

Bioactividad de los polifenoles de la dieta en el metabolismo de obesidad

Bioactivity of dietary polyphenols in obesity metabolism

ROSARIO M. RIVERA-RANGEL^{1*} Y JUAN A. SUÁREZ-CUENCA²

¹Departamento de Medicina Interna; ²Laboratorio de Metabolismo Experimental. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

RESUMEN

La obesidad es un problema multifactorial con fenotipo de riesgo cardiometabólico que requiere un estilo de vida saludable con intervenciones dietéticas como pilar del tratamiento. El auge en la investigación de componentes bioactivos de la dieta permite conocer su regulación en la expresión de genes y en la patogénesis de obesidad. Los polifenoles son compuestos variables y abundantes en alimentos de origen vegetal en la dieta de nuestra población. La adherencia a patrones dietéticos ricos en polifenoles confiere beneficios en la progresión de obesidad, función inmunomoduladora con regulación a la baja de vías de señalización proinflamatorias y disminución del estrés oxidativo, mejora la homeostasis de glucosa, regula la diferenciación de adipocitos, la oxidación de ácidos grasos y modula el microbioma intestinal. La evidencia en los beneficios que otorgan los polifenoles está bien establecida a nivel preclínico; sin embargo, la traslación al entorno clínico en las intervenciones dietéticas sigue siendo compleja debido a la variabilidad en la dosis efectiva, la biodisponibilidad y la falta de estandarización. Promover la investigación clínica activa con intervenciones dietéticas que incluyan estos componentes, así como promover la alimentación de la población basada en estos nutrimentos, contribuye al control de la transición exponencial de la obesidad.

Palabras clave: Polifenoles. Metabolismo. Obesidad.

ABSTRACT

Obesity is a multifactorial problem with a cardiometabolic risk phenotype that requires a healthy lifestyle with dietary interventions as the mainstay of treatment. The boom in the research of bioactive components of the diet allows to know their regulation in the expression of genes and in the pathogenesis of obesity. Polyphenols are variable and abundant compounds in foods of plant origin in the diet of our population. Adherence to dietary patterns rich in polyphenols confers benefits in the progression of obesity, and in immunomodulatory function with downregulation of proinflammatory signaling pathways, decrease oxidative stress, and improve glucose homeostasis; they regulate the differentiation of adipocytes, the oxidation of fatty acids and modulate the intestinal microbiome. The evidence on the benefits provided by polyphenols is well established at the preclinical level; however, translation to the clinical setting in dietary interventions remains complex due to variability in effective dose, bioavailability, and lack of standardization. Promote active clinical research with dietary interventions that include these components, as well as promoting the diet of the population based on these nutrients, contributes to the control of the exponential transition of obesity.

Keywords: Polyphenols. Metabolism. Obesity.

*Correspondencia:

Rosario M. Rivera-Rangel

E-mail: dra.minervarivera@gmail.com

Fecha de recepción: 16-06-2023

Fecha de aceptación: 05-04-2024

DOI: 10.24875/RME.23000024

Disponible en internet: 04-11-2024

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2024;11:137-146

2462-4144 / © 2024 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ANTECEDENTES

La obesidad es un problema de salud pública mundial que presenta una transición epidemiológica con un rápido incremento en la tasa de incidencia. En México, la tasa incrementó a 37.5% para hombres adultos y a 40.2% para mujeres adultas¹, con una creciente relevancia en niños y adolescentes². La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial con riesgo cardiometabólico que se produce por la desregulación del equilibrio energético como resultado en una alta ingesta de energía en la dieta y un bajo gasto energético consumido, traduciéndose en incremento del peso corporal definido por índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ³. Además, es un proceso inflamatorio de bajo grado en el tejido adiposo con desregulación de las células y moléculas del sistema inmunitario proinflamatorio y antiinflamatorio⁴.

Los objetivos del tratamiento radican en la implementación de un estilo de vida saludable con cambios cognitivo-conductuales que influyan sobre la pérdida de peso, centrándose en decisiones dietéticas como un pilar del tratamiento⁵. Solo el 20% de la obesidad se explica por los genes, el resto se atribuye a factores modificables, siendo fundamental el factor dietético y los componentes de la dieta, algunos de ellos asociados a la regulación de cambios epigenéticos⁶.

La adherencia a patrones dietéticos basados en componentes bioactivos produce efectos protectores que disminuyen la inflamación, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina (IR), teniendo efectos antiangiogénicos e hipolipemiantes⁷. El auge en la «nutrición de precisión» ha desarrollado la investigación activa en la composición de nutrientes y sus beneficios con una variabilidad metabólica que ayuda a desarrollar intervenciones dietéticas. El objetivo no solo es lograr un balance energético negativo, sino mejorar el aporte nutricional reduciendo la ingesta de carbohidratos y lípidos, e incrementando el consumo de estos nutrimentos bioactivos en la dieta⁸.

Si bien se ha establecido que algunos macronutrientes modifican el metabolismo con disminución de marcadores de riesgo de enfermedades cardiometabólicas⁹, los micronutrientes han revolucionado los patrones alimenticios recomendados. La dieta

mediterránea representa uno de los primeros ejemplos de una correlación positiva por sus efectos benéficos, explicados por la ingesta regular y variada de componentes bioactivos polifenólicos. Aunque no existe una dosis diaria recomendada establecida, los polifenoles tienen un papel importante en la modulación y prevención de estas enfermedades metabólicas⁴, motivo por el cual el objetivo de esta revisión es mostrar la evidencia existente del mecanismo de acción beneficioso de los polifenoles en el metabolismo de la obesidad, promoviendo la investigación clínica activa con intervenciones dietéticas que incluyan estos componentes; así como promover la alimentación de la población basada en estos nutrimentos.

