



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DOCTORADO EN CIENCIAS EN BIOLOGÍA MOLECULAR EN MEDICINA

**CONGLUTINA-B DE *LUPINUS ALBUS* MEJORA LA TOLERANCIA  
A LA GLUCOSA ORAL EN RATAS SANAS Y REDUCE LOS  
NIVELES DE COLESTEROL CIRCULANTE EN ANIMALES  
INDUCIDOS A DIABETES CON ESTREPTOZOTOCINA**

Tereso J. Guzmán, Irma Catalina Soto-Luna, Pedro M. García-  
López, Alma L. Martínez-Ayala, José A. Domínguez-Rosales,  
Carmen M. Gurrola-Díaz

 **XV INTERNATIONAL LUPIN  
CONFERENCE 2019**

Cochabamba, Bolivia; 21 de marzo de 2019.

# INTRODUCCIÓN

## Diabetes

Condición endócrino-metabólica:  
Grupo heterogéneo de enfermedades → Hiperglucemia

DM1

DM2

Gestacional

Otros tipos

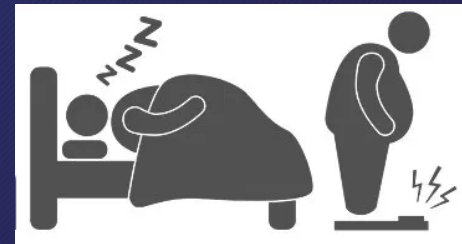
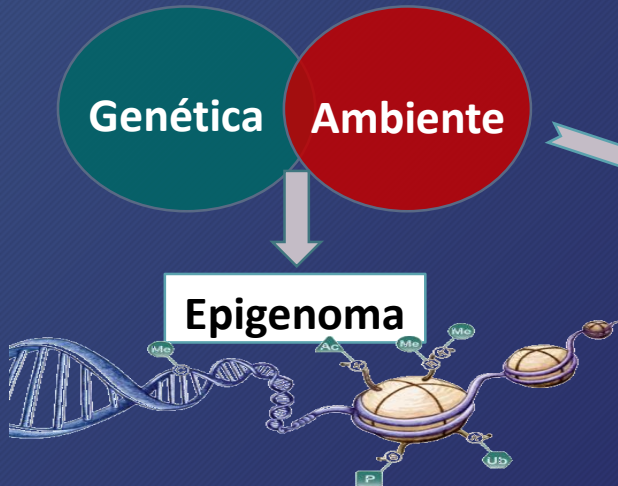
~87-91%

