



Universidad de Valladolid

**Facultad de Medicina
Área de Nutrición y Bromatología
Departamento de Pediatría, Inmunología, Obstetricia y
Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de
la Ciencia**

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO DE NUTRICION HUMANA Y DIETETICA

Curso académico: 2013-2014

***INHIBIDORES DE GLUCOSIDASAS EN
ALIMENTOS***

Autora: LETICIA GARRIDO DE CASTRO

Tutor: Prof. TOMÁS GIRBÉS JUAN

Resumen

Los inhibidores de glucosidasas son elementos clave para la regulación de los niveles plasmáticos post-prandiales de glucosa. Esta regulación permite la prevención y regulación de diferentes patologías siendo la principal la diabetes mellitus (DM), pero también el exceso de peso y el cáncer colorrectal, e indirectamente las patologías cardiovasculares.

Hoy en día se pueden encontrar inhibidores de glucosidasas obtenidos de forma sintética, pero no se debe olvidar que también pueden encontrarse de forma natural en los alimentos, el alimento más estudiado es la judía (*Phaseolus vulgaris*) y su poder como inhibidor de α -amilasa, aunque también se ven otros alimentos como la acerola (*Malpighia emarginata*) y diferentes plantas medicinales de diversos lugares y tradiciones. Estos alimentos además de inhibidores de α -amilasa también lo poseen de α -glucosidasa. Gracias a sus propiedades inhibidoras son usados como coadyuvantes en el tratamiento de diferentes patologías. Entre las características propias de estos alimentos se encuentran la posibilidad del paso de los hidratos de carbono en forma compleja pudiendo así fermentar en colon y producir diferentes sustancias beneficiosas para la salud colorrectal, así como una disminución de la glucemia y pico post-prandial pero manteniendo constante la glucemia basal.

Palabras clave: inhibidor de glucosidasas inhibidor α -glucosidasa
inhibidor α -amilasa Phaseolus vulgaris Malpighia emarginata

INDICE

1. <u>Introducción. Conceptos. Naturaleza de los inhibidores</u>	Pág.1
2. <u>Justificación</u>	Pág.7
3. <u>Objetivos</u>	Pág.8
4. <u>Inhibidores de α-Amilasa</u>	Pág.8
1. <i>Extracto de judía (Phaseolus vulgaris)</i>	Pág.9
2. <i>Extracto de Malpighia emarginata (Aceronidina)</i>	Pág.11
3. <i>Extracto de Azadirachta indica (Meliacinolina)</i>	Pág.12
5. <u>Inhibidores de α-Glucosidasa</u>	Pág.14
1. <i>Extracto de Malpighia emarginata (Aceronidina)</i>	Pág.15
2. <i>Extracto de Azadirachta indica (Meliacinolina)</i>	Pág.15
3. <i>Extracto de Salacia oblonga</i>	Pág.16
4. <i>Plantas medicinales mexicanas</i>	Pág.18
a. <i>Extracto de Hintonia latiflora</i>	Pág.18
b. <i>Extracto de Hintonia standleyana</i>	Pág. 18
c. <i>Extracto de Ligusticum porteri</i>	Pág.19
d. <i>Extracto de Brickellia cavanellisii</i>	Pág.19
6. <u>Fármacos con actividad inhibidora</u>	Pág.20
1. <i>Acarbosa</i>	Pág.21
2. <i>Miglitol</i>	Pág.21
3. <i>Voglibosa</i>	Pág.22
7. <u>Salud</u>	Pág.22
1. <i>Intolerancia a la glucosa y DM</i>	Pág.23
2. <i>Pérdida de peso</i>	Pág.24
3. <i>Cáncer colorrectal</i>	Pág.25
8. <u>Consideraciones finales</u>	Pág.27
9. <u>Conclusiones</u>	Pág.28
10. <u>Bibliografía</u>	Pág.29
11. <u>Anexos</u>	Pág.31

1. Introducción. Conceptos. Naturaleza de los inhibidores

1.1 Conceptos

Ante todo se debe saber que es un **hidrato de carbono**; estos son moléculas compuestas hidrogeno, carbono y oxígeno, de ahí la nomenclatura usada comúnmente para definirlos de HCO. Estos se clasifican según el número de unidades denominadas glúcidos.

- Monosacáridos: constituidos por una sola unidad de glúcido, se encuentran en pocos alimentos de forma libre, lo normal es que formen parte de otras estructuras mayores. Entre estos encontramos la glucosa, fructosa y galactosa.
- Disacáridos: constituidos por la unión de dos monosacáridos, entre estos encontramos principalmente:
 - Sacarosa: compuesto por una molécula de glucosa y otra molécula de fructosa. Es el disacárido más abundante.
 - Lactosa: compuesto por una molécula de galactosa y otra molécula de glucosa
 - Maltosa: compuesto por dos moléculas de glucosa con enlace α -1,4
- Oligosacáridos: constituidos por la unión de tres a nueve monosacáridos
- Polisacáridos: constituidos por la unión de más de diez monosacáridos, pueden tener estructura lineal o ramificada. Dentro de estos podemos destacar:
 - Glucógeno: polisacárido ramificado de origen animal.
 - Almidón: polisacárido de origen vegetal presente en granos de cereales y legumbres en mayor cantidad pero también en tubérculos, raíces y bulbos. Moléculas de peso molecular elevado, con una estructura compleja en la que se encuentran dos polímeros: amilosa y amilopectina
 1. *amilosa*: polímero lineal de glucosas unidas por enlaces α -1,4,
 2. *amilopectina*: polímero ramificado de glucosas unidas por enlaces α -1,4 con ramificaciones unidas por enlaces α -1,6

Las características y propiedades de cada tipo de almidón:

Todo viene determinado en función de las proporciones de amilosa y amilopectina que contenga:

-La amilosa tiene tendencia a gelificar en caliente y precipitar cuando se enfría debido a la retrogradación

-La amilopectina da soluciones muy viscosas

Para poder conocer la importancia de las enzimas glucosidasas ante todo debemos saber su función. Estas enzimas están implicadas en el proceso de digestión de los hidratos de carbono, este proceso será explicado posteriormente. Las enzimas glucosidasas catalizan la ruptura de los enlaces glucosídicos entre glúcidos para dar lugar a monosacáridos.

Las enzimas alimentarias poseen tres características importantes:

1. Son proteínas
2. Son catalizadores
3. Son selectivas frente a los sustratos

Las enzimas alimentarias pueden ser de dos tipos:

1. De fuentes exógenas: añadidas a los alimentos
2. De fuentes endógenas: se encuentran en los alimentos.

La digestión de los hidratos de carbono comienza en la boca, mediante amilasa secretada por las glándulas salivales. Debido al pH ácido del estómago estas enzimas detienen su actividad, el pH ácido se neutraliza por la liberación de bicarbonato por el páncreas y por la mucosa que recubre las paredes del intestino. La amilasa se secreta en el intestino delgado por el páncreas y en el borde en cepillo del epitelio del intestino delgado se encuentran enzimas alfa-glucosidasa.

La amilasa rompe los polisacáridos en oligosacáridos y las enzimas glucosidasas completan el desglose en monosacáridos los cuales son absorbidos y transportados a través de la vena porta hepática hacia hígado. Los monosacáridos se almacenan en forma de glucógeno en el hígado o en forma de triglicéridos en el tejido adiposo, hígado y plasma. Los hidratos de carbono que son resistentes a la digestión en intestino llegan a colon, donde son fermentados por las bacterias de este para producir ácidos grasos de cadena corta (tales como butirato, acetato y propionato) y gases (CO₂, CH₄ y H₂)

Tras la ingestión y absorción de hidratos de carbono por el organismo se produce un aumento de los niveles de glucosa en sangre, este aumento puede ser mayor o menor en función del tipo de hidrato de carbono que se ingiera, para entender esto es importante conocer que es el índice glucémico.

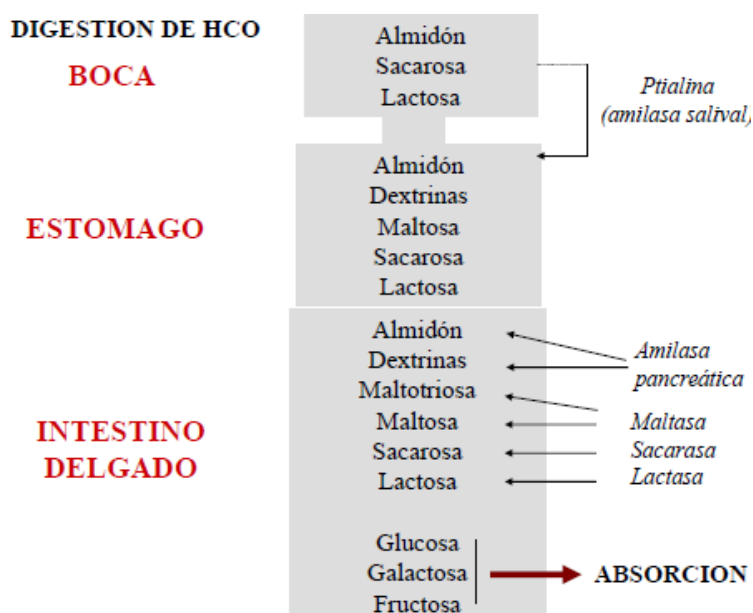


Figura 1: Digestión de Hidratos de Carbono

Fuente: Material didáctico aportado por el profesor D. Tomás Girbés Juan

El Índice glucémico (IG): se define como el área bajo la curva incremental de glucosa en sangre después de la ingestión de un alimento de ensayo, expresada como un porcentaje de la zona correspondiente, siguiendo un equivalente de carga de un hidrato de carbono de referencia, ya sea glucosa o blanco (trigo). Factores que influyen en el IG, además de la composición de los hidratos de carbono, son el resto de componentes del alimento como son la grasa, la proteína, la fibra y la acidez.

Alimentos con IG bajo (< 55) son aquellos que tienen forma polimérica por lo que se absorben más lentamente, entre los que se incluyen verduras, yogur y los espaguetis de proteína enriquecida. Alimentos con IG alto (> 70) son aquellos que se componen en su mayoría por unidades de monosacáridos por lo que se absorben rápidamente, entre los que se incluyen pan blanco, cocido, patata, pasta....