La ingesta de polifenoles está asociada con una reducción del riesgo cardiometabólico¹⁰. Su bioactividad *in vitro* e *in vivo* está bien establecida en la disminución de la inflamación de bajo grado y la prevención de la progresión de la obesidad y sus comorbilidades. Sin embargo, los estudios clínicos centrados en la modulación transcriptómica de estos polifenoles en pacientes obesos aún son limitados y no suelen recapitular los resultados del entorno preclínico. La medicina traslacional sigue siendo un campo de estudio dependiente de su biodisponibilidad, su estabilidad fisicoquímica, la formación de complejos, la interacción con los alimentos, su absorción gastrointestinal y su transformación metabólica mediada por el hígado, el intestino y la microbiota¹¹. Pese a esta discrepancia, un número creciente de ensayos ha mostrado una correlación entre su consumo y sus efectos benéficos¹².

Los polifenoles están disponibles en alimentos ampliamente consumidos de origen vegetal. Tienen una estructura molecular típica con uno o más anillos aromáticos y uno o más dobles enlaces, con más de un grupo hidroxilo, lo que garantiza su acción antioxidante e influye significativamente en su estabilidad¹³. Se clasifican como flavonoides (flavonoles, flavanoles, flavones, flavanonas, isoflavonas y antocianinas) y no flavonoides (ácidos fenólicos, ácidos hidroxycinámicos, lignanos, estilbenos y taninos), identificándose hasta más de 8,000 de estas moléculas y predominando en frutas, verduras, cereales, legumbres, cacao, bebidas como el té, el café y el vino tinto, y algunas especias y semillas. La diversidad de compuestos y variabilidad en los alimentos puede explicar la heterogeneidad en la eficacia de los polifenoles dietéticos¹⁴.

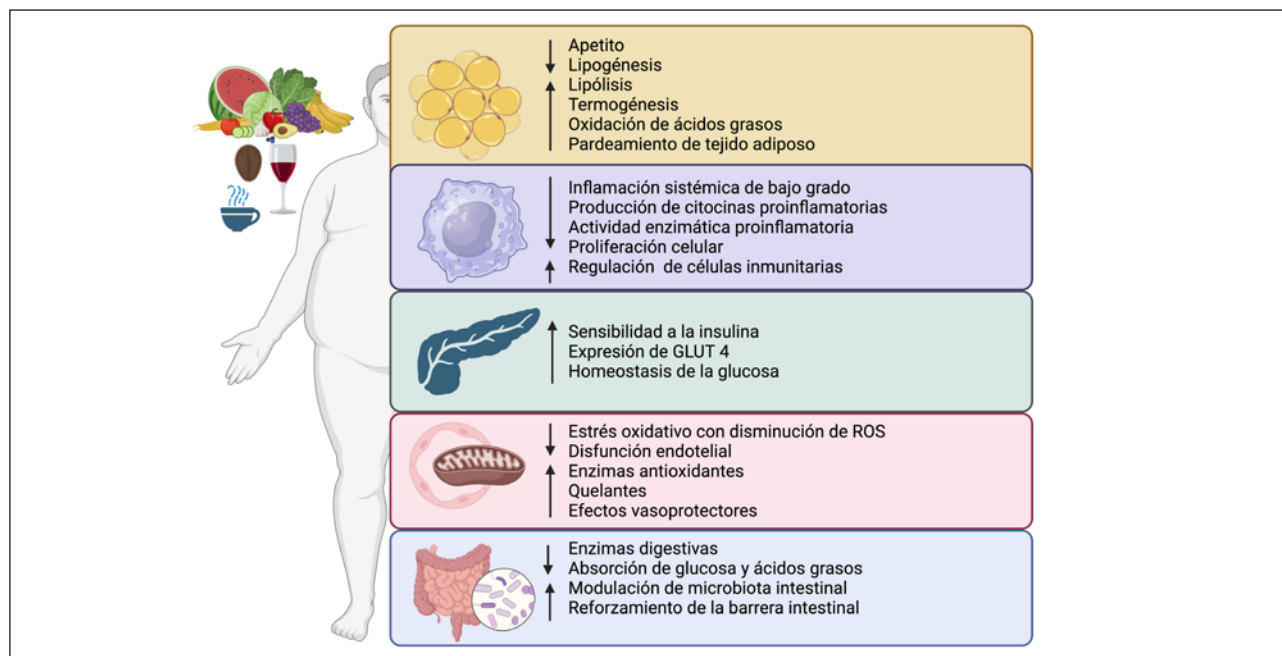


Figura 1. Efectos de los polifenoles en el metabolismo y regulación de la adipogénesis, respuesta inmunitaria, resistencia a la insulina, estrés oxidativo y microbiota intestinal en la obesidad (creado con BioRender.com). GLUT-4: transportador de glucosa tipo 4; ROS: especies reactivas de oxígeno.

Los polifenoles de la dieta tienen poca absorción; menos del 5% se absorbe y llega al plasma sin transformación. Se biotransforman por la microbiota intestinal en una variedad de nuevas estructuras químicas que pueden pasar fácilmente a la circulación sanguínea sistémica. Se metabolizan dentro de los enterocitos y el hígado mediante reacciones enzimáticas de fase I y fase II, formando sus metabolitos¹⁵. La molécula original es, en la mayoría de los casos, indetectable. Incluso por métodos analíticos altamente sensibles, ya que alcanza niveles plasmáticos muy bajos que no pueden proporcionar concentraciones celulares eficientes para justificar su determinación¹².