Sobrepeso, obesidad  
e inactividad física

Genética

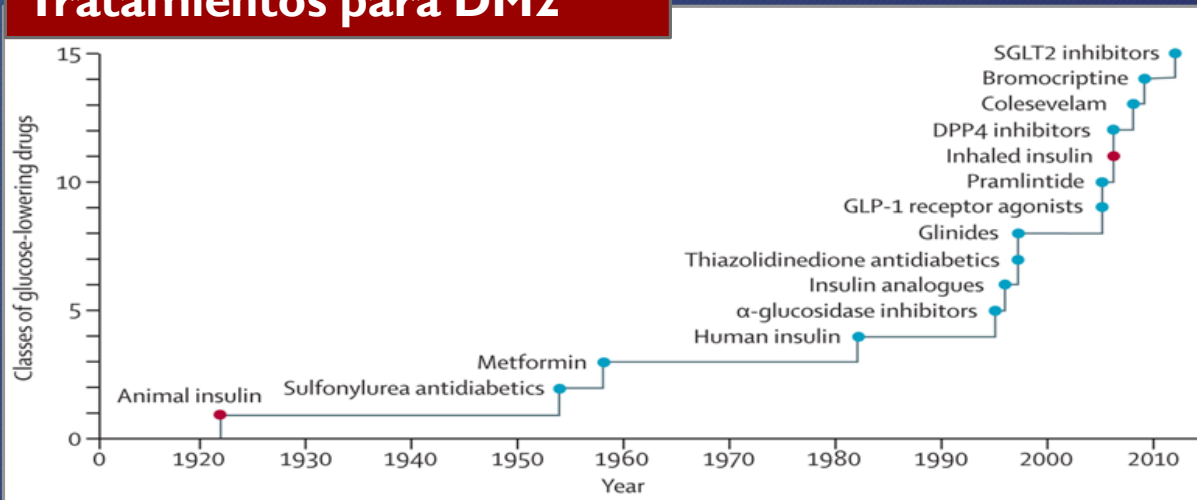
Ambiente

Epigenoma



# INTRODUCCIÓN

## Tratamientos para DM2



## Efectos adversos

↓ Efectividad

↓ Vit B12

↑ Peso corporal

↑ Riesgo Ca

## Grupos farmacológicos

Biguanidas

Sulfonilureas

Tiazolidinedionas

Glinidas

Agonistas del receptor del péptido tipo glucagón 1 (GLP-1)

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4)

Inhibidores SGLT2

Insulina



# INTRODUCCIÓN

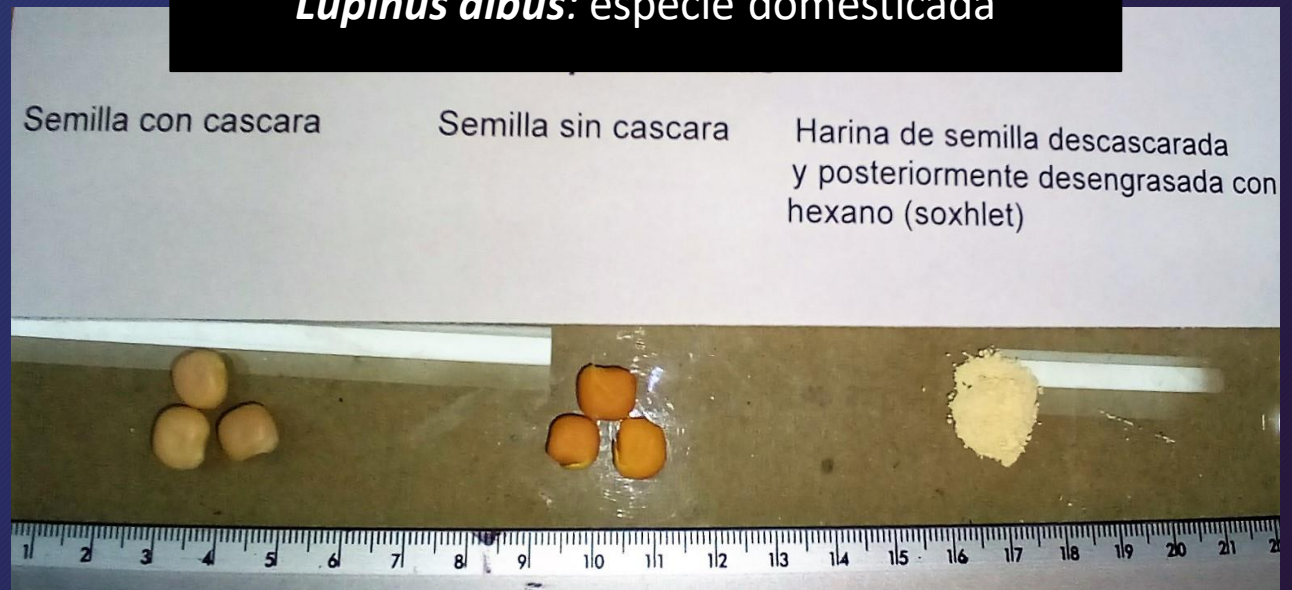
## *Lupinus albus*

**Semillas:** proteínas, fibras, tocoferoles, carotenoides, polifenoles, isoflavonas y flavonoides.

**Proteínas:** 35-40% (similar soya), albúminas y globulinas relación 1:9.



### *Lupinus albus*: especie domesticada



# INTRODUCCIÓN

**Lupinus**



conglutina- $\alpha$

conglutina- $\beta$

conglutina- $\gamma$

conglutina- $\delta$

**Conglutina- $\beta$**

Glucoproteína (~45%)

16-70 kDa

42 polipéptidos derivados

**Conglutina- $\gamma$**

Glucoproteína (4-5%)

Interacción con insulina;  
Disminución glucemia dosis-  
dependiente en OGTT en ratas

Incremento de expresión pancreática de *Ins-1*;  
Disminución expresión hepática *G6pc*.