Después del consumo de *alimentos con IG alto*, hay un aumento rápido en los niveles de glucosa en la sangre y en respuesta a esto un aumento rápido de los niveles de insulina. La insulina promueve la absorción de la glucosa de la sangre a las células en el hígado y tejido de músculo esquelético, almacenándola en forma de glucógeno. También aumenta la síntesis de ácidos grasos pudiendo dar acumulación de lípidos. La acumulación de estos en hígado se asocia con una disminución de la sensibilidad a la insulina lo cual conlleva a desarrollar diabetes mellitus (DM) tipo 2 y enfermedades del corazón.

La hiperglucemia post-prandial y la resistencia a la insulina son factores de riesgo que promueven el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular en sujetos con intolerancia a la glucosa. La hiperglucemia post-prandial se asocia con disfunción endotelial y un aumento en el grosor íntima-media, así como una mayor prevalencia de las placas ateroscleróticas. Los niveles altos de glucosa estimulan la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas. La hiperglucemia provoca un aumento en el estrés oxidativo asociado con la oxidación de la lipoproteína de baja densidad, la activación plaquetaria y la generación de trombina. Un medio de reducir el IG de una comida es la inclusión de almidones resistentes (AR), pasando de ese modo en el intestino grueso, donde actúan como fibra dietética.

Una alternativa a una dieta de bajo IG son productos que disminuyen la absorción de hidratos de carbono a través de la inhibición de enzimas responsables de su digestión. Estos productos incluyen α -amilasa y los inhibidores de glucosidasa. (Barrett y cols, 2011)

Antes de comenzar a definir lo que son las enzimas glucosidasas, presentaremos la insulina, su síntesis y estructura. Las células β -pancreáticas fabrican insulina en etapas:

- Primera etapa: producción de la proinsulina, esta es una molécula formada por una cadena proteínica de 81 aminoácidos, que como su nombre indica, es un precursor de la insulina.
- Segunda etapa: las células β -pancreáticas procesan la proinsulina convirtiéndola en insulina mediante la escisión del péptido C, el cuál es una estructura que se compone de 30 aminoácidos que conecta las cadenas A y B. Estas cadenas están constituidas por 21 aminoácidos y 30 aminoácidos respectivamente, dichas cadenas están conectadas por puentes disulfuro.

El péptido C no tiene ninguna función conocida, pero al formar parte de la proinsulina se utiliza como marcador de la producción de insulina, por tanto a mayor concentración de péptido C mayor producción de insulina por el páncreas.

La regulación de la insulina viene determinada por la concentración sanguínea de glucosa, por tanto, en condiciones fisiológicas normales, a mayor cantidad de glucosa en sangre, mayor producción de insulina por parte del páncreas.

Clasificación de las glucosidasas:

Las glucosidasas pueden dividirse en dos grupos en función del destino de la configuración anomérica (α , β) del enlace glucosídico hidrolizado.

1. Tipo inversor: presentan una mayor distancia entre los residuos catalíticos ácidos por lo que el agua activada se introduce en los sitios anoméricos alternativos en función al lugar de liberación del grupo alcohol del enlace.
2. Tipo conservador: presentan una menor distancia entre los residuos catalíticos ácidos por lo que el agua activada entra al sitio después de que el grupo alcohol que se libera lo haya abandonado

Las glucosidasas pueden dividirse en dos grupos en función del lugar de catálisis de la ruptura en la cadena:

1. Exoglucosidasas: eliminan el residuo terminal de una cadena de oligosacáridos
2. Endoglucosidasas: catalizan la ruptura dentro de la cadena de oligosacáridos

Tipos de glucosidasas.

A pesar de la existencia de varias glucosidasas nos centraremos en las enzimas que transforman el almidón ya que este polisacárido es uno de los más importantes de la dieta. También encontramos la enzima α -glucosidasa que cataliza la hidrólisis de glucógeno en glucosa.

Enzimas que transforman almidón.

- α -Amilasa: cataliza la hidrólisis del almidón, es una endo-enzima de tipo conservador $\alpha \rightarrow \alpha$. Es miembro representativo de la familia 13 de las glucosidasas, posee tres dominios separados dentro de la proteína, uno para catálisis, otro como sitio de unión del almidón y un tercero que aporta la unión al calcio y conecta los dos primeros dominios.
Hay diversas fuentes de α -amilasas, la mayoría son microbianas, aunque también hay en malta, cebada o trigo. Los productos finales de la acción de α -amilasas son dextrina límite ramificadas y maltooligosacáridos de 2 a 12 unidades de glucosa.
- β -Amilasa: exo-enzima de tipo inversor $\alpha \rightarrow \beta$ que libera unidades de maltosa en los extremos no reductores de las cadenas de amilosa, no puede actuar fuera de los puntos de ramificación α -1,6. Las fuentes de β -amilasas son la soja, el boniato y *Bacillus* spp.

Los productos finales de la acción de β -amilasas son una mezcla de maltosa y dextrinas β límites, conservando estas últimas los puntos de ramificación α -1,6.

- Pululanasa: cataliza la hidrólisis de dextrinas con enlaces α -1,6 que constituyen los lugares de ramificación de la amilopectina. Las fuentes de pululanasa son bacterias, algunas levaduras y cereales.

Actúa sobre el pulunano, amilopectina y dextrinas límite y sus productos finales son glucooligosacaridos lineales pequeños

- Glucoamilasa: exo-enzima de tipo inversor $\alpha \rightarrow \beta$, hidroliza unidades de glucosa a partir del extremo no reductor de fragmentos lineales de almidón. Las fuentes son bacterias y hongos cuyo producto final es glucosa.
- Ciclomaltodextrina gluconotransferasa (Ciclomaltodretrín transferasa): cataliza la hidrólisis y transglucosilación tanto inter como intramolecular de ciclodextrinas, es una endoenzima de tipos conservador $\alpha \rightarrow \alpha$ que poseen unas fuentes de origen microbiano.

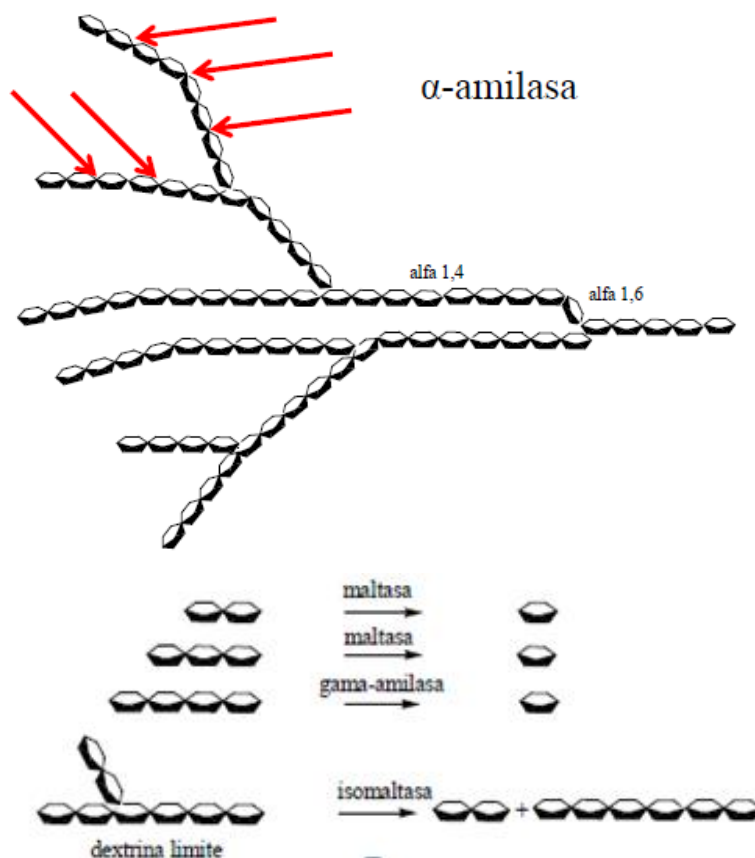


Figura 2: Digestión del almidón

Fuente: Material didáctico aportado por el Prof. D. Tomás Girbés Juan

1.2 Inhibidores enzimáticos:

Estos son moléculas proteicas que reducen la velocidad de la catálisis de las enzimas. Muchos alimentos contienen un gran número de sustancias inhibidoras de enzimas, los alimentos son sometidos a calentamiento con el objeto de suprimir las reacciones enzimáticas no deseadas ya que al ser de origen proteico estas se desnaturalizan, y se destruyen. En función de las características cinéticas de la unión entre la enzima y el elemento se determinan dos tipos de inhibidores:

1. Reversibles: cuando la unión entre enzima e inhibidor se puede deshacer
2. Irreversibles: cuando se da la unión entre la enzima y el inhibidor la formación queda permanente.

2. Justificación

La elección de este tema ha sido seleccionada por la importancia que supone el conocimiento de una buena alimentación y todos los cambios que producen en el proceso de asimilación de los nutrientes en el organismo.

Son muchos sus efectos, pero concretamente la activación de enzimas son las que tienen un efecto mayor en el organismo. Todo ello es debido a que la acción de estas puede verse eclipsada por otros elementos, como son los inhibidores, de los cuales no se conocen bien su forma de acción ni su función, por ello el interés en abordar dicha cuestión.

Es esencial el estudio y la investigación de los inhibidores de enzimas ya que estos son muy escasos. A esto se une la falta de información que hay por parte de la población en sus amplios sectores y, en buena medida en muchos de los profesionales de la salud. Gran parte de ellos desconocen muchas de las consecuencias y efectos de la alimentación, lo que permitiría poder poner en práctica buenas técnicas y soluciones eficaces la hora de realizar la alimentación.

En este caso en particular se abarcará y se hará un mayor hincapié en una cuestión en concreto para conocer sus efectos. Se estudiará la acción de los inhibidores de glucosidasas ya que estas pueden modificar los diferentes tratamientos en diversas patologías como puede ser la diabetes mellitus (DM). Por ello puede convertirse en una herramienta muy eficaz para ayudar a mejorar y a prevenir la aparición de

diferentes patologías, y en el caso de que ya estén presentes, ayudar a su tratamiento y poder hacerles la vida más fácil.