Los efectos dependen de la cantidad y absorción; la ingesta de polifenoles se evalúa actualmente utilizando datos extraídos de los cuestionarios de frecuencia de alimentos. También se ha estimado utilizando el análisis de diferentes biomarcadores, principalmente metabolitos conjugados con enzimas de fase II, presentes en plasma, orina y heces¹⁶. La ingesta diaria recomendada de acuerdo con las guías internacionales es de 1,000 mg/día¹⁷. Estudios han estimado la ingesta en población general en 900 mg/día con las principales fuentes dietéticas en

el café, té, vino (especialmente el vino tinto), frutas y verduras¹⁸. Sin embargo, existe una variabilidad en el consumo diario entre cada región, reportando aproximadamente 820 ± 323 mg día, con 443 ± 218 mg de flavonoides, 304 ± 156 mg de ácidos fenólicos y 73 mg de otros grupos de polifenoles¹⁹. En México, el consumo promedio de polifenoles totales es de 684 mg/día, con la ingesta más alta en Baja California (750 mg/d) y la más baja en Yucatán (536 mg/d)²⁰.

MECANISMO DE LOS POLIFENOLES DE LA DIETA EN EL METABOLISMO DE LA OBESIDAD

La eficacia de los polifenoles a nivel clínico se muestra con reducción significativa en el peso corporal, el IMC y el perímetro de la cintura. Siendo el reflejo de su bioactividad como reguladores de las vías de señalización de la inflamación, el equilibrio de oxidoreducción (REDOX), la lipogénesis y la lipólisis, la diferenciación de adipocitos y la modificación del microbioma intestinal (Fig. 1)²¹. México es un país de

gran biodiversidad alimenticia, en el que la esencia de la comida tradicional mexicana se basa en sus orígenes prehispánicos, con alimentos básicos de origen vegetal con altas cantidades de diversos nutrientes. La suplementación con algunos alimentos de la dieta mexicana como el cacao, el nopal, el aguacate y el frijol, debido al alto nivel de polifenoles, ha mostrado una mejora significativa en los valores antropométricos, reducción de los niveles de colesterol y triglicéridos, mejora en la glucosa plasmática en ayuno, así como en los valores del índice del modelo homeostático de IR (HOMA-IR). Sin embargo, dada la heterogeneidad de los estudios, la evidencia sigue siendo insuficiente²².

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LOS POLIFENOLES EN OBESIDAD

El tejido adiposo está compuesto de preadipocitos, macrófagos (M1 y M2) y células endoteliales, lo que permite su capacidad de promover la inflamación. Los macrófagos M1 producen citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6) y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1). Los macrófagos M2 son antiinflamatorios, están involucrados en el mantenimiento de la homeostasis tisular y suelen estar presentes en el tejido adiposo de individuos no obesos. También participan las células T *natural killer* (NK) dentro del tejido como reguladores de la inflamación en la obesidad²³.

Como se ha mencionado, la obesidad se acompaña de una inflamación de bajo grado que afecta al almacenamiento de grasa en el tejido adiposo, lo que resulta en exceso de ácidos grasos libres (FFA) y triglicéridos en plasma que contribuyen a la inducción de la IR y al depósito de grasa ectópica en músculo y en hígado. Los adipocitos, junto con los macrófagos infiltrados, actúan de manera sinérgica para causar la producción de moléculas proinflamatorias, incluido el óxido nítrico inducible (iNOS), citocinas TNF- α , IL-6 y MPC-1. Una alta ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas influye en una inflamación persistente que activa las vías de señalización del factor nuclear-kappa B (NF- κ B) con mayor

producción de TNF- α e IL-6, así como leptina por las células del tejido adiposo blanco (WAT). También se induce la producción de proteína C reactiva (PCR) de fase aguda con regulación a la baja de las vías antiinflamatorias dependientes de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK)²⁴. En esta vía los polifenoles promueven la activación de AMPK, que es un sensor de energía que regula el metabolismo energético, además de relacionarse con genes asociados a obesidad como FTO que regulan la acumulación de lípidos en el músculo. El AMPK activo se une a otras cinasas, promueve la generación de trifosfato de adenosina (ATP) para inhibir las vías anabólicas y estimula la termogénesis en adipocitos marrones o pardos, induciendo el aumento en el gasto de energía y por tanto la pérdida de peso²⁵.

Los polifenoles también regulan otras vías de respuesta inmunitaria, bloquean receptores tipo *tol* (TLR) y regulan a la baja vías relacionadas con la inflamación, como la vía de NF- κ B, PI3K/Akt, IKK/JNK y JAK/STAT. También influyen sobre el potencial de oxidorreducción celular, la actividad enzimática, la proliferación celular y las vías de transducción de señalización¹². Estudios *in vivo* e *in vitro* demuestran que algunos de ellos, como el resveratrol, pueden inhibir la ciclooxigenasa, inactivar el receptor gamma activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR γ), que es un factor de transcripción en la regulación de adipogénesis, e induce óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en macrófagos murinos. Con esto reducen la expresión de citocinas proinflamatorias, regulando a la baja NF- κ B y STAT3, promoviendo la producción de NO (óxido nítrico), así como la reducción de la expresión de TLR-2 y TLR-4 mediado por lipopolisacáridos (LPS) en macrófagos M1. Los polifenoles también ejercen efecto antiobesidad mediante las vías adicionales que tienen como objetivo mTOR para controlar el metabolismo energético; esta proteína es importante para prevenir y mejorar el metabolismo de obesidad²⁶⁻²⁸.

Los polifenoles también reducen la inflamación sistémica producida por las dietas altas en grasas, limitando su biodisponibilidad, estimulando el gasto energético y modificando la composición del microbioma intestinal; así como inhibiendo las enzimas digestivas (principalmente la alfa-glucosidasa,

la lipasa pancreática, la sintasa de ácidos grasos y la alfa-amilasa), promoviendo la supresión del apetito y la regulación de la síntesis de lípidos²⁹.

