

Trabajo de Fin de Grado  
En Nutrición Humana Y  
Dietética  
2015/2016

¿Cuál es el papel actual  
de los biopéptidos  
presentes en los  
productos lácteos sobre  
el control de la saciedad?



---

**Universidad de Valladolid**

Autor/a: Patricia Baeza Redondo  
Tutor/a: Dra. Irma Caro Canales



### Resumen:

La leche es el alimento más completo que forma parte, de manera esencial, de nuestra alimentación. Desde que nacemos nos aporta los nutrientes necesarios para el crecimiento, desarrollo, protección y fortalecimiento de nuestro cuerpo. La leche y sus derivados están compuestos por distintas proteínas precursoras de sustancias activas denominadas biopéptidos. Los biopéptidos activos son secuencias de 2 a 20 aminoácidos, que se encuentran encriptados e inactivos dentro de la proteína nativa. Éstos compuestos, se forman por hidrólisis de las proteínas, a través de diferentes vías; se pueden producir dentro del organismo, como fuera del él, a nivel industrial. Los biopéptidos activos al liberarse, producen diversos efectos fisiológicos positivos sobre el organismo, en función de la secuencia de aminoácidos que éste contenga. La función más destacada es la reducción de la presión arterial a partir de un biopéptido, compuesto por una secuencia de aminoácidos similar a la enzima convertidora de angiotensina. El campo más novedoso, sorprendente y cuando menos apasionante de los biopéptidos activos y que actualmente se está investigando, es la relación que existe entre determinados biopéptidos activos y la capacidad de producir un efecto sobre la saciedad en el organismo y como consecuencia el mantenimiento de peso. Este efecto podría ser de gran utilidad para el control y la pérdida de peso en personas que padecen sobrepeso y obesidad. Para elaborar esta revisión sistemática, se ha realizado una búsqueda exhaustiva de artículos, capítulos de libros y textos técnicos en bases de datos como Pubmed o Scioncedirect, utilizando aquellos que están publicados en revistas de impacto. Se han realizados escasos ensayos clínicos en humanos para investigar sobre este campo. Entre los hallazgos encontrados, destaca que, la proteína del suero, especialmente la lacto-albúmina es la precursora de biopéptidos activos que tienen un efecto saciante. Además, los biopéptidos denominados opioides actúan sobre el sistema nervioso central, de manera que al unirse con el receptor adecuado provoca una disminución de la motilidad del intestino, favoreciendo así la saciedad. El objetivo planteado fue explorar la producción, formación, disponibilidad y mecanismos de los biopéptidos activos que están relacionados con el control del peso.

## Summary

Milk is the most perfect food among the food we eat. From birth milk provides us with the necessary nutrients for growing, protection and body development. Milk and milk products are composed of several proteins that are precursors of active substances known as bioactive peptides. These are 2 to 20 amino acid sequences, which are encrypted and latent in the native protein. Bioactive peptides are formed by hydrolysis through different pathways, inside the organism or outside, at industrial level. Once released they can exert different physiological positive effect on the organism depending on the amino acid sequence formed. The most common effect is the decrease in the blood pressure, which is produced by a peptide with a sequence similar to the angiotensin forming enzyme. The most novel and amazing effect attributed to some bioactive peptides, which is now under active research, is to produce a feeling of satiety and in turn to control the body weight. This effect could be very useful for the control and loss of weight in individuals suffering overweight and obesity. In order to perform this systematic review, an exhaustive bibliographic search was carried out, including articles, book chapters and technical texts in different database such as Pubmed or Sciondirect, among which those published in sources with impact factor were chosen. One remarkable statement found in the literature is that whey proteins, especially lacto albumin is a precursor of bioactive peptides with effect on satiety. Furthermore, the bioactive peptides known opioids interact with the central nervous system so that when they join the appropriate detector exert a decrease intestine motility enhanced the satiety. The aim of this study was focused in explore and discuss the production, availability and mechanisms of bioactive peptides related with weight control.

## Palabras Clave:

Productos lácteos, biopéptidos activos, mecanismos de actuación, saciedad, opioides.