Por ello, y gracias a la revisión de varios estudios realizados sobre los inhibidores enzimáticos, podremos llegar a conocer un poco más, dentro de lo que cabe, los fenómenos ocurridos en el organismo por la presencia de estos, así como los alimentos en los que podemos encontrarlos, los beneficios o inconvenientes y las formas de desactivar estos inhibidores.

3. Objetivos

- Comprender el mecanismo de acción de los inhibidores de glucosidasas, especialmente de α -amilasa.
- Investigar los alimentos en los que se encuentran en mayor proporción estos inhibidores
- Conocer los mecanismos desencadenantes de la acción de los inhibidores sobre las enzimas y su repercusión en diferentes situaciones, incluidas las patologías.
- Favorecer a un mayor conocimiento y divulgación en el campo de la salud

4. Inhibidores de α -amilasa

Tal y como se ha descrito anteriormente, la enzima α -amilasa cataliza la hidrólisis de almidón en subunidades más pequeñas. Por tanto la inhibición de dicha enzima dará lugar a que el almidón no se hidrolice, pasando la molécula completa a las diferentes partes del tracto digestivo.

El hecho de que el almidón pase de forma completa a las partes más bajas del tracto digestivo (colon) promueve la producción de ácidos grasos de cadena corta, como butirato, propionato y acetato, los cuales son beneficiosos para la salud digestiva. Como se verá posteriormente en el apartado 7 de este trabajo, la fermentación de estos ácidos grasos es beneficiosa para impedir la aparición y progresión de cáncer colorrectal.

Además de esto, la inhibición de α -amilasa hace posible que la captación de glucosa post-prandial sea menor por lo que la concentración de esta en plasma es menor, así

como el pico máximo post-prandial. Aunque no hay demostraciones de que se dé hipoglucemia, lo que hacen estos inhibidores es que los niveles de glucosa vuelvan a la normalidad en pacientes con alteraciones de estos niveles. De lo que si hay pruebas es que se da una disminución del peso corporal.

La secreción de la enzima amilasa se realiza en un 5% en glándulas salivares, deteniéndose la acción, de dicha enzima, en estómago por el pH ácido del mismo. Se sigue secretando amilasa en intestino delgado por acción pancreática (Barrett y col, 2011).

Encontramos gran cantidad de inhibidores de α -amilasa, estos pueden ser de origen natural o químico. Entre los inhibidores de origen natural encontramos alguno como son:

- 1. Extracto de judía (*Phaseolus vulgaris*)**
- 2. Extracto de *Malpighia emarginata* (Aceronidina)**
- 3. Extracto de *Azadirachta indica* (Meliacinolina)**

Es primordial la elección de los inhibidores de origen natural ya que los efectos secundarios y riesgos de estos son menores que los de los inhibidores sintéticos. Además hoy en día la población general prefiere remedios naturales a los fármacos, por lo que es importante saber su forma de actuación. A parte de esto, algunos de estos inhibidores se encuentran en alimentos del día a día, por lo que prescribiendo una dieta en la que dichos elementos estén presentes nos hace ayudar a la población evitando riesgos sin que ellos y los profesionales de la salud se den cuenta. Lo cual nos hace pensar que una dieta variada y equilibrada es una herramienta de prevención. A continuación se hablará de cada uno de ellos.

4.1 Extracto de judía (*Phaseolus vulgaris*)

Dentro la familia *Phaseolus vulgaris* encontramos una gran variedad de judía, dentro de estas cabe destacar la judía roja y la blanca. Varios estudios revelan que las judías poseen inhibidores de α -amilasa. Se comprobó que el extracto de judía blanca no se veía afectado por la exposición de jugos gástricos pero sí por jugos duodenales, aunque esta afectación era mínima.

Según estudios, el extracto de judía blanca redujo significativamente la actividad de la amilasa duodenal, yeyunal e intraluminal, esta reducción fue del 95% con una duración

prolongada de en torno a 15 minutos y 2 horas. Al ser extracto no existe una fórmula química tal cual para este compuesto.

Esto hizo posible la reducción de la concentración de glucosa en plasma post-prandial, así como las concentraciones de insulina, péptido C y polipéptido inhibitor gástrico. A pesar de esto, se vio que los niveles de glucosa en períodos de ayuno no experimentaban una caída rápida (Barret y cols, 2011).

Hay que tener cuidado a la hora de administrar extractos de *Phaseolus vulgaris* ya que estos pueden tener algún pequeño incidente agudo sobre la salud, el consumo de *Phaseolus vulgaris* crudo o sin una buena cocción puede dar lugar a envenenamiento por hemaglutinina, esta es una lecitina que hace que la sangre se aglutine, sus efectos pasan rápido y no son muy escandalosos ya que se manifiestan en forma de dolor abdominal, vómitos, etc. Estos efectos no son muy graves pero es un factor que se debe tener en cuenta. Se ha visto que no hay toxicidad crónica por el uso de cantidades moderadas de extractos de *Phaseolus vulgaris*.

Sabemos que los inhibidores son estructuras proteicas por tanto hay varios factores que pueden verse involucrados en su mecanismo de acción. Entre estos factores cabe destacar:

- pH: hay varios estudios que muestran los diferentes pH óptimos de acción, estas diferencias entre pH seguramente se deba a los diferentes tiempos de incubación. Estos pH óptimos oscilan entre pH 4.5 a pH 6.9
- Temperatura (T): en cuanto a la temperatura los estudios son más uniformes, se da que con una T de 0°C no hay actividad de la enzima α -amilasa, una actividad máxima con un T de 22 a 37 °C y se da la inactividad con una T entorno a los 100°C.
- Tiempo de incubación en el que la acción es máxima: dependiendo del estudio escogido se dan varios tiempos, estas diferencias son debidas al pH del medio en el que se realiza la incubación
- Presencia de iones: se ve un aumento de la actividad con nitrato, cloruro, bromuro, ioduro, tiocianato, a medida que vamos avanzando en la lista la activación de la actividad es menor. La unión de calcio con cloruro aumenta mucho más la actividad de α -amilasa.

Como resultado de la inhibición en el organismo vemos:

- Aumento de la secreción de amilasa por el páncreas además de un cambio en la composición de las secreciones pancreáticas y biliares.
- Disminución del vaciado gástrico, el cual se produce 2 horas después de la ingesta.

Estos fenómenos suceden por cambios involucrados con los hidratos de carbono que versan con un incremento de la glucemia consecuencia de respuestas hormonales y neruronales no vagales (Obiro y cols, 2008).

4.2. Extracto de *Malpighia emarginata* (Aceronidina)

Es un extracto de la planta *Malpighia emarginata* comúnmente conocida como acerola, tiene actividad antioxidante, induce apoptosis además de poseer enzimas inhibidoras entre las que encontramos inhibidores de α -amilasa y α -glucosidasa. Estudios revelan que dicho extracto tiene mayor actividad inhibidora que otros flavonoides, aunque esto sea un hecho, la inhibición de α -amilasa es menor que la de α -glucosidasa como se verá más adelante. Debido a que la inhibición de α -amilasa es pequeña es aconsejable utilizar este extracto para ello ya que así evitamos una gran caída del pico postprandial.

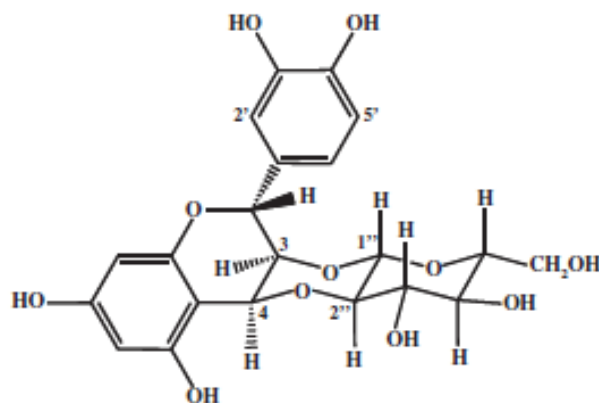


Figura 3: Estructura química de Aceronidina

Fuente: Kawguchi y cols, 2007

Se puede observar que la inhibición de α -amilasa con dicho extracto es menor que la inhibición de dicha enzima con otros flavonoides como son la isoquercitina y quercitina. Se hizo una comparación de soluciones para ver en qué proporción eran más eficaces los extractos. (Cada solución consistía en 0,3 unidad / μ moles (μ M) de inhibidor de la amilasa de la saliva humana en un tampón de fosfato 10 mM que contiene 0,2% de BSA (pH 7,0), una muestra de flavonoides y 1,67 mM 4-nitrofenil- α -

D-penta (1→4) glucopiranosido. después de incubar durante 60 minutos a 30 ° C, la absorbancia a 105 nm. Cada valor de la figura quiere decir media ± SD (n = 3)) (Kawaguchi y cols, 2007).

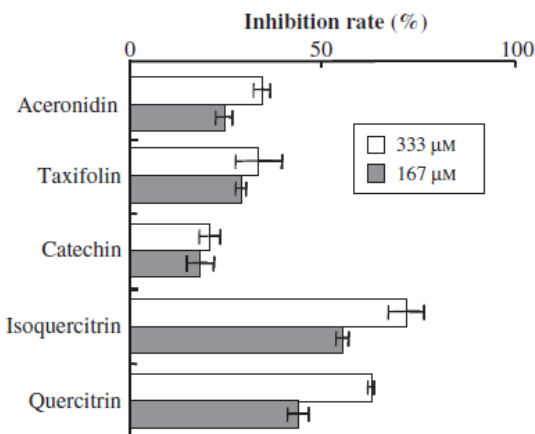


Figura 4: inhibición de α -amilasa con flavonoides

Fuente: Kawaguchi y cols, 2007

4.3 Extracto de *Azadirachta indica* (Meliacinolina)

La *Azadirachta indica* es conocida comúnmente como “neem tree”, utilizada en la medicina tradicional india “Ayurveda”. Lo que realmente se utiliza es su extracto, el cual se denomina Meliacinolina, dicho extracto posee actividad inhibidora de enzimas tanto α -amilasa como α -glucosidasa. La Meliacinolina, además de las acciones naturales de los inhibidores de α -amilasa también inhibe la resistencia insulínica, mejora la función renal, las anormalidades lipídicas y el estrés oxidativo.