POLIFENOLES EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La asociación de la IR en la patogénesis de la obesidad está bien descrita. La IR se produce como resultado de la inflamación aunado a una alta concentración de glucosa celular y de grasas saturadas, provocando la activación de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), su oxidasa (NOX), e induciendo la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), dañando las células y limitando sus funciones. Se activan la NF- κ B y la c-Jun N-terminal cinasa (JNK1/2) por el acúmulo de estos ácidos grasos saturados, en conjunto con el TNF- α . El sustrato del receptor de insulina (IRS)/AKT desempeña un papel importante en el control de la homeostasis de la glucosa y la transducción de señales de insulina, siendo una de las vías más importantes. En IR los tejidos periféricos se vuelven menos sensibles a la insulina, y el transporte de glucosa no se activa normalmente, lo que resulta en cambios en este metabolismo de glucosa y lípidos. Los polifenoles mejoran esta sensibilidad a la insulina, regulando mediante restricción calórica, limitando la digestión y absorción de hidratos de carbono, reduciendo la cantidad de glucosa en la circulación con mejora en los parámetros de glucosa en ayuno, glucosa posprandial y niveles de hemoglobina glucosilada, así como la síntesis de glucógeno en los adipocitos. También mejora los niveles del HOMA-IR y regula la expresión génica del transportador de glucosa 4 (GLUT-4), así como regula el metabolismo de los lípidos aumentando significativamente las expresiones del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) el sustrato del receptor de insulina 2 (IRS2), la acil-CoA oxidasa (ACO), la proteína cinasa A (PKA), AKT, AMPK y sus fosforiladas (p-AMPK, p-AKT) y el desacoplamiento de la proteína 1 (UCP-1). También disminuyó la expresión de los genes asociados a la lipogénesis. Además, los almidones ricos en polifenoles son más resistentes con índices glucémicos más bajos, en comparación con otros³⁰⁻³².

POLIFENOLES EN LA ADIPOGÉNESIS

Los adipocitos desempeñan un papel vital en la homeostasis lipídica y el equilibrio energético. Los adipocitos blancos (WAT, tejido adiposo blanco) y los adipocitos marrones (BAT, tejido adiposo marrón) son los principales adipocitos maduros. El WAT juega un papel clave en la obesidad, presenta una sola gota de grasa y pocas mitocondrias que regulan la homeostasis de los nutrientes y la ingesta de alimentos mediante la secreción de hormonas y la promoción de la inflamación. El BAT tiene múltiples gotitas de grasa y muchas mitocondrias que se activan para oxidar los ácidos grasos y mantener la termogénesis, regulando el gasto energético con el consumo de energía, retrasando la obesidad³³. El metabolismo de los lípidos implica la síntesis, el almacenamiento y la degradación de ácidos grasos, triglicéridos y colesterol. Aquí, el nivel de colesterol se regula mediante la síntesis de su precursor, la acetilcoenzima A (acetil-CoA), los factores de transcripción importantes involucrados en la lipogénesis y diferenciación de los adipocitos pertenecen a un grupo de proteínas de unión a CCAAT/*enhancer* (C/EBP), proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP) y receptores activados por el PPAR. Las diferentes subunidades de PPAR se expresan en muchos tejidos, incluidos los tejidos adiposos, hepáticos, musculares y endoteliales. El PPAR α influye en el metabolismo de los ácidos grasos reduciendo los niveles de lípidos, mientras que el PPAR γ regula la adipogénesis, el equilibrio energético y la biosíntesis lipídica; su activación afecta a la IR. El PPAR β/δ participa en la oxidación de los ácidos grasos, principalmente en los músculos esqueléticos y cardíacos, así como regular los niveles de glucosa en sangre y colesterol. Los PPAR también pueden formar heterodímeros con el receptor de retinoide X (RXR) que modulan la expresión en el metabolismo de lípidos, la adipogénesis, el mantenimiento de la homeostasis metabólica y la inflamación²³.

La inhibición de la sintetasa de ácidos grasos (FAS) reduce la diferenciación de adipocitos. Otro proceso regulador es mediante AMPK, que puede reducir la síntesis de ácidos grasos al interferir con SREBP-1c y FAS, también oxida los ácidos grasos en el hígado e inhibe la síntesis de colesterol³⁴. La evidencia ha demostrado que ciertos polifenoles alteran la

homeostasis del colesterol, disminuyen la proliferación y diferenciación de los adipocitos, regulan a la baja la lipogénesis e incrementan la lipólisis a través de estas vías. Además, disminuyen la absorción de los ácidos grasos en dietas altas en grasas, convierten la grasa blanca en grasa marrón con altas propiedades termogénicas, con ello contribuyen al mayor efecto antioxidante, inhibiendo la inflamación del tejido. También se ha encontrado disminución en los niveles de ARNm de FAS y acetil-CoA carboxilasa, enzimas clave en la lipogénesis^{32,35-39}.

Otra vía implicada en la obesidad es la activación de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), la cual es inducida por la inflamación y contribuye a la IR al inactivar IRS1 directamente y PPAR- γ indirectamente. La vía de señalización de MAPK desempeña diversos papeles en el pardeamiento y la termogénesis del tejido adiposo, influyendo en la regulación del apetito, la adipogénesis y la homeostasis de la glucosa. Los polifenoles regulan a la baja los niveles de fosforilación de las proteínas MAPK y a sus miembros de la señalización, contribuyendo a la inhibición de estas vías y a la inhibición de la inflamación^{40,41}.