## Índice

Resumen: .....	2
Palabras Clave: .....	3
1. Introducción .....	5
1.1. Leche y productos lácteos: .....	5
1.2. Composición e Importancia nutricional de la leche: .....	6
I. Grasa:.....	6
II. Hidratos de carbono: .....	7
III. Vitaminas y minerales: .....	7
IV. Sustancias nitrogenadas:.....	7
1.3. Fermentación de la leche:.....	9
1.4. Biopéptidos:.....	10
2. Objetivos .....	16
3. Materiales y Métodos .....	16
4. Papel actual de los biopéptidos sobre el control de la sociedad. ....	18
5. Conclusiones .....	31
6. Bibliografía:.....	32
Anexos .....	37
Anexo 1: Definición de términos: .....	38
Leche líquida. ....	38
Productos lácteos. ....	39
¿Qué son Alimentos funcionales? .....	40

## 1. Introducción

### 1.1. Leche y productos lácteos:

La leche es uno de los alimentos más completos e importantes de nuestra dieta, siendo exclusivo hasta los 6 meses de edad y favoreciendo el proceso de crecimiento y desarrollo. A partir del año de vida, ya se puede consumir leche sin modificar procedente de la vaca y se recomienda al menos medio litro de leche al día o su equivalente en de sus productos lácteos derivados.

El concepto de leche y productos lácteos, como sus tipos se encuentran definidos en el Anexo 1.

Al salir de la ubre, la leche tiene una temperatura de unos 35°C o 37°C, aunque el ordeño se haya realizado en condiciones de higiene óptimas, siempre contiene microorganismos, y a esa temperatura se multiplican rápidamente y como resultado de su crecimiento acidifican la leche. Por esta razón es necesario acondicionar la leche antes de ser consumida, específicamente; filtrar, clarificar, enfriar rápidamente y pasteurizar etc.

Desde punto de vista general, la producción de los productos lácteos tiene tres fases importantes; a) acondicionamiento de la leche desde el ordeño hasta que su llegada a la empresa, b) preparación de la leche antes del procesado y c) procesado, que lo entendemos como el conjunto de tratamientos y cambios en las características físico-químicas de la leche, por ejemplo la coagulación de la misma. En la ilustración 1 se muestra las principales etapas de la producción de la leche líquida o de bebida.



Ilustración 1. Proceso de producción de leche líquida. Fuente: Elaboración propia.

## 1.2. Composición e Importancia nutricional de la leche:

Desde un punto de vista nutricional, la leche es el alimento más completo para el ser humano. La leche de vaca es un sustituto de la leche humana, pero cuenta con nutrientes que son imprescindibles para el funcionamiento adecuado del organismo, su crecimiento y desarrollo, principalmente en etapas tempranas de la vida, destacando la funcionalidad de las proteínas de alto valor biológico, vitaminas como la vitamina D y minerales como el calcio.

En la siguiente tabla se recoge los valores medios de la composición química en un litro de leche. (1)

Composición química en un litro de leche	
Agua	900 g – 910 g
Proteínas	33 – 36 g
Hidratos de Carbono (Lactosa)	47 – 52 g
Grasa	35 – 45 g
Vitaminas y minerales	9 – 9.5 g

Tabla 1. Composición química de un litro de leche. Fuente: (1)

El componente de la leche más importante de forma cuantitativa es el agua (97%) y el resto de elementos forman el extracto seco total (13%), compuesto principalmente por la materia grasa, las proteínas, la lactosa y los minerales.

### I. Grasa:

La materia grasa de la leche está en forma de glóbulos grasos esféricos, que se encuentran formando una emulsión en la leche. Se componen por lípidos simples

(glicerol y ácidos grasos como el ácido oleico, el ácido palmítico y el ácido esteárico) y lípidos complejos (lecitina), fosfolípidos, principalmente (1).

## **II. Hidratos de carbono:**

El principal carbohidrato que contiene la leche es la lactosa. Se caracteriza porque tiene un sabor dulce débil y puede sufrir un proceso de fermentación, transformándose en ácido láctico y por lo tanto cambiar el sabor característico de la leche y desde el punto de vista tecnológico aumentar la gama de productos lácteos derivados con características diversas (1).

## **III. Vitaminas y minerales:**

Las vitaminas liposolubles están asociadas a la materia grasa de la leche, siendo fuente esencial de vitamina D, mientras que las vitaminas hidrosolubles se encuentran en la fase acuosa de la leche y las más importantes son la vitamina B1, B2 y B12. El problema de estos compuestos es que los diferentes tratamientos térmicos provocan la disminución de su contenido.