Interacción con insulina;  
Incremento de SREBP2, LDLR;  
disminución de actividad de HMGCoAR;  
Reducción de PCSK9, Colesterol, LDL-C.  
Péptidos sintéticos  $\rightarrow$  Inhibición *in vitro* DPP-IV;  
Recombinante: Disminución de marcadores  
proinflamatorios, incremento de señalización de  
insulina.

# PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

**¿Cuál es el efecto de conglutina- $\beta$  sobre la tolerancia a la glucosa oral en ratas sanas y cuál es el efecto a largo plazo en la glucemia de animales inducidos a diabetes con estreptozotocina?**



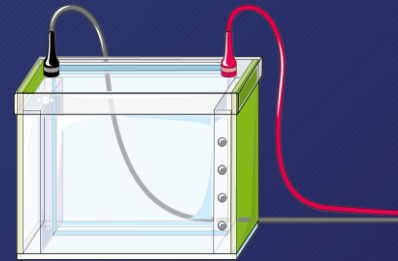
# METODOLOGIA: Aislamiento de conglutina- $\beta$ de *L. albus*

Semillas  
donadas: E. van  
Santen, Auburn  
University (AL,  
USA)

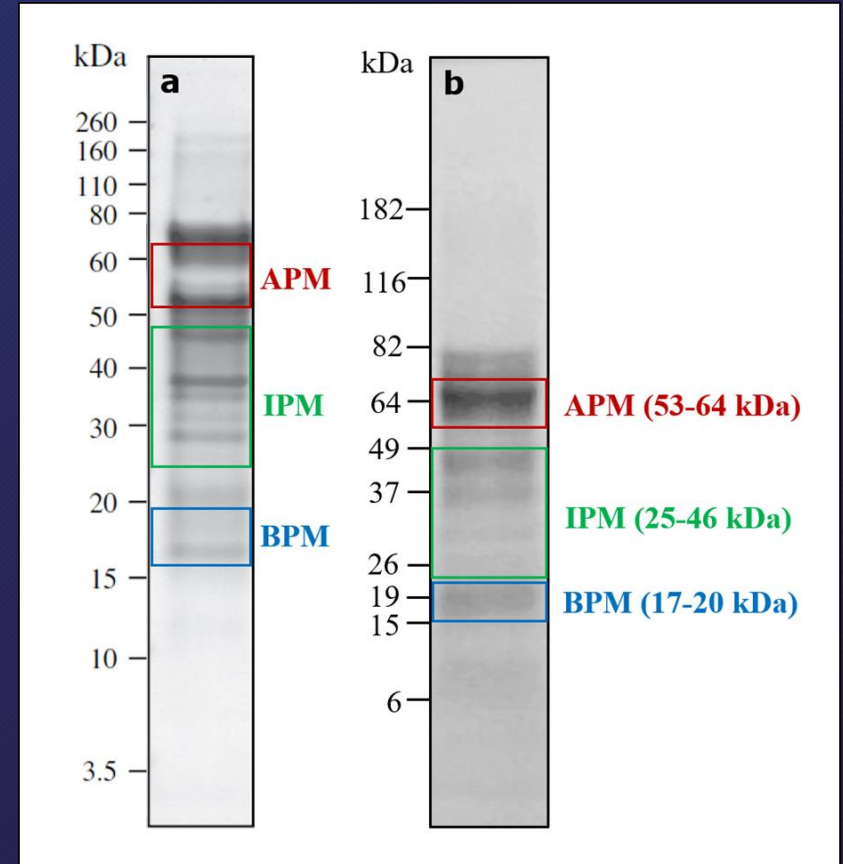
Precipitación con sales

Diálisis

Liofilización

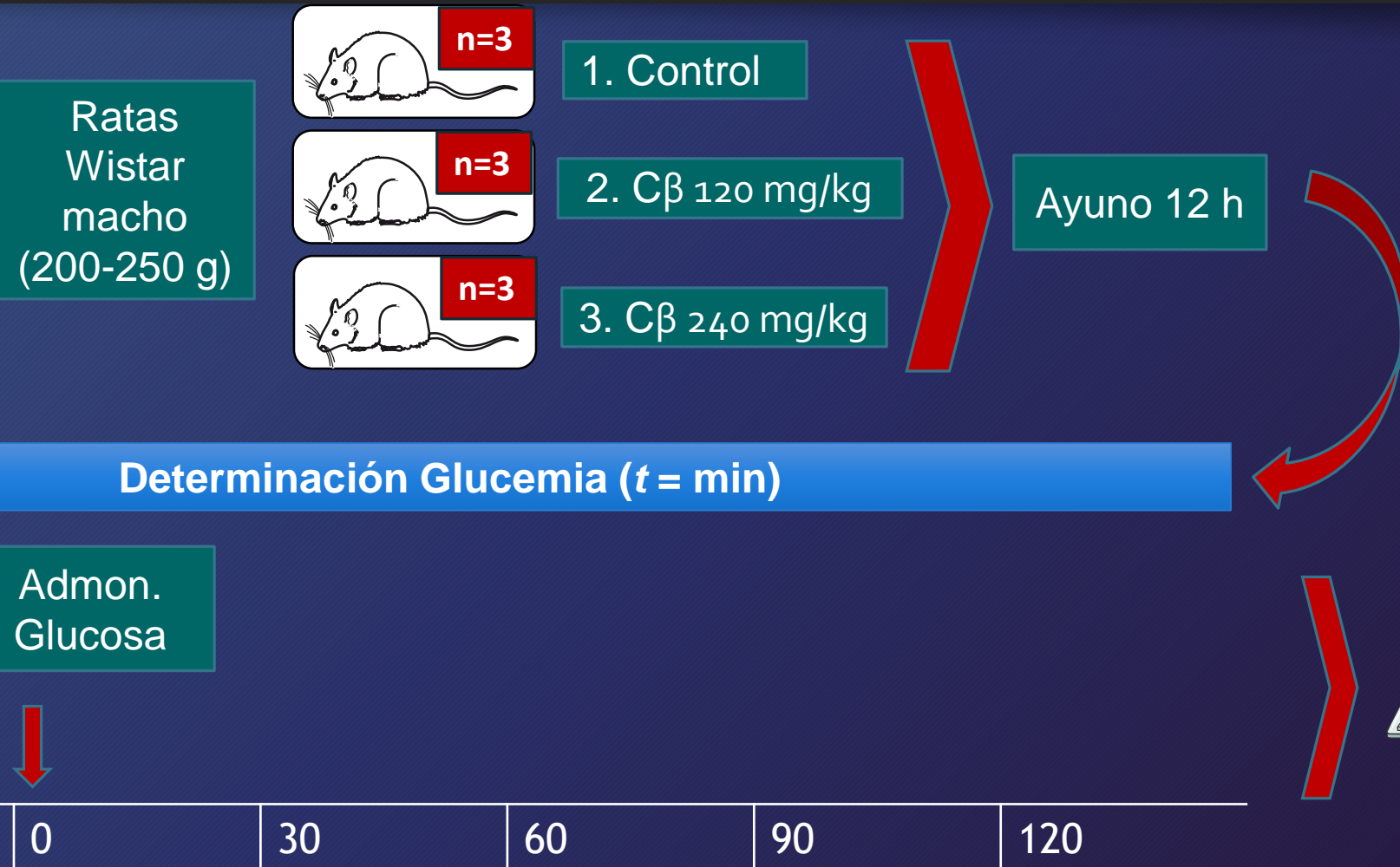


SDS-PAGE



# METODOLOGIA: Prueba de tolerancia a la glucosa oral

Aprobación por el Comité de  
Investigación, Bioética y  
Bioseguridad  
No. de registro C.I./023/2014