A pesar de que en este apartado solo se habla de inhibidores de α -amilasa, también hablaremos de inhibidores de α -glucosidasa. Todo ello se debe a que en los estudios revisados sobre este tema no se diferencian las acciones que posee el extracto según el tipo de inhibidor. Con estos indicios solo podemos pensar en que las acciones son parecidas por la presencia de ambos inhibidores.

El uso del extracto se realiza de dos formas, en forma de aceite de semillas o como extractos de hojas. En el estudio revisado, las pruebas realizadas para ver las propiedades de dichos extracto se hicieron con el extracto de hojas mezclado con 2 sustancias diferentes, comparándolos entre sí. Las mezclas utilizadas fueron:

- Extracto etanólico de hojas: se demostró que dicha mezcla poseía acción peroxidativa antilipídica, acción antihiperglucemiante y antihipercolesterolémica con una disminución significativa de triglicéridos (TG) en ratas diabéticas.
- Extracto clorofórmico de hojas: se vio que producía una atenuación de la acción antiglucolítica no enzimática, aumentando enzimas antioxidantes así como enzima glucosa-6-fosfatasa, enzima glucoquinasa, la concentración de glucógeno hepático y los niveles plasmáticos de insulina. Esto nos demuestra que esta mezcla es eficaz en la regulación de los niveles de glucosa en el organismo, debido a la mayor presencia de glucoquinasa e insulina se puede decir que los niveles sanguíneos se verán disminuidos.

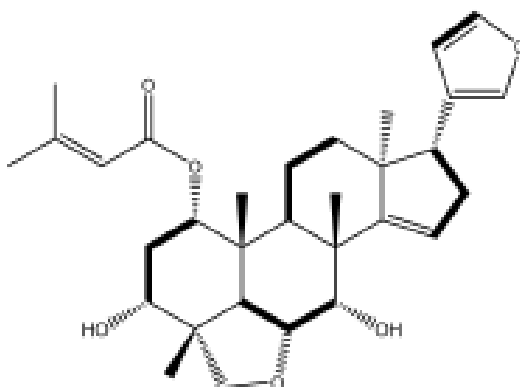


Figura 5: Estructura química de Meliacinolina

Fuente: Mata y cols, 2013

Otros estudios demuestran que este extracto aumenta el peso corporal pero aun así, disminuye los niveles de glucosa en sangre, y en ratas diabéticas reduce los síntomas fisiológicos principales de esta, los cuales son polidipsia, polifagia, poliuria, etc. Pero el estudio que consideramos demuestra que no hay aumento de peso, sino una disminución.

Los mecanismos hipoglucemiantes de este extracto son discutidos ya que no utiliza la glucosa periférica o el glucógeno hepático sino que aumenta los niveles de insulina plasmáticos. El hecho de que la acción hipoglucemiante se dé por estimulación de la secreción de insulina hace pensar que el uso de este extracto no es aconsejable ya que produce una estimulación pancreática lo que puede conllevar a un deterioro de este pudiendo llegar a la situación de dejar de producir insulina, lo cual induce a la aparición de DM. Este extracto tiene efectos tanto en diabéticos como en no diabéticos, siendo mayor su efecto a medida que la dosis administrada es mayor (Pérez-Gutiérrez y cols, 2012).

Efectos observados con el uso de dicho extracto:

Disminución de:	Aumento de:
-Peso	-Concentración de HDL
-Ingesta de agua y comida	-Glucógeno hepático
-Niveles de glucosa	-Actividad de hexoquinasa
-Colesterol, TG	-Actividad de glucoquinasa
-Sustancias reactivas ácidas de tiobarbiturico (indicadores de estrés oxidativo) en riñón e hígado	-Concentración de insulina en plasma

Tabla 1: Efecto extracto Meliacinolina

Fuente: Elaboración propia a partir de Pérez-Gutiérrez y cols, 2012

5. Inhibidores de α -glucosidasa

Al igual que encontramos en la naturaleza elementos inhibidores de α -amilasa también encontramos inhibidores de α -glucosidasas. A pesar de esto los inhibidores de α -glucosidasa más utilizados hoy en día son los de origen químico, los denominados antidiabéticos orales, de los cuales se hablará en el presente apartado. El mecanismo de acción y efectos son parecidos a los de los inhibidores de α -amilasas.

La inhibición de α -glucosidasa reduce la hiperglucemia postprandial y la secreción de insulina, esto se da por retraso en la digestión de HCO. Se sabe que son inhibidores de α -glucosidasa porque disminuyen el pico máximo de glucosa post-prandial. Estudios demuestran que también hacen posible la disminución del peso corporal (Konya y cols, 2013).

En la revisión de artículos se pudo encontrar diferentes elementos naturales en los cuales se encontraban presentes inhibidores de α -glucosidasa. Se puede observar que no son elementos comunes de la dieta diaria, pero pueden integrarse en esta sin ninguna repercusión ni alteración de la misma. Entre los inhibidores de origen natural encontramos:

- 1. Extracto de *Malpighia emarginata* (Aceronidina)**
- 2. Extracto de *Azadirachta indica* (Meliacinolina)**
- 3. Extracto de *Salacia oblonga***
- 4. Plantas medicinales mexicanas:**

- a) Extracto de *Hintonia latiflora*
- b) Extracto de *Hintonia standleyana*
- c) Extracto de *Ligusticum porteri*
- d) Extracto de *Brickellia cavanellisii*

5.1 Extracto de *Malpighia emarginata* (Aceronidina)

Como se describió en apartado 4.2, estudios revelan que dicho extracto tiene actividad inhibidora tanto de α -amilasa como de α -glucosidasa siendo la actividad de esta última mayor.

Se puede observar que la inhibición de α -glucosidasa con dicho extracto es mayor que la inhibición de dicha enzima con otros flavonoides (Cada solución consistió en 0,1 unidades / ml de α -glucosidasa de *Saccharomyces cerevisiae* en un tampón fosfato 10 mM que contiene 0,2% de BSA (pH 7,0). 100 μ Mol de un flavonoides mM y 5,0 de p-nitrofenil-alfa-D-glucopiranosido. Después de incubar durante 10 min al 30 ° C, la absorbancia a 405 nm. Cada valor en la figura es la media \pm DE (n = 4) * p <0,05 ** P <0,01) (Kawaguchi y cols, 2007).

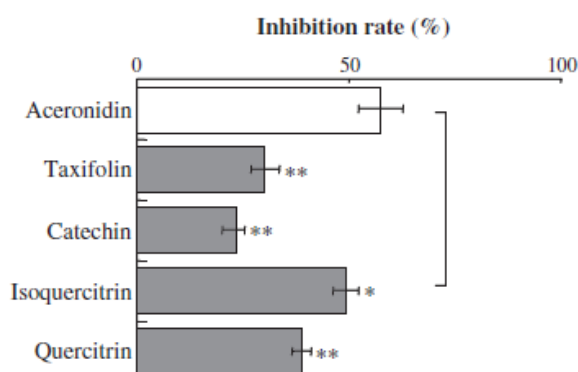


Figura 6: inhibición de α -glucosidasa con flavonoides

Fuente: Kawaguchi y cols, 2007

5.2 Extracto de *Azadirachta indica* (Meliacinolina)

Como se ha descrito en apartado 4.3, los estudios demuestran que la ingesta del extracto de esta planta reduce los niveles de glucosa en sangre. Es cierto que otros estudios llegan a la conclusión de que se produce un incremento del peso corporal. Por el contrario hay un estudio que rechaza esta tesis y demuestra que además de reducir la concentración de glucosa en sangre, causan una disminución de peso en pruebas realizadas. (Pérez-Guitierrez y cols, 2012).

5.3 Extracto de *Salacia oblonga*

Muchas plantas del género *Salacia* han sido utilizadas en la medicina tradicional india "Ayurveda". Para la inhibición de la enzima α -glucosidasa se utiliza la porción soluble en agua del extracto de *Salacia oblonga* junto a dos ingredientes activos los cuales son salacicol y kotalanol.

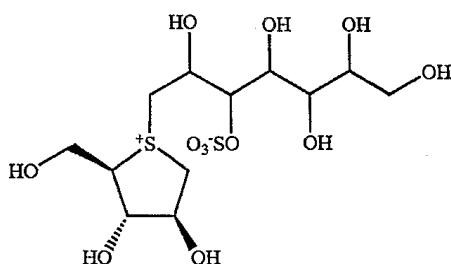


Figura 7: Estructura química de extracto de *Salacia oblonga*

Fuente: Brass y cols, 2007

En el estudio revisado se monitorizaron los resultados de diferentes parámetros a diferentes concentraciones de extracto de *Salacia oblonga*. Estos parámetros son:

- **Concentración de glucosa en plasma:** según el gráfico se aprecia que el menor pico de glucemia post-prandial se da con dosis de 700-1000 mg, así como una concentración de glucosa constante al pasar el tiempo con las concentraciones de extracto citadas anteriormente.

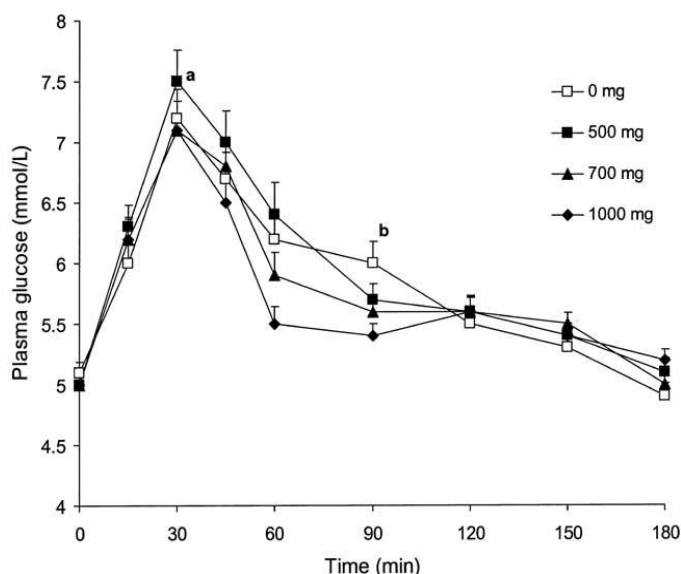


Figura 8: Concentración de glucosa plasmática a diferentes dosis de *Salacia oblonga*

Fuente: Headcock y cols, 2005

- **Respuesta insulínica:** según el gráfico de respuesta se aprecia que la respuesta insulínica concuerda con las concentraciones plasmáticas de glucosa en cada momento.