Los minerales son elementos inorgánicos esenciales. En la leche podemos encontrar:

- Macroelementos, entre los cuales encontramos cloruros, fosfatos y citratos de potasio, calcio, sodio y magnesio.
- Oligoelementos, que dependen básicamente de la alimentación del animal.

Estas sales se pueden encontrar disueltas en la leche o formando compuestos con la caseína (2).

## **IV. Sustancias nitrogenadas:**

Las sustancias nitrogenadas en la leche tienen un papel fundamental, por un lado tenemos la fracción proteica, que se caracterizan por su alto valor biológico, ya que contienen aminoácidos esenciales. Las sustancias nitrogenadas proteicas de la leche pueden clasificarse en tres grandes grupos (1):

### *a. La caseína*

Es la proteína más importante y abundante de la leche, constituye un 80 % del contenido total de proteínas. La caseína es un conjunto de proteínas fosforadas y se encuentra en suspensión formando micelas. Estas proteínas se unen a través de puentes de fosfato cálcico. Se denominan también proteínas insolubles, porque precipitan cuando la leche llega a un pH de 4.6, siendo su punto isoeléctrico.



La caseína se puede separar en tres fracciones diferentes:

- $\alpha$ -caseína, que compone el 60 % de la caseína total. A su vez existen dos tipos de  $\alpha$  caseína,  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ .
- $\beta$ -caseína, que compone el 30 % de la caseína total
- $\gamma$ - caseína, que compone entre 4-8 % de la caseína total.

*b. Las proteínas del suero lácteo o proteínas solubles.*

Las sero proteínas o proteínas del suero constituyen el 18 % del contenido total de proteínas. Éstas se caracterizan porque a un pH de 4,6 no precipitan (al contrario que la caseína) y son globulares. Las proteínas solubles se separar en cuatro fracciones:

- Globulinas:
  - o Inmunoglobulinas, que se encargan de la protección inmunológica.
  - o Beta lacto-globulina, encargada de transportar el retinol, unión a ácidos grasos y posible antioxidante.
- Albuminas:
  - o Alfa lacto albumina, se encarga de la síntesis de lactosa en la glándula mamaria y transporta el calcio.
- La fracción proteasa peptona, procede de la hidrólisis de la  $\gamma$ - caseína principalmente.
- Las sustancias nitrogenadas no proteicas
  - o Urea, bases orgánicas, aminoácidos libres.
- Otras proteínas:
  - o Lactoferrina: con capacidad antioxidante, antimicrobiana, inmunomodulador y capaz de captar el hierro.

*c. Enzimas*

Las enzimas que se encuentran en la leche, lo hacen en muy pequeña cantidad y se caracterizan porque son sensibles al pH y a la temperatura. Las dos enzimas que más destacan en la leche son:

- Lactoperoxidasa, con capacidad antimicrobiana
- Lisozima, con capacidad antimicrobiana y favorece la acción de las inmunoglobulinas y de la lactoferrina.

La fracción nitrogenada no proteica de la leche se encuentra compuesta principalmente por la urea y aminoácidos.

### 1.3. Fermentación de la leche:

Es la etapa más importante en la elaboración de productos lácteos fermentados, a partir de esta etapa se realizan un sin número de modificaciones importantes en los productos lácteos: formación de ácido láctico, proteólisis, lipólisis entre otros. Además desde el punto de vista nutricional, en esta etapa se forman compuestos saludables, por ejemplo vitaminas y otras sustancias activas

#### I. Formación de ácido láctico o acidificación de la leche:

La producción de ácido láctico se lleva a cabo a partir de la lactosa debido a la acción de enzimas producidas por microorganismos a los cuales denominamos bacterias ácido lácticas. Este proceso de acidificación es utilizado para la producción de leches fermentadas y quesos madurados principalmente, de forma controlada.

Desde el punto de vista de la fermentación de carbohidratos, las BAL se pueden agrupar en dos grandes grupos, según sus patrones de fermentación:

- Homofermentativos: aquellos que producen principalmente ácido láctico como producto principal de la fermentación de la glucosa, utilizando la vía de glucólisis Embden Meyerhoff (3), siendo el género *Lactococcus* y (*Lactobacillus* homofermentativos) los más representantes de este grupo.
- Heterofermentativos: aquellos que producen aproximadamente 50% de ácido láctico; por cada mol de glucosa y otras sustancias en cantidades más elevadas como CO<sub>2</sub>, el ácido acético, etanol, CO<sub>2</sub>, diacetilo y acetona (4)

#### II. Proteólisis

Las proteínas de la leche, principalmente la caseína, son hidrolizadas por enzimas procedentes de microorganismos proteolíticos, provocando la ruptura de las proteínas hasta compuestos de bajo peso molecular como péptidos o polipéptidos. Estos compuestos son solubles en agua y son responsables del aroma o *flavor* de los productos lácteos. Aunque algunos de esos polipéptidos pueden provocar un sabor amargo que puede llegar a ser desagradable, al derivarse de ellos compuestos como el indol y ácido sulfúrico (4) y otro compuesto bioactivos.