# METODOLOGIA: Inducción de DM con STZ



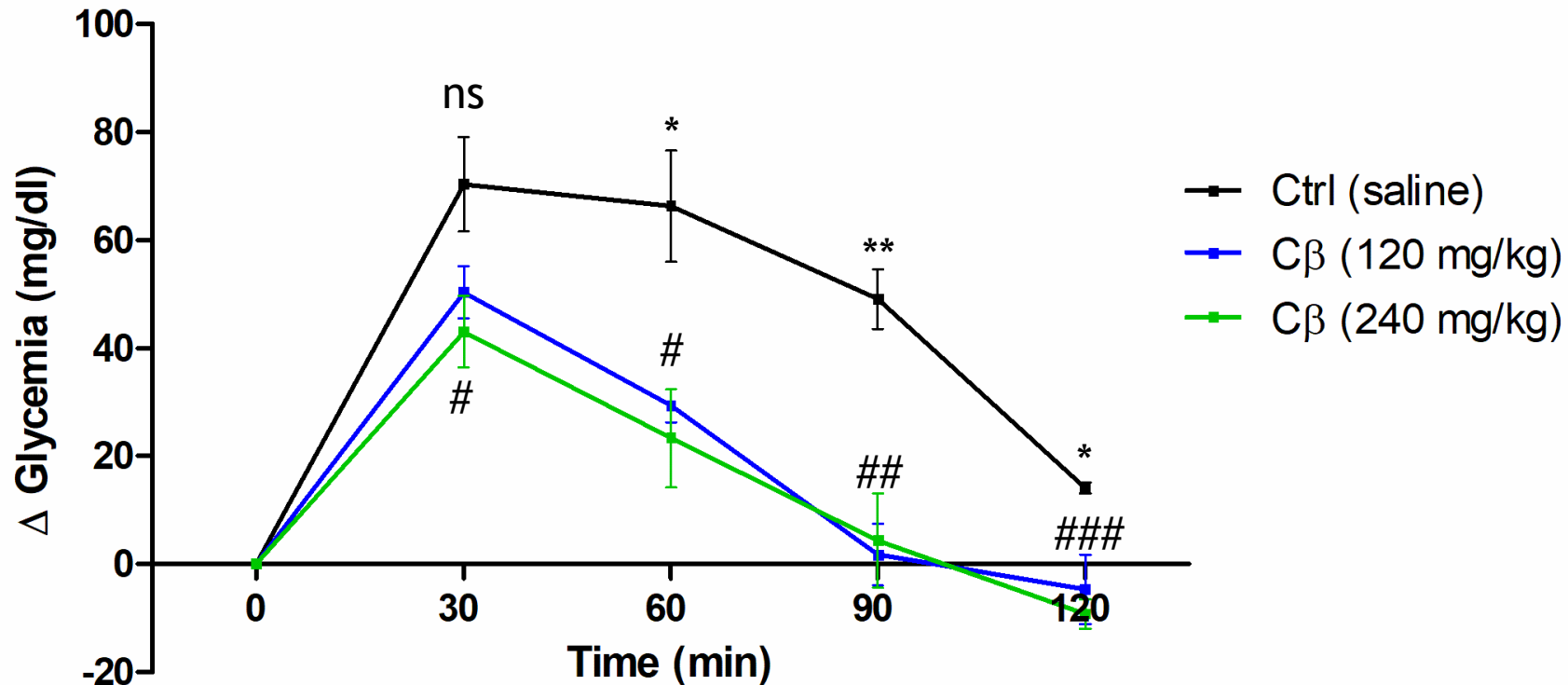
RESULTADOS: Efecto agudo

\*

\*

# RESULTADOS: Glucemia en deltas

Conglutina- $\beta$  mejora la tolerancia a la glucosa oral en ratas sanas (n=3)