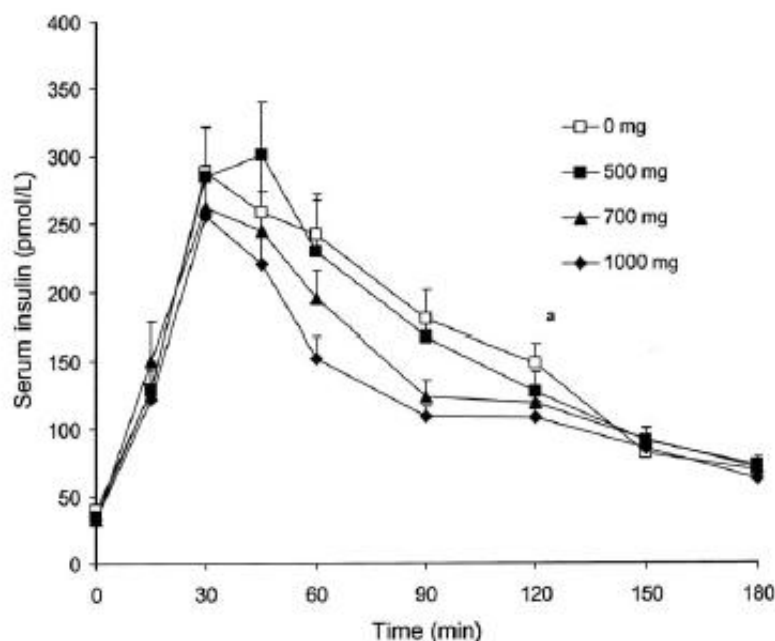


Figura 9: Respuesta insulínica a diferentes dosis de *Salacia oblonga*

Fuente: Headcock y cols, 2005

- **Test del aliento:** con cualquier concentración el hidrogeno molecular exhalado es mayor que a una concentración de 0 mg de *Salacia oblonga*, lo cual nos indica que el uso de hidratos de carbono es mayor con la presencia del extracto.
- **Tolerancia digestiva:** esta se expresó en forma de flatulencias, se observaron signos significativos de esta con la dosis de 1000 mg de extracto.

Según lo visto en el estudio podemos decir que este extracto es eficaz para disminuir la concentración de glucosa post-prandial, sobre todo en dosis de 700-1000mg, siendo preferible en dosis de 700 mg ya que en los 1000 mg ya se observa intolerancia digestiva leve, esto puede no tener importancia desde el punto de vista general, pero a nivel personal puede ser una incomodidad que puede hacer que la persona deje la ingesta de dicho extracto por esto mismo (Headcock y cols, 2005).

5.4 Extracto de plantas medicinales mexicanas

Desde hace décadas se han utilizado plantas medicinales para el tratamiento de diferentes enfermedades. Dentro de los inhibidores de α -glucosidasa encontramos varios estudios en los que las plantas medicinales mexicanas adquieren gran importancia. Pese a la gran cantidad de plantas tachadas con las propiedades curativas que podemos encontrar, en los estudios revisados se aprecia que únicamente se han analizado 38 plantas con tales efectos. Estas especies pueden revisarse en Anexo I.

A continuación describiremos las 4 plantas de uso más común y de las que más estudios se encuentran por esta misma razón. Una característica común a todas ellas es que poseen efectos hipoglucemiantes

a) *Hintonia latiflora*

Esta planta es utilizada para el tratamiento de diferentes patologías como son la gastritis, la infección urinaria, el dolor, la malaria y la DM. Es comúnmente conocida como “Copalchi”, dentro de esta denominación encontramos varias especies del género *Croton*, los cuales tienen tres características comunes:

1. La corteza del tallo es muy amargo
2. La corteza se usa para fines relacionados con la malaria
3. Uso reciente para tratar la diabetes mellitus tipo 2

A lo largo de los años se han descrito nuevas propiedades para esta planta, hay documentos que datan del S.XVI. Estas propiedades van desde efectos diuréticos a efectos hipoglucemiantes y vasodilatadores, este último tanto *in vivo* como *in vitro* (Mata y cols, 2013).

b) *Hintonia standleyana*

Planta con efecto hipoglucemiante. En un principio no se diferenciaba de la *Hintonia latiflora*, pero estudios morfológicos y moleculares han demostrado que son de la misma familia pero de diferente especie. Debido a esta confusión varios estudios compararon el efecto de *H.latiflora* y de *H.standleyana*. Estas se administran en forma de infusión. Ambas especies poseen acción antidiabética similar, pero poseen otra serie de efectos diferentes (Mata y cols, 2013). Estos efectos están descritos en la siguiente tabla:

<i>H. latiflora</i>	<i>H. standleyana</i>
-Restauración nivel hepático de glucógeno	-Efecto hipoglucemiante en DM más significativo
-Regulación de insulina en plasma	-Efecto gastroprotector
-Efecto gastroprotector	

Tabla 2: Efectos de *H. latiflora* y *H. standleyana*

Fuente: Elaboración propia a partir de Mata y cols, 2013

c) *Ligusticum porteri*

Comúnmente conocida como “hierba del cochino” o “chuchupate”. Se utiliza para tratar molestias inflamatorias, respiratorias y gastrointestinales. Incrementa la actividad antimicrobiana en contra de la resistencia a norfloxacin y a la cepa de *Staphylococcus aureus*. Se administra en forma de aceite ya que de esta forma combate más eficazmente el pico post-prandial y los niveles de glucosa plasmáticos.

Otros estudios revelan que el ácido ferúlico presente en dicha planta tiene la capacidad para aumentar el transporte de glucosa. Este fenómeno se da gracias a la estimulación de la secreción de insulina y por tanto bajando los niveles de glucosa en sangre de los sujetos de estudio (Mata y cols, 2013).

d) *Brickellia cavanellisii*

Comúnmente conocida como “prodigiosa”, “atanasia amarga” o “hamula”. Se utiliza para tratar úlceras, dispepsia y DM. La forma de administración de esta planta es en forma de infusión. Estudios demuestran que posee efectos, visibles transcurrida una hora tras la ingesta de alimentos, antihiper glucémicos e hipoglucemiantes dándose estos tanto en sujetos diabéticos como no diabéticos. Con realización del test de tolerancia oral de glucosa se ve una disminución significativa del pico máximo post-prandial. (Mata y cols, 2013) (Escandón-Rivera y cols, 2012).

En resumen, las propiedades de las cuatro plantas medicinales mexicanas analizadas son:

<u><i>H.latiflora</i></u>	<u><i>H.standleynana</i></u>	<u><i>L.porteri</i></u>	<u><i>B.cavanillesii</i></u>
Combate: Gastritis Infección urinaria Dolor Malaria		Combate molestias: Inflamatorias Respiratorias Gastro-intestinales	Combate: Ulceras Dispepsia
Posee efecto: Hipoglucemiante Vasodilatador Gastroprotector	Posee efecto: Hipoglucemiante Gastroprotector		Posee efecto: Hipoglucemiante Antihiperglicemiante
-Restaura el nivel hepático de glucógeno -Regula la insulina en plasma		-Incrementa la actividad antimicrobiana en contra de la resistencia a norfloxacina y a la cepa de <i>S. aureus</i> .	

Tabla 3: Propiedades plantas medicinales mexicanas

Fuente: Elaboración propia a partir de Mata y cols, 2013; Escandón-Rivera y cols, 2012

6. Fármacos con actividad inhibidora α -glucosidasa

Además de encontrar inhibidores de α -glucosidasa en alimentos, la industria farmacéutica los ha conseguido desarrollar para así poder usar sus efectos frente a diferentes enfermedades. El uso principal de estos fármacos es el tratamiento de las grandes concentraciones de glucosa en sangre y por tanto de DM tipo 2. Estudios demuestran que los altos niveles de glucosa en sangre son un factor de riesgo cardiovascular, por lo que indirectamente también se tratará este problema. Debido a la acción que desempeñan, suelen dar lugar también a una disminución del peso corporal (Standl y cols, 2012). Dentro de estos fármacos encontramos:

1. ***Acarbosa***
2. ***Miglitol***
3. ***Voglibosa***

Hay estudios que demuestran que el uso de estos fármacos poseen una serie de efectos secundarios como consecuencia de cambios adaptativos en el intestino delgado, Entre estos síntomas encontramos:

- Distensión abdominal
- Flatulencia
- Diarrea

Estos síntomas están asociados a una mayor estimulación del Péptido Parecido a Glucagón 1 (GLP-1), que es una hormona que controla la homeostasis de la glucosa, posee efectos anabólicos sobre el metabolismo hepático, sobre el del músculo y el del tejido adiposo. El GLP-1 es además lipolítico y lipogénico. Además de esto esta hormona induce sensación de saciedad tras la ingesta de alimentos (Valverde y cols, 2006).

6.1 Acarbosa

Sintetizada a partir de extracto de la bacteria *Actinoplanes utahensis*. Varios estudios clínicos demuestran que disminuye la hiperglucemia así como la aparición de eventos cardiovasculares. Este fármaco no se absorbe en intestino delgado por lo que no entra en flujo sanguíneo. Por ello no afecta a la ingesta, consumo de oxígeno (O₂) ni a la actividad locomotora (Standl y cols, 2012).

6.2 Miglitol

Es el único fármaco inhibidor de α -glucosidasa que entre a sangre. Además de mejorar la hiperglucemia post-prandial, disminuye el peso más eficientemente que cualquier otro fármaco de esta clase. El hecho de que se absorba en intestino delgado y entre a sangre haciendo posible que su mecanismo de acción sea el más eficiente. Estudios recientes demuestran que el miglitol disminuye la acumulación de grasa visceral en pacientes tanto con síndrome metabólico como con DM tipo 2. Estimula el gasto energético y el tejido adiposo pardo.

