetic Engineering in Crop Plants. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2018 [citado 18 de marzo de 2020];66(38):9882–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b02950>
 21. Ou K, Gu L. Absorption and metabolism of proanthocyanidins. *J Funct Foods* [Internet]. 2014 [citado 21 de marzo de 2020];7(1):43–53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464613001886>
 22. Bladé C, Aragonès G, Arola-Arnal A, Muguerza B, Bravo FI, Salvadó MJ, et al. Proanthocyanidins in health and disease. *BioFactors* [Internet]. 2016 [citado 29 de marzo de 2020];42(1):5–12. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-18344408352&partnerID=40&md5=64b5508d61c8721e73e0597d7293bd4b>
 23. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. The role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2008 [citado 30 de marzo de 2020];27(2):104–19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17973645/>
 24. Santos-Marcos JA, Perez-Jimenez F, Camargo A. The role of diet and intestinal microbiota

- in the development of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2019 [citado 4 de abril de 2020];70:1–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082615/>
25. Zhang L, Carmody RN, Kalariya HM, Duran RM, Moskal K, Poulev A, et al. Grape proanthocyanidin-induced intestinal bloom of *Akkermansia muciniphila* is dependent on its baseline abundance and precedes activation of host genes related to metabolic health. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2018 [citado 13 de abril de 2020];56:142–51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29571008>
 26. Zhi C, Huang J, Wang J, Cao H, Bai Y, Guo J, et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2019 [citado 31 de marzo de 2020];38:1987–98. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-019-03623-x>
 27. Lee S, Keirse KI, Kirkland R, Grunewald ZI, Fischer JG, de La Serre CB. Blueberry Supplementation Influences the Gut Microbiota, Inflammation, and Insulin Resistance in High-Fat-Diet-Fed Rats. *J Nutr* [Internet]. 2018 [citado 12 de mayo de 2020];148(2):209–19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29490092>
 28. Tran HQ, Bretin A, Adeshirlarijany A, Yeoh BS, Vijay-Kumar M, Zou J, et al. “Western Diet”-Induced Adipose Inflammation Requires a Complex Gut Microbiota. *CMGH* [Internet]. 2020 [citado 12 de mayo de 2020];9(2):313–33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31593782>
 29. Zou J, Chassaing B, Singh V, Pellizzon M, Ricci M, Fythe MD, et al. Fiber-Mediated Nourishment of Gut Microbiota Protects against Diet-Induced Obesity by Restoring IL-22-Mediated Colonic Health. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2018 [citado 12 de mayo de 2020];23(1):41–53.e4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29276170/>
 30. Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* [Internet]. 2005 [citado 12 de mayo de 2020];7(3):211–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.02.013>
 31. Zeng H, Ishaq SL, Liu Z, Bukowski MR. Colonic aberrant crypt formation accompanies an increase of opportunistic pathogenic bacteria in C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2018 [citado 9 de junio de 2020];54:18–27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286317306575?via%3Dihub#>
 32. Ferguson PJ, Kurowska EM, Freeman DJ, Chambers AF, Koropatnick J. In vivo inhibition of growth of human tumor lines by flavonoid fractions from cranberry extract. *Nutr Cancer* [Internet]. 2006 [citado 12 de mayo de 2020];56(1):86–94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17176222>
 33. Engelbrecht AM, Mattheyse M, Ellis B, Loos B, Thomas M, Smith R, et al. Proanthocyanidin from grape seeds inactivates the PI3-kinase/PKB pathway and induces apoptosis in a colon cancer cell line. *Cancer Lett* [Internet]. 2007 [citado 12 de mayo de 2020];258(1):144–53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923279>
 34. Zhang C, Chen W, Zhang X, Zheng Y, Yu F, Liu Y, et al. Grape seed proanthocyanidins induce mitochondrial pathway-mediated apoptosis in human colorectal carcinoma cells. *Oncol Lett* [Internet]. 2017 [citado 12 de mayo de 2020];14(5):5853–60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29113217>
 35. López-Oliva E, Agis-Torres A, Goñi I, Muñoz-Martínez E. Grape antioxidant dietary fibre reduced apoptosis and induced a pro-reducing shift in the glutathione redox state of the rat proximal colonic mucosa. *Br J Nutr* [Internet]. 2010 [citado 12 de mayo de 2020];103:1110–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0007114509992996>