POLIFENOLES EN EL ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo está interrelacionado con la fisiopatología de la obesidad; incrementa la respuesta inflamatoria en el tejido adiposo, estimula la diferenciación de los preadipocitos a adipocitos maduros, suprime la oxidación de los ácidos grasos y promueve la lipogénesis. Así mismo, la inflamación perpetúa el estrés oxidativo a nivel celular produciendo ROS por la activación de NADPH y NOX; con la sobreproducción de ROS y la incapacidad del sistema de defensa antioxidante de contrarrestar el daño y destrucción celular. Para mantener el equilibrio REDOX, los tejidos tienen compuestos antioxidantes (glutatión, ubiquinona, tiorredoxina y urato), también existen proteínas (transferrina, ferritina, caeruloplasmina y lactoferrina), con propiedades antioxidantes y enzimas antioxidantes (glutatión peroxidasa [GPx], glutatión reductasa [GSH], glutatión S-transferasa [GST], superóxido dismutasa [SOD]), catalasas y peroxirredoxinas que participan en este equilibrio. Los radicales libres inducen la inflamación

mediante la activación de NF- κ B conduciendo a la sobreproducción de ROS, FFA, perpetúan la activación de la vía del TLR, como TLR2 y TLR4, desempeñando un papel importante en la disfunción vascular y la IR. Por otro lado, las vías de AMPK y PI3K/Akt actúan como inhibitorias⁴². Las mitocondrias de los individuos obesos disminuyen la generación de energía, incrementa la formación de gotitas lipídicas y disminuyen la oxidación de los ácidos grasos, alterando el metabolismo de la glucosa y los lípidos y elevando la tasa de apoptosis, propagando la inflamación de bajo grado. Las mitocondrias dañadas pueden ser destruidas por la mitofagia y son reemplazadas por otras nuevas asociado a la producción de ROS⁴³.

Las actividades antioxidantes de los polifenoles y su potencial terapéutico en la obesidad dependen de aumentar la capacidad de eflujo de colesterol, la capacidad antioxidante y antiinflamatoria de HDL, así como los efectos vasoprotectores que inducen la síntesis de NO por las células endoteliales. Fungen como carroñeros de ROS, inhibiendo su producción por NOX y el iNOS; los neutralizan donando un electrón o átomo de hidrógeno y tienen propiedades quelantes. Estimulan la biogénesis mitocondrial y disminuyen la disfunción mitocondrial. Como ejemplo de ello está el resveratrol, un polifenol que inhibe las fosfodiesterasas de cAMP, elevando sus niveles y estimulando vías como la cAMP/CaMK/AMPA para desacetilar y activar PGC-1 α a través de NAD⁺/Sirt1. También activa otras proteínas cinasas y AMPK. Aumenta los niveles de NAD⁺ y con esto estimula la función mitocondrial. Otros polifenoles como las flavononas, las isoflavonas, la curcumina y el hidroxitirosol mejoran la biogénesis mitocondrial al aumentar la expresión de Sirt1/AMPA/PGC-1 α , el complejo IV en la cadena de transporte de electrones, y regulan al alza la expresión de SOD, GST y GPx. También promueven la expresión de enzimas antioxidantes que participan en la síntesis de glutatión y el metabolismo de fármacos de fase II, por medio de la regulación de la vía Nrf2 (Fig. 2)^{44,45}.

POLIFENOLES EN LA MICROBIOTA

La función principal de la microbiota intestinal es contribuir a la digestión de la fibra y otros nutrientes; al alterarse su estructura y función, permite la