La disminución de peso va a acompañada de una disminución en tamaño de tejido adiposo blanco. Histológicamente los adipocitos de tejido blanco en ratones tratados con miglitol son más pequeños, así como el consumo de O₂ es mayor. Todo ello indica que aumenta el gasto energético

El miglitol hace que las células pre-adipocíticas HB2 se expresen en forma de adipocitos pardos maduros, esto se sabe porque aumenta la expresión de PGC-1 y UCP-1. El tratamiento con miglitol no afecta a la cantidad total de tejido adiposo blanco, pero estimula la lipólisis (Sasaki y cols, 2013).

6.3 Voglibosa

Varios estudios demuestran que tras la administración de este fármaco, los niveles de glucosa en sangre vuelven a la normalidad, así como una disminución en el pico máximo post-prandial, aunque tenga estos efectos. Hay estudios que han demostrado que sus efectos sobre esto son ligeramente menores que los dados por acarbosa y miglitol. A pesar de esto no se ha visto que la concentración plasmática de ácidos grasos libres se vea afectada.

Los estudios de Liao y cols (2006) sobre la salud vascular demostraron que hay una disminución del ratio peso del corazón/peso corporal. Dentro de los marcadores histológicos de fibrosis cardíaca y en la expresión de marcadores de fibrosis, no hay diferencia significativa. A pesar de esto se vio que el índice de contractibilidad muscular es mayor en ratones tratados con voglibosa, aumentando la presión sistólica y disminuyendo la diastólica, así como una disminución del ratio peso pulmón/peso corporal. Ello sugiere una mejora en la función cardíaca. También se observó que las dimensiones del ventrículo izquierdo y del espesor de la pared posterior, lo cual sugiere una inhibición de la remodelación cardíaca. Todo ello indica que este fármaco impide la progresión de la disfunción cardíaca.

7. Salud

Como se ha visto en los apartados anteriores, los inhibidores de α -amilasa y glucosidasa tienen efectos sobre la salud. Estos efectos pueden verse sobre todo en tres patologías frecuentes y preocupantes para la sociedad, todas ellas relacionadas entre sí. Como bien se explica en los apartados anteriores, los inhibidores de α -amilasa y glucosidasa influyen sobre todo en la concentración de glucosa en sangre, pero según se ha visto en otros estudios también son beneficiosos en otros aspectos al hacer que moléculas de la alimentación den lugar a otros elementos como son los ácidos grasos de cadena corta.

7.1 Intolerancia a la glucosa y Diabetes Mellitus (DM)

Según la OMS: “La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos.”

Dentro de DM encontramos:

- DM tipo 1 (se caracteriza por una producción insuficiente de insulina, por lo que requiere la administración diaria de esta)
- DM tipo 2 (se debe a una utilización ineficaz de la insulina. El 90% de las personas diabéticas corresponden a este grupo. La revisión de este estudio se centra en estas personas)
- DM gestacional (se da en mujeres gestantes)
- Intolerancia a la glucosa (No es diabetes en sí, es un estado de transición entre la normalidad y la aparición de esta.)

Esta enfermedad es un problema muy común en el mundo. La prevalencia de DM en el mundo es muy alta, este hecho se puede ver en la siguiente figura:

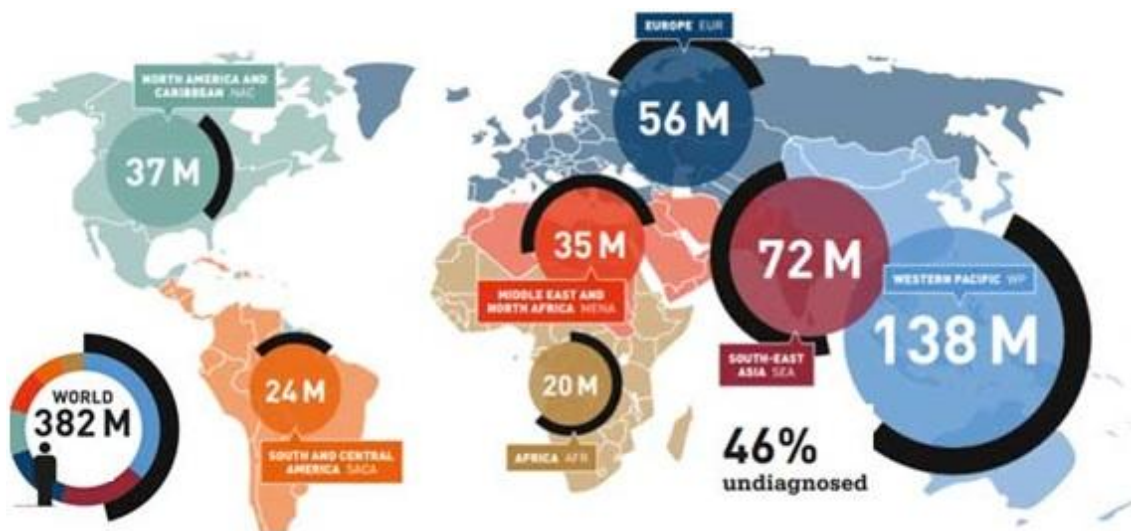


Figura 10: Prevalencia de DM en el mundo

Fuente: <http://www.idf.org/>

Según estimaciones de International Diabetes Federation (IDF) si no se toman medidas la prevalencia de DM en el mundo será un 55% mayor de la actual en 2035. Por ello es importante el tratamiento del exceso de glucosa en sangre y por tanto el conocimiento sobre posibles ayudas para evitar este aumento. Además se sabe que la diabetes es un factor de riesgo para la salud cardíaca, lo cual hace más importante la necesidad de encontrar un tratamiento para evitar esta patología, o si esta ya está implantada, evitar las complicaciones que de ella derivan.

Los estudios de Konya y cols (2013) que demuestran que una acción terapéutica eficaz para disminuir la hiperglucemia es la combinación de inhibidores de α -glucosidasa. Se ha visto que la combinación de mitiglinida (secretagogo de insulina de acción rápida) con voglibosa disminuye la secreción de insulina post-prandial. Se vio que además de tener un efecto de disminución de glucosa también inhibe la hipertrigliceridemia así como acumulación de grasa. Así como una disminución de hemoglobina glucosilada y albúmina en orina, lo cual indica una mejora en la hiperglucemia post-prandial.

7.2. Pérdida de peso

Hoy en día cerca de 2,8 millones de personas padecen sobrepeso u obesidad. El 65% de la población vive en regiones donde el sobrepeso u obesidad acaban con más vidas que la desnutrición. Este problema ya no solo abarca a personas adultas, en 2010 alrededor de 40 millones de niños menores de 5 años padecían esta patología.

Según la OMS esta se define: *“El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.*

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso. Un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.” En niños el valor de IMC para definir sobrepeso u obesidad se determinan mediante tablas de percentiles.

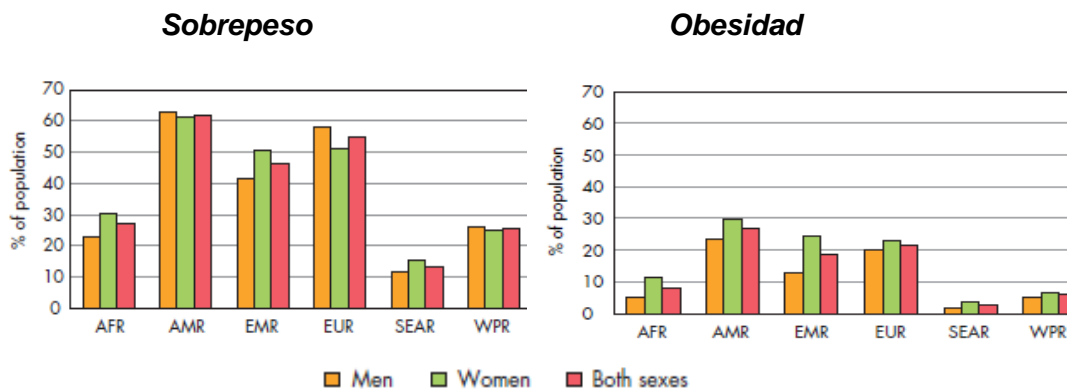


Figura 11: Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el mundo

Fuente: Global status report on noncommunicable diseases 2010. OMS

Estudios demuestran que la rápida absorción de HCO se relaciona con la obesidad. Se vio que con la toma de extracto de *Phaseolus vulgaris* disminuía el peso así como la masa grasa y los perímetros de cintura, cadera y muslo. Esto se da gracias a la inhibición de la absorción de HCO. Gracias a la prueba de bioimpedancia eléctrica (BIA) se comprobó que la disminución de peso fue a expensas de masa grasa y no masa libre de grasa (Celleno y cols, 2007).

7.3 Cáncer colorrectal

Según la OMS: “Cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer”.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo acabando en 2012 con la vida de 8,2 millones de personas, siendo los más frecuentes: pulmón, hígado, estómago, colon y mama. Se prevé que los casos anuales de cáncer aumentarán de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas. A pesar de que la incidencia y prevalencia de tipo de cáncer difiere según el sexo, el cáncer colorrectal es el tipo más frecuente en ambos sexos.

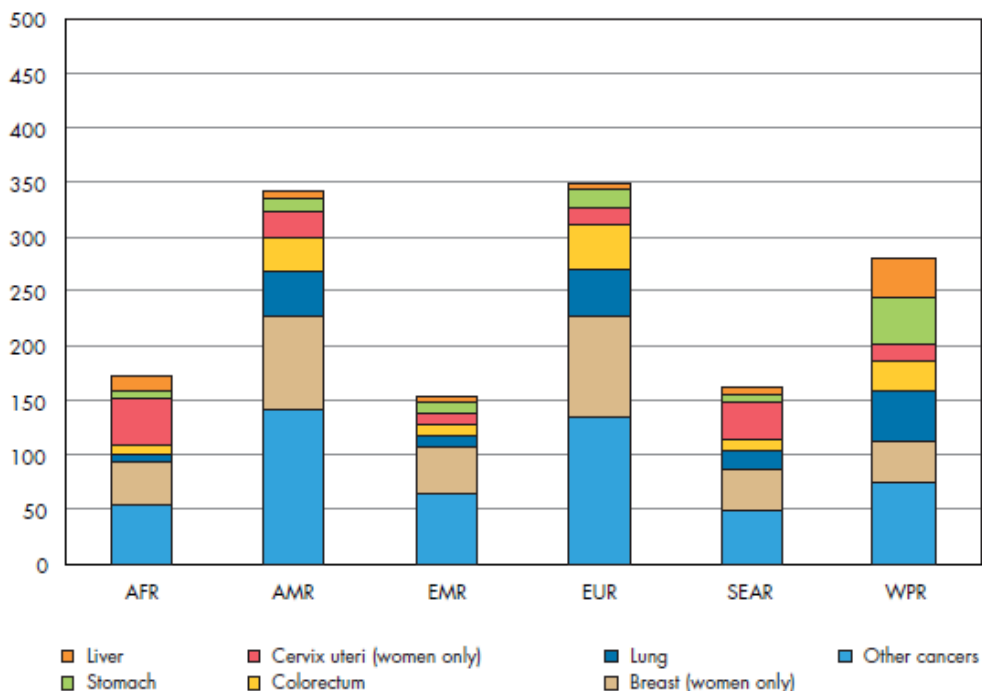


Figura 12: Prevalencia de cáncer en el mundo según región (por 100.000 personas de ambos sexos)

Fuente: Global status report on non-communicable diseases 2010. OMS

La presencia de cáncer colorrectal es mayor en regiones del mundo más civilizadas, lo que hace pensar que esto es así por el estilo de vida y tipo de dieta de dichas regiones.