### III. Lipólisis :

En este proceso las lipasas derivadas del crecimiento de las BAL, principalmente, hidrolizan la materia grasa de la leche, formando ácidos grasos y glicerol. Esta liberación de ácidos grasos provoca el olor característico de los quesos madurados (4). La fermentación por lo tanto lleva consigo el desarrollo de nuevas características que se deben a los cambios bioquímicos que se producen durante la misma, permitiendo la elaboración de una amplia gama de productos, especialmente leches fermentadas, yogur y quesos. El concepto de los productos anteriormente citados se encuentra en el anexo 1.

#### 1.4. Biopéptidos:

Los péptidos bioactivos o biopéptidos son secuencias de aminoácidos que derivan de proteínas nativas presentes en los alimentos. Siendo los alimentos fermentados la mayor fuente de biopéptidos y específicamente los productos lácteos fermentados. Este hecho es debido al proceso de fermentación durante la elaboración de los mismos. De acuerdo con Rajapakse (5), la fermentación es considerada la mejor opción para incrementar la fragmentación de proteínas en fragmentos de bajo peso molecular (biopéptidos) por acción de las proteasa microbianas, derivadas del crecimiento de las bacterias ácido lácticas, que debido a sus enzimas, éstas tienden acumular en su interior péptidos de cadena corta (2-6 aminoácidos) y aminoácidos aromáticos, que finalmente transportan hacia el medio exterior (6).

Estas secuencias de aminoácidos, compuestas entre 2 y 20 residuos, se encuentran inactivas en la proteína nativa y en el organismo son liberadas tras sufrir la acción de proteasas gástricas y pancreáticas (7). Después atraviesan el epitelio intestinal y a través de la circulación sistémica llegan a los tejidos periféricos. Aunque se traten de péptidos de pequeño tamaño (di péptidos o tripeptidos) o péptidos de mayor tamaño, éstos son absorbidos por la mucosa intestinal y ejercen su función. Pero hay otros biopéptidos, algunos relacionados con la función antihipertensiva, que no son capaces de absorberse. Éstos, realizan su función en el lumen intestinal o interaccionan con receptores que están en la pared del intestino (8). Aquellos péptidos bioactivos que atravesaron la barrera intestinal, producen el efecto fisiológico positivo en los órganos diana, mejorando así las funciones del organismo. Por ello, se relacionan con la protección del cuerpo y la reducción del riesgo de enfermedades crónicas en órganos diana como: sistema cardiovascular, sistema endocrino, sistema inmunológico, sistema nervioso y aparato digestivo (ver ilustración 2).

Las principales características de los biopéptidos activos son (9):

- Tener una alta diversidad estructural. Cada biopéptido está formado por una secuencia diferente de aminoácidos.
- Por lo tanto tienen un amplio espectro de acción. Pueden actuar en casi todos los aparatos del organismo e incluso algunos péptidos tienen una acción multifunción debido a su estructura.
- Tienen baja toxicidad ya que no se acumulan en nuestro organismo
- Son de pequeño tamaño molecular

Son diversos tipos de proteínas y los alimentos donde podemos encontrar estas sustancias, en la siguiente tabla (tabla 2) se recogen los diversos alimentos donde se han encontrado biopéptidos y las funciones atribuidas a los mismos.