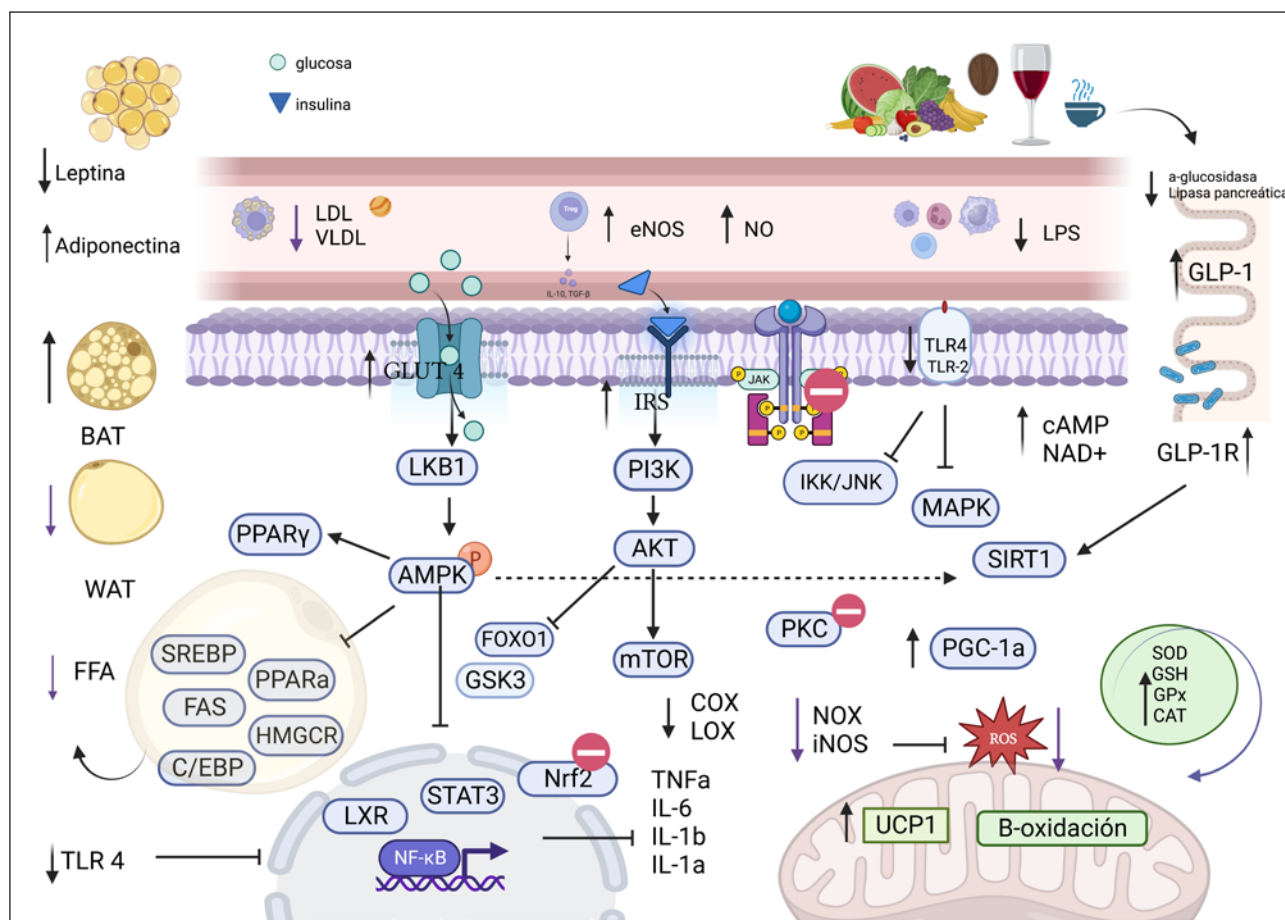


Figura 2. Posibles mecanismos de acción de los polifenoles sobre las vías de señalización en la patogénesis de la obesidad (*creado con BioRender.com*). BAT: tejido adiposo marrón; WAT: tejido adiposo blanco; FFA: ácidos grasos libres; LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; IRS: sustrato de receptor de insulina; PI3K: fosfatidilinositol-3 cinasa; AKT: proteína cinasa b; GLUT-4: transportador de glucosa tipo 4; AMPK: proteína cinasa activada por AMP; PPAR: receptor activador de proliferador de peroxisomas gamma; LKB1: proteína cinasa B1 del hígado; SREBP: proteína de unión al elemento regulador de los esteroides; FAS: sintasa de ácidos grasos; C/EBP: proteína de unión que se une a secuencias CCAAT y potenciadoras; HMGCR: hidroxil-3-metil-glutaril coenzima A reductasa; TLR: receptor tipo *toll*; FOXO1: factor de transcripción *forkhead*; STAT3: *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*; NF-κB: factor nuclear kappa B; Nrf2: factor nuclear eritroide 2; GSK3: glucógeno sintasa cinasa 3; mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero; COX: ciclooxigenasa; LOX: lisil oxidasa; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; eNOS: sintasa de óxido nítrico endotelial; NO: óxido nítrico; LPS: lipopolisacáridos; PKC: proteína cinasa C; MAPK: proteína cinasa activada por mitógenos; SIRT1: sirtuina (homólogo de regulación de información de tipo unión silente) 1; PGC-1α: coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisoma; NOX: NADPH oxidasa; iNOS: sintasa de óxido nítrico inducible; UCP1: termogemina, proteína desacoplante presente en las mitocondrias del tejido adiposo marrón; GLP-1: péptido similar al glucagón-1; NAD+: nicotinamida adenina dinucleótido; cAMP: monofosfato cíclico de adenosina; ROS: especies reactivas de oxígeno; SOD: superóxido dismutasa; GSH: glutatión reductasa; GPx: glutatión peroxidasa; CAT: catalasa.

penetración de microorganismos o fragmentos de LPS causando inflamación crónica. Las dietas altas en grasas funcionan como un factor facilitador en las interrupciones de la homeostasis de la microbiota. El desequilibrio entre *Firmicutes* y *Bacteroides* está relacionado en gran medida con su desarrollo y la IR. Los polifenoles pueden proteger contra estas complicaciones metabólicas por la dieta alta en grasas, en

la composición de la microbiota y la fisiología intestinal⁴⁶. Cuando se someten a la interacción con la microbiota, se lleva a cabo una serie de reacciones para formar metabolitos más simples como los ácidos fenólicos. Los productos finales liberados son biodisponibles y tienen efectos significativos en comparación con los compuestos originales. Estos metabolitos microbianos derivados de los compuestos fenólicos

como el galato de epigallocatequina, el ácido clorogénico, las antocianinas y las procianidinas, generan capacidades catalíticas para procesar la estructura fenólica y proporcionan propiedades benéficas para la homeostasis⁴⁷.

Los polifenoles también mejoran el crecimiento y establecimiento de la familia bacteriana probiótica como *Bifidobacteriaceae* y *Lactobacillaceae*, al inhibir bacterias patógenas como *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* y *Helicobacter pylori*. Estimulan el crecimiento de bacterias productoras de butirato como *Faecalibacterium* y *Roseburia* spp. asociadas con la inhibición de enfermedades metabólicas. Además, la fermentación de colon puede acelerarse por la descomposición de los polifenoles cuando se combinan con los carbohidratos fermentables⁴⁸.

Uno de los ensayos más relevantes en la investigación clínica es el ensayo clínico controlado aleatorizado de Intervención Dietética con Polifenoles (DIRECT PLUS), con una intervención de estilo de vida de 18 meses, que compara las pautas dietéticas saludables (HDG) con una dieta mediterránea (MED) y una dieta mediterránea especialmente enriquecida en polifenoles (verde-MED) y representa un recurso único para abordar el papel de los polifenoles dietéticos. Los hallazgos clave incluyeron una pérdida de peso moderada similar para ambos grupos de dieta mediterránea (MED/green-MED: -5.4/-6.2 kg) y un fuerte efecto en la reducción de la grasa intrahepática, especialmente para green-MED (-39%). También mostró la mayor reducción en el perímetro de la cintura, el nivel sérico de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad, la presión arterial diastólica, la PCR de alta sensibilidad y la mayor reducción del tejido adiposo visceral, acompañado de cambios beneficiosos en la microbiota intestinal⁴⁹.