Ctrl vs C $\beta$  120 mg/kg

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

Ctrl vs C $\beta$  240 mg/kg

#  $p < 0.05$

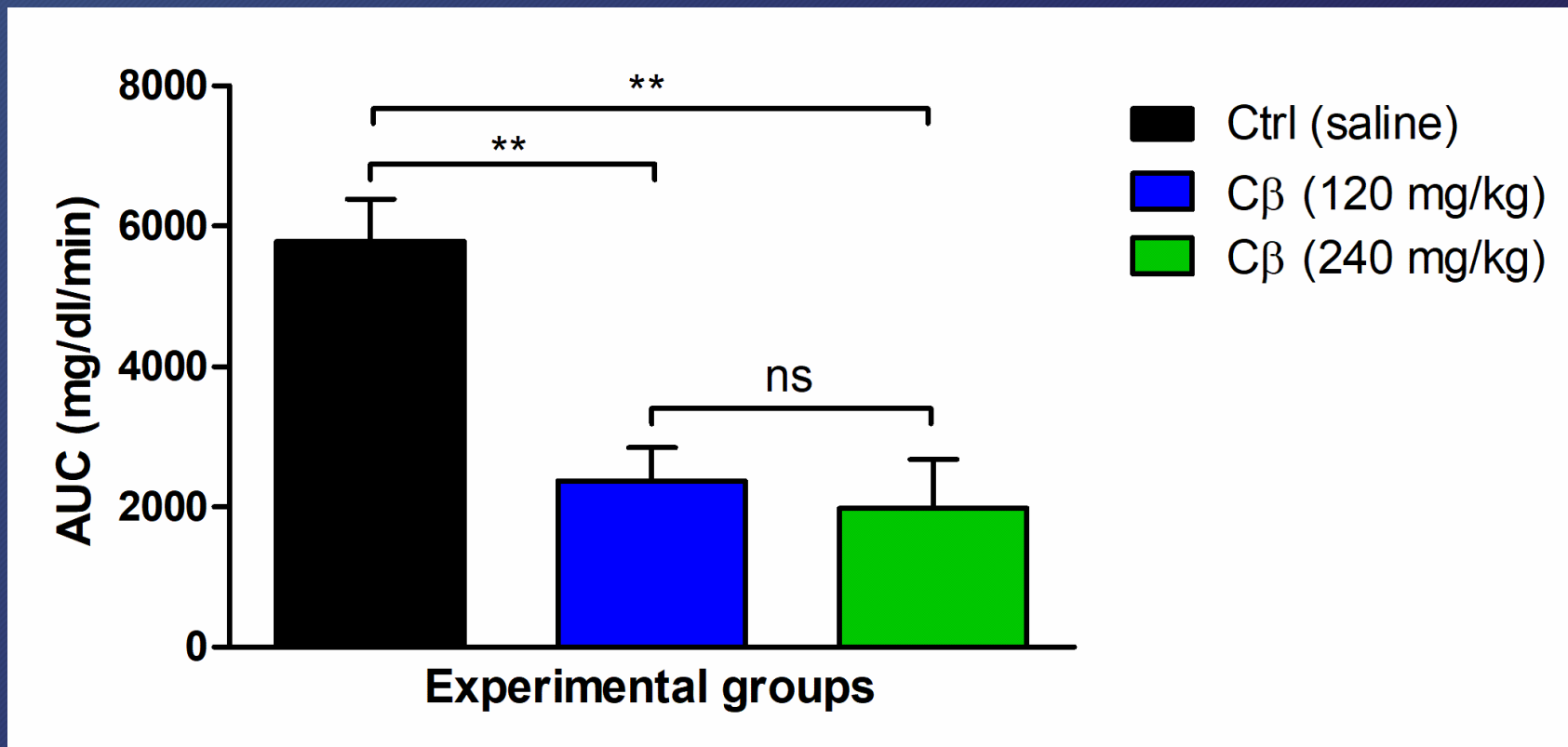
##  $p < 0.01$

###  $p < 0.001$



# RESULTADOS: Área Bajo la Curva de Deltas

Conglutina- $\beta$  reduce el área bajo la curva de la prueba de tolerancia a la glucosa oral en ratas sanas (n=3)