 36. Rodríguez-Daza MC, Daoust L, Boutkrabt L, Pilon G, Varin T, Dudonné S, et al. Wild blueberry proanthocyanidins shape distinct gut microbiota profile and influence glucose homeostasis and intestinal phenotypes in high-fat high-sucrose fed mice. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [citado 15 de mayo de 2020];10(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7010699/>
 37. Gulhane M, Murray L, Lourie R, Tong H, Sheng YH, Wang R, et al. High Fat Diets Induce Colonic Epithelial Cell Stress and Inflammation that is Reversed by IL-22. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado 16 de mayo de 2020];6(1):1–17. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep28990>

38. Chassaing B, Raja SM, Lewis JD, Srinivasan S, Gewirtz AT. Colonic Microbiota Encroachment Correlates With Dysglycemia in Humans. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 [citado 18 de mayo de 2020];4(2):205–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649593/>
39. Guo X, Li J, Tang R, Zhang G, Zeng H, Wood RJ, et al. High Fat Diet Alters Gut Microbiota and the Expression of Paneth Cell-Antimicrobial Peptides Preceding Changes of Circulating Inflammatory Cytokines. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2020];2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/9474896>
40. Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA, Parthasarathy S. Negative Effects of a High-Fat Diet on Intestinal Permeability: A Review. *Adv Nutr* [Internet]. 2020 [citado 30 de mayo de 2020];11(1):77–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz061>
41. Araújo JR, Tomas J, Brenner C, Sansonetti PJ. Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. *Biochimie* [Internet]. 2017 [citado 30 de mayo de 2020];141:97–106. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28571979/>
42. González-Quilen C, Gil-Cardoso K, Ginés I, Beltrán-Debón R, Pinent M, Ardévol A, et al. Grape-seed proanthocyanidins are able to reverse intestinal dysfunction and metabolic endotoxemia induced by a cafeteria diet in wistar rats. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado 30 de mayo de 2020];11(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31035432/>
43. Wong X, Madrid AM, Tralma K, Castillo R, Carrasco-Pozo C, Navarrete P, et al. Polyphenol extracts interfere with bacterial lipopolysaccharide in vitro and decrease postprandial endotoxemia in human volunteers. *J Funct Foods* [Internet]. 2016 [citado 30 de junio de 2020];26:406–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.08.011>
44. Nie Y, Stürzenbaum SR. Proanthocyanidins of Natural Origin: Molecular Mechanisms and Implications for Lipid Disorder and Aging-Associated Diseases. *Adv Nutr* [Internet]. 2019 [citado 26 de junio de 2020];10(3):464–78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520035/>
45. Yang L, Xian D, Xiong X, Lai R, Song J, Zhong J. Proanthocyanidins against Oxidative Stress: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [citado 3 de junio de 2020];2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5884402/>
46. Nallathambi R, Poulev A, Zuk JB, Raskin I. Proanthocyanidin-Rich Grape Seed Extract Reduces Inflammation and Oxidative Stress and Restores Tight Junction Barrier Function in Caco-2 Colon Cells. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado 26 de junio de 2020];12(6):1623. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1623>
47. Gil-Cardoso K, Ginés I, Pinent M, Ardévol A, Arola L, Blay M, et al. Chronic supplementation with dietary proanthocyanidins protects from diet-induced intestinal alterations in obese rats. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2017 [citado 2 de junio de 2020];61(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28218448/>
48. Garagiola ML, Tarán M, Scribano MP, Balceda A, García E, Fonseca I, et al. Mieloperoxidasa como indicador de estrés oxidativo en el síndrome metabólico. *Rev ARGENTINA Cardiol* [Internet]. 2016 [citado 2 de junio de 2020];84(6):538–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i6.9946>
49. Casanova-Martí A, Serrano J, Blay MT, Terra X, Ardévol A, Pinent M. Acute selective bioactivity of grape seed proanthocyanidins on enteroendocrine secretions in the gastrointestinal tract. *Food Nutr Res* [Internet]. 2017 [citado 30 de mayo de 2020];61(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5475339/>
50. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB. *Physiol Rev* [Internet]. 2017 [citado 30 de mayo de 2020];97(1):411–63. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2014>
51. Hajishafiee M, Bitarafan V, Feinle-Bisset C. Gastrointestinal sensing of meal-related signals in humans, and dysregulations in eating-related disorders. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado 30 de mayo de 2020];11(6). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu11061298>
52. Chang C-Y, Kanthimathi MS, Tan ATB, Nesaretnam K, Teng KT. The amount and types

- of fatty acids acutely affect insulin, glycemic and gastrointestinal peptide responses but not satiety in metabolic syndrome subjects. *Eur J Nutr* [Internet]. 2018 [citado 30 de mayo de 2020];57(1):179–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1307-9>
53. Serrano J, Casanova-Martí A, Gil-Cardoso K, Blay MT, Terra X, Pinent M, et al. Acutely administered grape-seed proanthocyanidin extract acts as a satiating agent. *Food Funct* [Internet]. 2016 [citado 30 de mayo de 2020];7(1):483–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514231/>
 54. Savastano DM, Covasa M. Adaptation to a High-Fat Diet Leads to Hyperphagia and Diminished Sensitivity to Cholecystokinin in Rats. *J Nutr* [Internet]. 2005 [citado 30 de mayo de 2020];135(8):1953–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/135.8.1953>
 55. Covasa M, Stephens RW, Todorean R, Cobuz C. Intestinal sensing by gut microbiota: Targeting gut peptides. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019 [citado 30 de mayo de 2020];10(82). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390476/>
 56. Yamashita Y, Okabe M, Natsume M, Ashida H. Cinnamtannin A2, a tetrameric procyanidin, increases GLP-1 and insulin secretion in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2013 [citado 30 de mayo de 2020];77(4):888–91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23563558/>
 57. Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 [citado 30 de mayo de 2020];288(35):25088–97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3757173/>
 58. Little TJ, Feinle-Bisset C. Oral and gastrointestinal sensing of dietary fat and appetite regulation in humans: Modification by diet and obesity. *Front Neurosci* [Internet]. 2010 [citado 30 de mayo de 2020];4(178). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088697/>
 59. Zwiriska-Korzala K, Konturek SJ, Sodowski M, Wylezol M, Kuka D, Sowa P, et al. Basal and postprandial plasma levels of PYY, ghrelin, cholecystokinin, gastrin and insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2007 [citado 30 de mayo de 2020];58(SUPPL. 1):13–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443025/>
 60. Belhayara MI, Mellouk Z, Hamdaoui MS, Bachaoui M, Kheroua O, Malaisse WJ. The metabolic syndrome: Emerging novel insights regarding the relationship between the homeostasis model assessment of insulin resistance and other key predictive markers in young adults of western Algeria. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado 30 de mayo de 2020];12(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146633/>
 61. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1 and leptin concentrations in obese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* [Internet]. 2000 [citado 30 de mayo de 2020];17(10):713–9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1464-5491.2000.00367.x>
 62. Cires MJ, Wong X, Carrasco-Pozo C, Gotteland M. The Gastrointestinal Tract as a Key Target Organ for the Health-Promoting Effects of Dietary Proanthocyanidins. *Front Nutr* [Internet]. 2017 [citado 5 de junio de 2020];3(57). Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2016.00057/full>
 63. Gil-Cardoso K, Ginés I, Pinent M, Ardévol A, Blay M, Terra X. The co-administration of proanthocyanidins and an obesogenic diet prevents the increase in intestinal permeability and metabolic endotoxemia derived to the diet. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2018 [citado 5 de junio de 2020];62:35–42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.012>
 64. Törrönen R, Sarkkinen E, Niskanen T, Tapola N, Kilpi K, Niskanen L. Postprandial glucose, insulin and glucagon-like peptide 1 responses to sucrose ingested with berries in healthy subjects. *Br J Nutr* [Internet]. 2012 [citado 6 de junio de 2020];107(10):1445–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21929838/>