CONCLUSIÓN

La obesidad es un problema de salud pública multifactorial con alto riesgo cardiometabólico que requiere manejo multidisciplinario, con implementación de un estilo de vida saludable centrándose en intervenciones dietéticas como pilar fundamental

para el éxito en el tratamiento. Los múltiples efectos beneficiosos de los polifenoles sobre las vías de señalización celular en obesidad y la regulación del riesgo cardiometabólico han incrementado el interés en el estudio de la interacción nutriente-ambiente-metabolismo. Existe gran variabilidad de los compuestos bioactivos polifenólicos en la dieta, lo que permite que sean un medio de intervención terapéutica que se encuentra disponible y actualmente en investigación activa para la búsqueda de tratamientos efectivos que regulen la progresión de la obesidad. Se han realizado estudios de intervención con suplementación de polifenoles de la dieta, así como procesados. Sin embargo, falta proporcionar más investigación a nivel clínico sobre el beneficio de los polifenoles en la disminución de la progresión de la obesidad ajustado por la variabilidad de la dieta, la ingesta diaria, la biodisponibilidad y los metabolitos de los nutrientes polifenólicos de la dieta en nuestra población. El objetivo de realizar esta revisión fue ampliar el panorama de sus beneficios y como profesionales de la salud, promover el incremento en el consumo de polifenoles en la población. Así como hacer una invitación para la promoción de mayor investigación clínica de sus beneficios en la progresión de la obesidad.

AGRADECIMIENTOS

Al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que sí han utilizado inteligencia artificial generativa, específicamente BioRender en la creación de figuras.

BIBLIOGRAFÍA

- Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero A, Gaona-Pineda EB, et al. Metodología de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. *Salud Publica Mex.* 2021;63(3):444–451.
- García-Chávez CG, Rivera JA, Monterrubio-Flores E, Rodríguez-Ramírez S. Dietary patterns are associated with obesity in Mexican schoolchildren. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(8):1201–9.
- Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016;22(Suppl 3):1–203.
- Ramírez-Moreno E, Arias-Rico J, Jiménez-Sánchez RC, Estrada-Luna D, Jiménez-Orsorio AS, Zafra-Rojas QY, et al. Role of bioactive compounds in obesity: metabolic mechanism focused on inflammation. *Foods.* 2022;11(9):1232.
- Jolin JR, Kim L, Vázquez-Velázquez V, Stanford FC. Re-evaluating obesity in Mexico-lessons for the global obesity epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(1):5.
- Mehta M, Istfan NW, Apovian CM. Obesity: overview of weight management. *Endocr Pract.* 2021;27(6):626–35.
- Hamed-Shahraki S, Jowshan MR, Zolghadrpour MA, Amirkhizi F, Asghari S. Dietary phytochemical index is favorably associated with oxidative stress status and cardiovascular risk factors in adults with obesity. *Sci Rep.* 2023;13(1):7035.
- Voruganti VS. Precision nutrition: recent advances in obesity. *Physiology (Bethesda).* 2023;38(1):0.
- Willems AEM, Sura-de Jong M, van Beek AP, Nederhof E, van Dijk G. Effects of macronutrient intake in obesity: a meta-analysis of low-carbohydrate and low-fat diets on markers of the metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 2021;79(4):429–44.
- Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvado J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED Study. *Adv Nutr.* 2014;5:330S–336S.
- Xiao J. Stability of dietary polyphenols: It's never too late to mend? *Food Chem Toxicol.* 2018;119:3–5.
- Luca SV, Macovei I, Bujor A, Miron A, Skalik-Woźniak K, Aprotosoaie AC, et al. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(4):626–59.
- Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72:30–43.
- Singla RK, Dubey AK, Garg A, Sharma RK, Fiorino M, Ameen SM, et al. Natural polyphenols: chemical classification, definition of classes, sub-categories, and structures. *J AOAC Int.* 2019;102(5):1397–400.
- Zeka K, Ruparelia K, Arroo RRJ, Budriesi R, Micucci M. Flavonoids and their metabolites: prevention in cardiovascular diseases and diabetes. *Diseases.* 2017;5(3):19.
- Monseñat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Bouzas C, García S, Mateos D, Gómez C, et al. Effects of 2-year nutritional and lifestyle intervention on oxidative and inflammatory statuses in individuals of 55 years of age and over at high cardiovascular risk. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(7):1326.
- Bayram HM, Majoo FM, Ozturkcan A. Polyphenols in the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: An update of preclinical and clinical studies. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;44:1–14.
- Del Bo' C, Bernardi S, Marino M, Porrini M, Tucci M, Guglielmetti S, et al. Systematic review on polyphenol intake and health outcomes: is there sufficient evidence to define a health-promoting polyphenol-rich dietary pattern? *Nutrients.* 2019;11(6):1355.
- Tresserra-Rimbau A, Medina-Remón A, Pérez-Jiménez J, Martínez-González MA, Covas MI, Corella D, et al. Dietary intake and major food sources of polyphenols in a Spanish population at high cardiovascular risk: the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(10):953–9.
- Zamora-Ros R, Biessy C, Rothwell JA, Monge A, Lajous M, Scalbert A, et al. Dietary polyphenol intake and their major food sources in the Mexican Teachers' Cohort. *Br J Nutr.* 2018;120(3):353–60.
- Zhang Y, Balasooriya H, Sirisena S, Ng K. The effectiveness of dietary polyphenols in obesity management: A systematic review and meta-analysis of human clinical trials. *Food Chem.* 2023;404(Pt B):134668.
- Escutia-Gutiérrez R, Sandoval-Rodríguez A, Galicia-Moreno M, Rosas-Campos R, Almeida-López M, Santos A, et al. Mexican ancestral foods (Theobroma cacao, Opuntia ficus indica, Persea americana and Phaseolus vulgaris) supplementation on anthropometric, lipid and glycemic control variables in obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Foods.* 2023;12(6):1177.
- Ammendola S, Scotto d'Abusco A. Nutraceuticals and the network of obesity modulators. *Nutrients.* 2022;14(23):5099.
- Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Mediterranean diet as an antioxidant: the impact on metabolic health and overall wellbeing. *Nutrients.* 2021;13(6):1951.
- Antonio J, Knafo S, Kapoor R, Tartar JL. A fat mass and obesity-associated gene polymorphism influences fat mass in exercise-trained individuals. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018;15(1):40.
- Walker J, Schueller K, Schaefer LM, Pignitter M, Esefelder L, Somoza V. Resveratrol and its metabolites inhibit pro-inflammatory effects of lipopolysaccharides in U-937 macrophages in plasma-representative concentrations. *Food Funct.* 2014;5(1):74–84.
- Fu YS, Chen TH, Weng L, Huang L, Lai D, Weng CF. Pharmacological properties and underlying mechanisms of curcumin and prospects in medicinal potential. *Biomed Pharmacother.* 2021;141:111888.
- Collins B, Hoffman J, Martinez K, Grace M, Lila MA, Cockrell C, et al. A polyphenol-rich fraction obtained from table grapes decreases adiposity, insulin resistance and markers of inflammation and impacts gut microbiota in high-fat-fed mice. *J Nutr Biochem.* 2016;31:150–65.
- Aloo SO, Ofosu FK, Kim NH, Kilonzi SM, Oh DH. Insights on dietary polyphenols as agents against metabolic disorders: obesity as a target disease. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(2):416.
- Xu M, Xue H, Kong L, Lin L, Zheng G, Smilax china L. polyphenols improves insulin resistance and obesity in high-fat diet-induced mice through IRS/AKT-AMPK and NF-κB signaling pathways. *Plant Foods Hum Nutr.* 2023;78(2):299–306.
- Rocchetti G, Giuberti G, Gallo A, Bernardi J, Marocco A, Lucini L. Effect of dietary polyphenols on the in vitro starch digestibility of pigmented maize varieties under cooking conditions. *Food Res Int.* 2018;108:183–91.
- Wang P, Li D, Ke W, Liang D, Hu X, Chen F. Resveratrol-induced gut microbiota reduces obesity in high-fat diet-fed mice. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(1):213–25.
- Lee JH, Park A, Oh KJ, Lee SC, Kim WK, Bae KH. The role of adipose tissue mitochondria: regulation of mitochondrial function for the treatment of metabolic diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4924.
- Karagianni P, Talianidis I. Transcription factor networks regulating hepatic fatty acid metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(1):2–8.
- Dias MM, Martino HS, Noratto G, Roque-Andrade A, Stringheta PC, Talcott S, et al. Anti-inflammatory activity of polyphenols from acai (Euterpe oleracea Martius) in intestinal myofibroblasts CCD-18Co cells. *Food Funct.* 2015;6:3249–56.
- Tuzzu C, Orhan C, Sahin N, Juturu V, Sahin K. Cinnamon polyphenol extract inhibits hyperlipidemia and inflammation by modulation of transcription factors in high-fat diet-fed rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1583098.