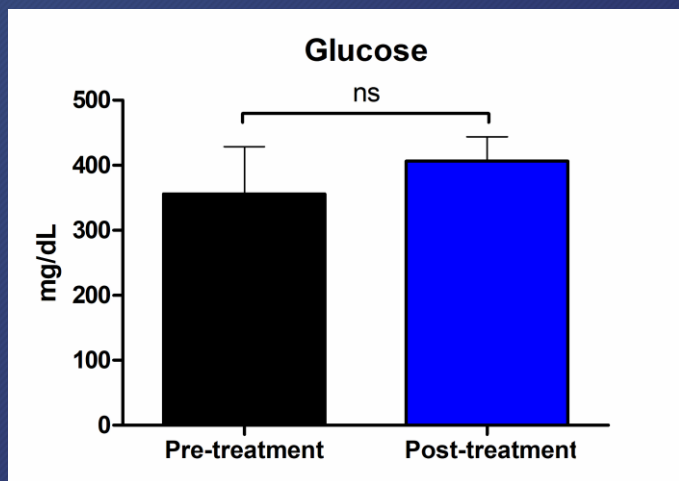
Ctrl vs C $\beta$  120 mg/kg  
Ctrl vs C $\beta$  240 mg/kg  
\*  $p < 0.05$   
\*\*  $p < 0.01$

RESULTADOS: Efecto crónico (7 días)

\*

# RESULTADOS

**Conglutina- $\beta$  (120 mg/kg) no produce cambios en la glucemia de animales inducidos a diabetes con STZ tras 7 días de tratamiento (n=5)**



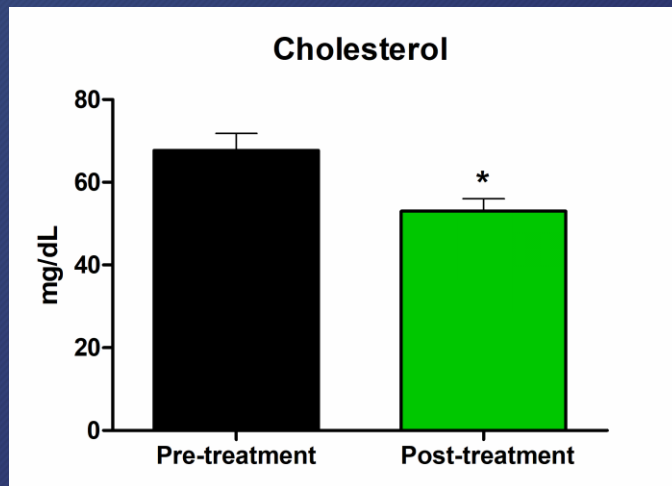
**n = 5, p = 0.45**

El tratamiento con **conglutina- $\beta$  (120 mg/kg)** conserva dentro de rangos de normalidad las concentraciones séricas de marcadores de funcionalidad hepato-renal: **Urea** (n=5,  $p= 0.07$ ), **Creatinina** (n=5,  $p=0.63$ ), **Alanina aminotransferasa** (n = 5,  $p=0.40$ ), **Aspartato aminotransferasa** (n=5,  $p=0.89$ )

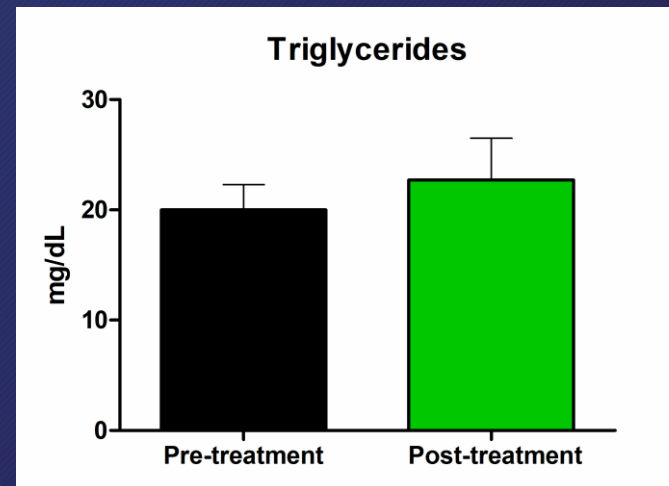


# RESULTADOS

**Conglutina- $\beta$  (120 mg/kg) disminuye el colesterol total de animales inducidos a diabetes con STZ tras 7 días de tratamiento (n=5)**