Según el estudio de Le Leu y cols (2003) la presencia de inhibidores hace que el almidón resistente llegue a colon sin digerir, este es una fuente potencial de sustrato fermentable resultante en la producción de gases y AG de cadena corta (AGCC), la presencia de estos componentes tiene efectos beneficiosos para la salud como la protección frente a diarreas y carcinogénesis colorrectal.

Se ha demostrado que el butirato, un AGCC producido por la fermentación, inhibe la proliferación celular e induce la diferenciación y apoptosis en células cancerosas. Los AGCC también disminuyen el pH luminal y la actividad del enzima 7- α -deshidroxilasa bacteriana, reduciendo la conversión de bilis primaria a secundaria que se cree que es un promotor del cáncer colorrectal.

Se tomaron diferentes grupos según la cantidad de almidón resistente (AR) administrado, se observó el peso del tejido fecal y el peso húmedo del contenido fecal

aumenta directamente según la concentración de AR, mientras que el pH aumenta inversamente al peso del tejido fecal, así como se dio un aumento de la concentración de AGCC en ciego. La respuesta apoptótica fue significativamente mayor a medida que aumentaba la concentración de AR. La tasa de proliferación se midió por el número de células detenidas en metafase en las criptas intestinales.

8. Consideraciones finales

Tras el estudio y el análisis pormenorizado de diferentes revisiones de artículos científicos, queda constatada la importancia de los inhibidores de glucosidasas presentes en los alimentos y por ello es un tema de importancia nutricional. Sin duda existen muchos inhibidores de carácter sintético pero la existencia de inhibidores de origen natural supondría una ventaja nutricional para el organismo.

También hay que tener en cuenta los efectos secundarios que origina el consumo de alimentos naturales que contienen estos inhibidores. No obstante estos efectos son menos nocivos y perjudiciales para el organismo, que los provocados por los fármacos sintéticos a dosis elevadas.

Muchos de estos inhibidores naturales se encuentran en alimentos de consumo cotidiano, por lo tanto una dieta variada y equilibrada supondría una herramienta de gran utilidad para ayudar a la prevención de diferentes patologías.

A pesar de dicha importancia y de los efectos beneficiosos de estos en el organismo, los estudios científicos sobre esta materia son escasos. La mayoría de análisis y observaciones realizadas han sido en animales, principalmente roedores, ratones y ratas de laboratorio.

En los últimos diez años se han realizado un total de 198 revisiones de las cuales en una amplia mayoría (91,4% del total); 181 revisiones, aparecían utilizando como termino de búsqueda: "alpha glucosidase inhibitors". De estas revisiones, la mayoría se correspondían a fármacos y no ahondaban en los inhibidores presentes de manera natural en los alimentos. De este tipo de inhibidores tan solo se pudieron encontrar un total de 18 revisiones que corresponden a un 8,6 % del total. Mientras que con el término "cooking" no aparece ninguna revisión. Esto es un problema ya que la cocción de determinados alimentos hace posible la destrucción, o por lo menos desactivación de estos inhibidores, así como de otros compuestos con efectos antinutrientes. La cocción hace que el almidón se descomponga más fácilmente por lo que no habrá

tantos efectos derivados del paso de este intacto al colon. También es importante el cocinado en el consumo de las alubias para reducir la toxicidad por hemaglutinina

Término de búsqueda	Nº revisiones menor a 10 años
Alpha glucosidase inhibitors	181
Alpha glucosidase inhibitors food	17
Alpha glucosidase inhibitors cooking	0
TOTAL:	198

Tabla 4: resultados de revisiones científicas a partir de diferentes términos de búsqueda en la base de datos PUBMED (05/06/2014)

A todo esto se unen, las dificultades que se encuentran para acceder a determinadas revisiones que versan sobre el tema, y cuyo acceso requiere un desembolso económico, reduciendo así la capacidad de acceso a la información.

9. Conclusiones

Como se ha podido ver tras el estudio de varias revisiones, los inhibidores de glucosidasas de los alimentos son elementos clave para: 1. la prevención y tratamiento de varias patologías relacionadas con el exceso de glucosa en sangre; 2. acumulación de hidratos de carbono en el organismo; 3. la producción de diferentes sustancias como son los ácidos grasos de cadena corta. Dentro de las patologías que podrían verse afectadas positivamente se encuentran la diabetes mellitus, el sobrepeso y obesidad, y el cáncer colorrectal. Además la acción antihiper glucémica de estos inhibidores podría tener también efectos positivos sobre las enfermedades cardiovasculares.

A pesar de los efectos beneficiosos descritos en los diferentes estudios, se necesitan mucha más investigación sobre este tema.

10. Bibliografía

- Barrett M.L., Udani J.K. A proprietary alpha-amylase inhibitor from White bean (*Phaseolus vulgaris*): A review of clinical studies on weight loss and glycemic control. *Nutrition Journal* 2011, 10:24
- Belitz H.D., Grosch W., Schieberle P. Química de los alimentos, editorial Acribia, S.A. 3ª edición capítulo 2
- Bello Gutiérrez J. Ciencia bromatológica. Principios generales de los alimentos. Editorial Díaz de Santos, 2000 Capitulo 5
- Brass L., Geesaman, B.J., Kailian V., Watson A. Combination therapy for controlled carbohydrate digestion. *Patente mundial WO2007033292 A2*, 2007
- Celleno L., Tolaini M.V., D'Amore A., Perricone N.V., Preuss H.G. A dietary supplement containing standardized *Phaseolus vulgaris* extract influences body composition of overweight men and women. *International Journal of Medical Sciences*, 2007, 4
- Damodaran S., Parkin K.L., Fennema O.R. Fennema química de los alimentos, editorial Acribia, S.A. 3ª edición capítulo 6
- Escandón-Rivera S., González-Andrade M., Bye R., Linares E., Navarrete A., Mata R. α -Glucosidase inhibitors from *Brickellia cavanillesii*. *Journal of Natural Products*, 2012, 75, 968-974
- <http://www.food-info.net/es/tox/beans.htm>
- Global status report on noncommunicable diseases 2010. WHO publication
- Headcock P.M., Hertzler S.R., Williams J.A., Wolf W. Effects of a Medical Food Containing an Herbal-Glucosidase Inhibitor on Postprandial Glycemia and Insulinemia in Healthy Adults. *Journal of the american dietetic association*. 2005
- <http://www.idf.org/>
- Kawguchi M., Tanabe H., Nagamine K. Isolation and characterization of a Novel flavonoid possessing a 4,2'-glycosidic linkage from green mature acerola (*Malpighia emarginata* DC) Fruit. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 71(5),1135, 2007
- Konya H., Katsuno T., Tsunoda T., Yano Y., Kamitani M., miuchi M., et al. Effects of combination therapy with mitiglinide and voglibose on postprandial plasma glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2013:6 317-325
- Le leu R.K., Brown I.L., Hu Y., Young G.P. Effect of resistant starch on genotoxin-induced apoptosis, colonic epithelium, and luminal contents in rats. *Carcinogenesis* vol.24 n°8 pp.1347-1352, 2003

- Liao Y., Takashma S., Zhao H., Asano Y., Shintani Y., Minamino T. et al. Control of plasma glucose with alpha-glucosidase inhibitor attenuates oxidative stress and slows the progression of heart failure in mice. *Elsevier. Cardiovascular research* 70, 2006. 107-116
- Mata R., Cristians S., Escandón-Rivera S., Juárez-Reyes K., Rivero-Cruz I. Mexican antidiabetic herbs: valuable sources of inhibitors of α -glucosidasas. *Journal of Natural Products*. 2013, 76, 468-493
- Mathews C.K., Vam Holde K.E., Appling D.R., Anthony-Cahill S.J. Bioquímica, editorial pearson, 4ª edición, 2013
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Obiro W.C., Zhang T., Jiang B. The nutraceutical role of *Phaseolus vulgaris* α -amylase inhibitor. *British Journal of Nutrition* (2008), 100, 1-12
- Perez-Guitierrez R.M., Damian-Guzman M. Meliacinolin: A potent α -Glucosidase and α -Amylase inhibitor isolated from *Azadirachta indica* leaves and *in vivo* antidiabetic property in Streptozotocin-Nicotinamide-Induced type 2 diabetes in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 35(9) 1516-1524 (2012)
- Sasaki T., Shimpuku M., Kitazumi T., Hiraga H., Nakagawa Y., Shibata H. et al. Miglitol prevents diet-induced obesity by stimulating Brown adipose tissue and energy expenditure independent of preventing the digestion of carbohydrates. *Endocrine Journal* 2013, 60 (10), 1117-1129
- Standl E., Schnell O. Alpha-glucosidase inhibitors 2012- cardiovascular considerations and trial evaluation. *Diabetes & Vascular Disease Research* 9(3) 163-169. 2012
- http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/guia/enfermedades/diabetes/manual_produccion_de_ins.htm
- Vaverde I., Cancelas J., Villanueva-Peñacarrillo M.L. El GLP-1: acción biológica y posibles efectos terapéuticos. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(4):256-62
- <http://www.who.int>
- <http://www.world-heart-federation.org/>