37. Wolfram S, Raederstorff D, Wang Y, Teixeira SR, Elste V, Weber P. TEAVIGO (epigallocatechin gallate) supplementation prevents obesity in rodents by reducing adipose tissue mass. *Ann Nutr Metab.* 2005;49(1):54-63.
38. Ohishi T, Fukutomi R, Shoji Y, Goto S, Isemura M. The beneficial effects of principal polyphenols from green tea, coffee, wine, and curry on obesity. *Molecules.* 2021;26(2):453.
39. Song H, Chu Q, Yan F, Yang Y, Han W, Zheng X. Red pitaya betacyanins protects from diet-induced obesity, liver steatosis and insulin resistance in association with modulation of gut microbiota in mice. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:1462-9.
40. Wang Z, Zhu M, Wang M, Gao Y, Zhang C, Liu S, et al. Integrated multiomic analysis reveals the high-fat diet induced activation of the MAPK signaling and inflammation associated metabolic cascades via histone modification in adipose tissues. *Front Genet.* 2021;12:650863.
41. Li HM, Kouye O, Yang DS, Zhang YQ, Ruan JY, Han LF, et al. Polyphenols from the peels of *Punica granatum* L. and their bioactivity of suppressing lipopolysaccharide-stimulated inflammatory cytokines and mediators in RAW 264.7 cells via activating p38 MAPK and NF- κ B signaling pathways. *Molecules.* 2022;27(14):4622.
42. Dubois-Deruy E, Peugnet V, Turkieh A, Pinet F. Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(9):864.
43. Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(5):1066-77.
44. Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-Pech L, Guarner-Lans V. Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1786.
45. Cannataro R, Fazio A, La Torre C, Caroleo MC, Cione E. Polyphenols in the Mediterranean Diet: from dietary sources to microRNA modulation. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):328.
46. Zhang X, Shao J, Cui Q, Ni W, Yang Y, Yan B. Bioactivities of dietary polyphenols and their effects on intestinal microbiota. *Mini Rev Med Chem.* 2023;23(3):361-77.
47. Cheng M, Zhang X, Miao Y, Cao J, Wu Z, Weng P. The modulatory effect of (–)-epigallocatechin 3-O-(3-O-methyl) gallate (EGCG³Me) on intestinal microbiota of high fat diet-induced obesity mice model. *Food Res Int.* 2017;92:9-16.
48. Gowd V, Karim N, Islam Shishir MR, Xie L, Chen W. Dietary polyphenols to combat the metabolic diseases via altering gut microbiota. *Trends in Food Science & Technology.* 2019;93:81-93.
49. Hoffmann A, Meir AY, Hagemann T, Czechowski P, Müller L, Engelmann B, et al. A polyphenol-rich green Mediterranean diet enhances epigenetic regulatory potential: the DIRECT PLUS randomized controlled trial. *Metabolism.* 2023;145(155594):155594.