**n = 5, p = 0.039**



**n = 5, p = 0.21**

# CONCLUSIONES

Se evaluó el efecto de la proteína **conglutina- $\beta$**  de *Lupinus albus* sobre la **glucemia de animals sanos o inducidos a diabetes**. En el **efecto agudo**, conglutina- $\beta$  **mejora la tolerancia a la glucosa oral** en ratas sanas, mientras que en el **efecto crónico**, la **glucemia** en ayuno de los animales inducidos a diabetes se mantuvo **sin cambios**; sin embargo, se observó una **reducción** significativa de los niveles de **colesterol** circulante en este estado.

# REFERENCIAS

- American Diabetes Association (2014) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 37 Suppl 1: S81-90
- International Diabetes Federation (2015) *IDF Diabetes Atlas*. In. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium
- McCarthy MI (2010) Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 363: 2339-2350
- Popkin BM (2015) Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic. *Curr Diab Rep* 15: 64
- Anjana RM, Pradeepa R, Das AK, et al. (2014) Physical activity and inactivity patterns in India - results from the ICMR-INDIAB study (Phase-1) [ICMR-INDIAB-5]. *Int J Behav Nutr Phys Act* 11: 26
- Deepa M, Anjana RM, Mohan V (2017) Role of lifestyle factors in diabetes: lessons learnt from India. *Eur J Clin Nutr* 71: 825-831
- Franks PW, McCarthy MI (2016) Exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity. *Science* 354: 69-73
- Polonsky KS (2012) The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med* 367: 1332-1340
- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, J. L (2018) *Harrison: principios de medicina interna*
- Duranti M, et al. (2008) *Trends in Food Sci & Tech* 19: 624-633
- Arnoldi A, et al. (2015) *J Funct Foods* 18: 550–563
- Lima-Cabello E, et al. (2017) Narrow-leafed lupin (*Lupinus angustifolius* L.)  $\beta$ -conglutin proteins modulate the insulin signaling pathway as potential type 2 diabetes treatment and inflammatory-related disease amelioration *Mol Nut Food Res* 61: 1600819
- Lima-Cabello E. et al. (2018) Ex vivo and in vitro assessment of anti-inflammatory activity of seed  $\beta$ -conglutin proteins from *Lupinus angustifolius*. *J Funct Foods* 40: 510-519
- Vargas-Guerrero B et al. (2014) Administration of lupinus albus gamma conglutin (C $\gamma$ ) to n5 STZ rats augmented Ins-1 gene expression and pancreatic insulin content. *Plant Foods Hum Nutr* 69:241-247
- González-Santiago AE et al. (2017) Lupinus albus conglutin gamma modifies the gene expressions of enzymes involved in glucose hepatic production in vivo. *Plant Foods Hum Nutr* 72:134-140
- Lammi C, et al. (2014) Lupin peptides lower low-density lipoprotein (LDL) cholesterol through an up-regulation of the LDL receptor/sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) pathway at HepG2 cell line. *J Agric Food Chem* 62: 7151-7159
- Lammi C, et al. Hypocholesterolaemic activity of lupin peptides: Investigation on the crosstalk between human enterocytes and hepatocytes using a co-culture system including Caco-2 and HepG2 cells (2016) *Nutrients* 8:437
- Lammi C, et al. (2016). Peptides derived from soy and lupin protein as dipeptidyl-peptidase IV inhibitors: in vitro biochemical screening and in silico molecular modeling study. *J Agric Food Chem*, 64:9601-9606.





**¡GRACIAS!**

Tereso J Guzmán: [goozman57@hotmail.com](mailto:goozman57@hotmail.com)  
Carmen M. Gurrola-Díaz: [carmenhpv@yahoo.de](mailto:carmenhpv@yahoo.de)