11.Anexos

Table 1. Medicinal Plants and Isolated Compounds Used in Mexican Traditional Medicine with Inhibitory Activity against α -Glucosidases

family	plant	crude drug	extract/compound	source of α -glucosidases	IC ₅₀ /% inhibition	in vivo test	ID ₅₀ /% inhibition	ref(s)
Annonaceae	<i>Annona squamosa</i> L.	roots	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	22.3 \pm 1.6%	ND ^a	ND ^a	21
	<i>Mamea depressa</i> (Baill.) R.E. Fr.	roots, leaves	butanol extract	baker's yeast	21.0 μ g/mL	oral maltose tolerance test	active at 96 mg/kg	22
Apiaceae	<i>Ligusticum porteri</i> J.M. Coult. & Rose	rhizomes	(Z)-3-butylidenephthalide (27)	baker's yeast	2.35 mM	OSTT ^b	active at 56.2 mg/kg	45
	<i>Cuminum cyminum</i> L.	seeds	aqueous extract aqueous extract	baker's yeast rat intestine crude homogenate	40.0 \pm 2.0% 24.0 \pm 0.13 mg/mL	ND ^a	ND ^a	23, 24
Asteraceae	<i>Achillea millefolium</i> L.	aerial parts	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	52.3 \pm 4.1%	ND ^a	ND ^a	21
	<i>Artemisia absinthium</i> L.	aerial parts	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	67.7 \pm 3.7%	ND ^a	ND ^a	21
	<i>Bidens pilosa</i> L.	aerial parts	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	41.8 \pm 1.7%	ND ^a	ND ^a	21
	<i>Brickellia cavendishi</i> (Cass.) A. Gray	aerial parts	aqueous extract	baker's yeast	0.169 mg/kg	OSTT ^b	active at 100 mg/kg	46
				6-hydroxyacetyl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromene (45)	baker's yeast	0.42 mM		
				calen C (47)	baker's yeast	0.28 mM		
				isorhamnetin (50)	baker's yeast	0.16 mM		
			quercetin (52)	baker's yeast	0.53 mM			
	<i>Cala testifolia</i> Kunth	aerial parts	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	61.1 \pm 1.7%	ND ^a	ND ^a	21
	<i>Isotephrosia heterophylla</i> (Cav.) Benth.	aerial parts	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	60.6 \pm 1.5%	ND ^a	ND ^a	21
	<i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg.	whole plant	hydroalcohol extract aqueous extract	rat intestine crude homogenate baker's yeast	12.0 \pm 1.5% 2.3 mg/mL	ND ^a	ND ^a	21, 25
Bignoniaceae	<i>Tecoma stans</i> (L.) Juss. ex Kunth	branches, leaves, roots	hydroalcohol extract aqueous extract	rat intestine crude homogenate	32.3 \pm 1.7% 0.73 mg/mL	OSTachTT ^c	active at 250 mg/kg	21, 26
	<i>Codiospermum vitifolium</i> (Willd.) Spreng.	bark	methanol extract	rat intestine crude homogenate	1.9 mg/mL	OSTT ^b	active at 100 mg/kg	27
Boraginaceae	<i>Tournefortia natalensis</i> Vent.	stems	methanol extract	rat intestine crude homogenate	3.43 mg/mL	OSTT ^b oral maltose tolerance test	active at 310 mg/kg active at 310 mg/kg	28
Brassicaceae	<i>Lepidium virginicum</i> L.	leaves	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	18.0 \pm 1.1%	ND ^a	ND ^a	21
Cucurbitaceae	<i>Momordica charantia</i> L.	leaves, fruits	methanol extract	baker's yeast	12.72 \pm 2.65 μ g/mL	OSTT ^b (aqueous extract)	active at 600 mg/kg	29–31
			momordicoside A (54)	rat intestine acetone powder	21.71 \pm 2.08%			
			momordicoside M (55)	rat intestine acetone powder	18.63 \pm 2.34%			
			karaviloside III (56)	rat intestine acetone powder	15.85 \pm 3.14%			
			charantoside C (57)	rat intestine acetone powder	13.61 \pm 2.90%			
			momordicoside G (58)	rat intestine acetone powder	13.14 \pm 2.17%			
			momordicoside C (59)	rat intestine acetone powder	12.98 \pm 3.14%			
			7 β ,25-dihydroxycucurbita-5,23(E)-dien-19-ol 3-O- β -D-allopyranosyl (60)	rat intestine acetone powder	12.86 \pm 3.47%			
			momordicoside F ₂ (61)	rat intestine acetone powder	12.50 \pm 12.5%			
			momordicoside F ₁ (62)	rat intestine acetone powder	11.51 \pm 2.73%			
		goyaglicoside-b (63)	rat intestine acetone powder	10.88 \pm 0.83%				

470

doi:10.1021/jp200808g | J. Nat. Prod. 2013, 76, 468–483

Table 1. continued

family	plant	crude drug	extract/compound	source of α -glucosidasas	IC ₅₀ /% inhibition	in vivo test	ID ₅₀ /% inhibition	ref(s)
Convolvulaceae	<i>Ipomoea batatas</i> (L.) Lam.	roots	momordicoside I (64)	rat intestine acetone powder	10.11 ± 3.47%			
			organic extract	rat intestine acetone powder	1.10 mg/mL	ND ^a	ND ^a	32–34
			peonidin YGM-3 (65)	rat intestine acetone powder	193 μ M	ND ^a	ND ^a	
			peonidin YGM-6 (66)	rat intestine acetone powder	200 μ M	oral maltose tolerance test	220 mg/kg	
Euphorbiaceae	<i>Rhus communis</i> L.	leaves	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	58.0 ± 1.9%	ND ^a	ND ^a	21
Fabaceae	<i>Acacia farnesiana</i> (L.) Willd.	branches	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	21.0 ± 3.1%	ND ^a	ND ^a	21, 35
			petroleum ether extract	baker's yeast	29.04 ± 14.51%			
			dichloromethane extract	baker's yeast	33.11 ± 9.61%			
			ethanol extract	baker's yeast	77.52 ± 8.33%			
			butanol extract	baker's yeast	109.0 μ g/mL	oral maltose tolerance test	active at 100 mg/kg	22
Lamiaceae	<i>Tamarijónus indica</i> L.	fruits	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	30.1 ± 2.2%	ND ^a	ND ^a	21
			hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	31.1 ± 2.3%	ND ^a	ND ^a	21
Lauraceae	<i>Persea americana</i> Mill.	leaves, bark, seeds	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	17.9 ± 2.9%	ND ^a	ND ^a	21
Malvaceae	<i>Guzmania ulmifolia</i> Lam.	bark, leaves, fruits	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	23.0 ± 3.9%	ND ^a	ND ^a	21
Meliaceae	<i>Andradacte india</i> A. Juss.	leaves	aqueous extract	murine intestine	6.21 μ g/mL	ND ^a	ND ^a	36, 37
			methanol extract	glucosidasas mice intestine	1.80 μ g/mL			
Monimiaceae	<i>Psidium guajava</i> L.	leaves	melicidinol (67)	crude homogenate	32.18 μ g/mL			
			aqueous extract	baker's yeast	~100%	ND ^a	ND ^a	23
Myrtaceae	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	leaves, fruits	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	33.6 ± 3.0%	OSTT ^b	active at 1 g/kg	21, 38
			hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	39.5 ± 3.0%	OStachTT ^c	37.8%	21, 24,
			aqueous extract	rat intestine crude homogenate	60.8 ± 2.1 μ g/mL	oral maltose tolerance test	29.6%	39, 40
			aqueous extract	rat intestine crude homogenate	10.0 ± 0.04 mg/mL	OSTT ^b	31.0%	
Onagraceae	<i>Ludwigia octovalvis</i> (Jacq.) P.H. Raven	aerial parts	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	82.7 ± 1.9%	ND ^a	ND ^a	21
Pinaceae	<i>Pinus</i> sp.	bark	ethanol extract	baker's yeast	0.025 μ g/mL	food intake tolerance test (postprandial blood glucose inhibition)	active at 250 mg/kg	41
				porcine small intestine	155 μ g/mL			
				<i>Bacillus stearothermophilus</i>	0.033 μ g/mL			
Piperaceae	<i>Piper sanctum</i> (Miq.) Schltdl. ex C. DC.	leaves	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	10.5 ± 0.8%	ND ^a	ND ^a	21
Rosaceae	<i>Crataegus mexicana</i> DC.	roots, leaves, branches	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	38.6 ± 1.6%	ND ^a	ND ^a	21
			hydroalcohol extract	rat intestine acetone powder	60.0 ± 5.0%	ND ^a	ND ^a	42
Rubiaceae	<i>Hintonia latiflora</i> (Sesé & Moc. ex DC.) Bullock	bark	hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	39.2 ± 3.5%	OSTT ^b	active at 300 mg/kg	21, 44
			compound 10a	baker's yeast	62 μ M			
			compound 12a	baker's yeast	208 μ M			
			aqueous extract	baker's yeast	88.0 ± 2.0%	ND ^a	ND ^a	23
Smilacaceae	<i>Smilax officinalis</i> Kunth	roots	aqueous extract	baker's yeast	88.0 ± 2.0%	ND ^a	ND ^a	23

Table 1. continued

family	plant	crude drug	extract/compound	source of α -glucosidasas	IC ₅₀ /% inhibition	in vivo test	ID ₅₀ /% inhibition	ref(s)
Urticaceae	<i>Cecropia obtusifolia</i> Bertol.	leaves	butanol extract	baker's yeast	14.0 μ g/mL	oral maltose tolerance test	active at 96 mg/kg	21, 22
			hydroalcohol extract	rat intestine crude homogenate	28.0 \pm 1.9%			
Zingiberaceae	<i>Urtica dioica</i> L.	leaves	aqueous extract	baker's yeast	3.7 mg/mL	ND ^a	ND ^a	25
	<i>Zingiber officinale</i> Roxcoe	rhizomes	aqueous extract	baker's yeast	22.0 \pm 2.0%	ND ^a	ND ^a	23, 43
			ethyl acetate extract	baker's yeast	180.13 μ g/mL			

^aND = no data available. ^bOSTT: oral sucrose tolerance test. ^cOStarchTT: oral starch tolerance test.