<b>Tipo de proteína</b>	<b>Alimento</b>	<b>Tamaño/Secuencia</b>	<b>Función</b>	<b>Referencia</b>
<b>Vegetal</b>	<b>Trigo</b>	<i>Ile-Val-Tyr</i>	<i>Inhibidora de ACE</i>	<i>Matsui T et al. (1999)</i>
	<b>Maíz</b>	<i>Fracción de peptidos de 500-1500 Da, aa hidrófobos y aromáticos</i>	<i>Peroxidación de los lípidos, reducción de energía y actividad de barrido</i>	<i>Li XX et al. (2008)</i>
	<b>Arroz</b>	<i>Gly-Tyr-Pro-Met-Tyr-Pro-Leu-Pro-Arg</i>	<i>Inmunoestimulación</i>	<i>Takahashi M et al (1996)</i>
	<b>Girasol</b>	<i>Hidrolizado con 37% DH, enriquecido en ciertos aa, como histidine y arginina.</i>	<i>Actividad quelante de cobre</i>	<i>Megias C et al (2008)</i>
	<b>Soja</b>	<i>Leu-Leu-Pro-His-His</i>	<i>Antioxidativa</i>	<i>Chen H-M et al (1995)</i>
<b>Animal</b>	<b>Leche y derivados</b>	<i>Ile-Ile-Ala-Glu-Lys,</i>	<i>Anti hipocolesterolémico</i>	<i>Nagaoka et al (2001)</i>
	<b>Huevos</b>	<i>Arg-Ala-Asp-His-Pro-Phe</i>	<i>Vasodilatador</i>	<i>Matoba et al (1999)</i>
	<b>Carne</b>	<i>Ile-Lys-Trp</i> <i>Leu-Lys-Pro</i>	<i>anti hipertensivo</i>	<i>Korhonen and Pihlanto (2003)</i>
	<b>Pescado</b>	<i>Gly-Glu-Hyp-Gly-Pro-Hyp-Gly-Pro-</i> <i>His-Gly-Pro-Hyp-Gly-Pro-Hyp-Gly</i>	<i>Antioxidativo</i>	<i>Kim S-K et al (2001)</i>

Tabla 2. Principales alimentos asociados con la presencia de biopéptidos y sus funciones. Fuente: Elaboración propia.

Existen tres vías para la formación de biopéptidos activos (10):

1. Fermentación microbiana
2. In vitro, a través de enzimas proteolíticas
3. In vivo, a través de la acción de enzimas gastrointestinales

De manera, que la producción la podemos dividir en dos grandes grupos:

1. A nivel químico o industrial, en la que incluimos la producción de biopéptidos a través de fermentación microbiana o a través de hidrolisis mediante enzimas proteolíticas.
  - a. En la fermentación microbiana es necesario el uso de bacterias ácido lácticas (BAL) y los microorganismos endógenos del alimento para la formación de un producto final, constituido principalmente por biopéptidos y aminoácidos. Las BAL o los microorganismos endógenos, cuentan con un sistema proteolítico formado por dos tipos de enzimas: proteinasas, que actúan a nivel de la pared celular y peptidasas que se encuentran dentro de la célula. La primera enzima en actuar son las proteinasas que se encargan de hidrolizar las proteínas para formar oligopéptidos de diferente tamaño. Cuando se trata de oligopéptidos pequeños, estos van a ser capaces de introducirse dentro de la célula y una vez dentro se vuelve a hidrolizar a través de las peptidasas y forman péptidos pequeños. Pero si el tamaño del oligopéptido es mayor y estos no son capaces de introducirse en las células, las peptidasas salen de éstas y realizan su función hidrolizando los oligopéptidos (11).
  - b. El proceso enzimático, se basa en la hidrolisis de las proteínas de la leche para la obtención de biopéptidos. Las enzimas que se utilizan pueden ser de origen microbiano (proteínasa K y/o termolisina) o enzimas de origen animal, que son las enzimas que utiliza nuestro aparato digestivo (11).
2. A nivel del cuerpo humano.

A partir de la acción de las enzimas gastrointestinales también se pueden formar biopéptidos y esto va a depender del tipo de enzima. En el cuerpo, se utilizan enzimas de origen pancreático, especialmente la tripsina, aunque también son importantes la

quimotripsina, elastasa y carboxipeptidasas. También, el organismo utiliza enzimas de origen gástrico como la pepsina y la termolisina. La tripsina y la quimotripsina son las responsables de la liberación de dos biopéptidos:

- a. Los inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) con propiedad antihipertensiva. Los aminoácidos Trp, Tyr y Phe situados en esta posición favorecen la unión biopéptido-receptor opioide y como consecuencia la inhibición de la ACE (12). De acuerdo con estos autores la carga negativa localizada en el grupo fenólico de la Tyr es esencial para la actividad opiácea, ya que la eliminación de este aminoácido provoca la pérdida de actividad del biopéptido. La presencia de otro aminoácido aromático, Phe o Tyr en la tercera o cuarta posición favorece la fijación del péptido al receptor opiáceo (13). Finalmente, la Pro en la segunda posición es crucial para la actividad biológica ya que mantiene la orientación de las cadenas de los aminoácidos Tyr y Phe (14, 15).
- b. Los fosfopéptidos de caseína con capacidad de formar sales de fosfato orgánico que aportan determinados minerales como el calcio, favorecen la absorción de los minerales. Las fosfopéptidos de caseína se caracterizan por que son resistentes a las hidrolisis enzimáticas en el aparato digestivo y por lo tanto forman complejos, mejorando la absorción de calcio, por lo que estos biopéptidos se relacionan con una correcta la salud dental y ósea (16).

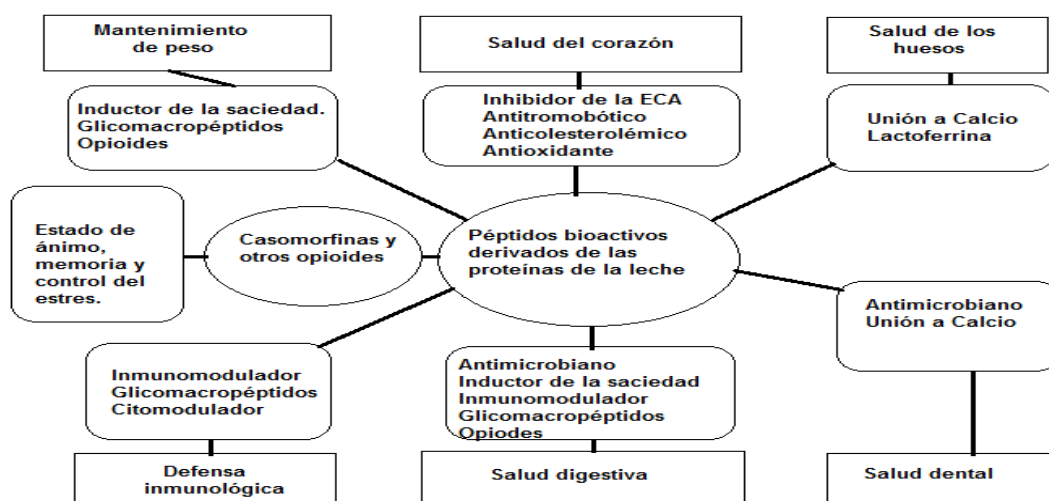


Ilustración 2. Funcionalidad de Biopéptidos derivados de la leche y sus metas en la salud. Fuente: (10)

La leche es una de las principales fuentes de estos péptidos pero la biodisponibilidad no es clara porque el biopeptido debe ser liberado principalmente a través del proceso de digestión, por enzimas gastrointestinales y después deben atravesar el epitelio

intestinal para poder llegar a los tejidos donde realiza su función. Por lo tanto, es posible que no se consigan cantidades suficientes de la molécula para que genere un efecto fisiológico importante. Sin embargo, existen en el mercado una serie de productos lácteos o derivados de la fermentación láctea que son comercializado con el fin de suministrar péptidos bioactivos a los consumidores (ver tabla 3)

<b>Nombre de la marca</b>	<b>Tipo de producto</b>	<b>Secuencia</b>	<b>Función</b>	<b>Fabricante</b>
<b>Calpis</b>	Leche agria	Val-Pro-Pro, Ile-Pro-Pro derivada de b-caseína y K-caseína	Reducción de la presión sanguínea	Calpis Co, Japón.
<b>Evolus</b>	Leche fermentada enriquecida con calcio	Val-Pro-Pro, Ile-Pro-Pro derivada de b-caseína y K-caseína	Reducción de la presión sanguínea	Valio Oy, Finlandia
<b>BioZate</b>	Proteína asilada de suero hidrolizado	Fragmentos de Beta lactoglobulina	Reducción de la presión sanguínea	Davisco, USA
<b>Biopure-GMP</b>	Proteína asilada de suero de la leche.	K caseína	Prevención de caries dental, protección frente a virus y bacterias, influencia en la coagulación de la sangre	Davisco, USA
<b>Prodiet F200/lactium</b>	Bebida de leche con sabor	As1-Casein (Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Arg)	Reducción de los efectos del stress	Ingredia, Francia
<b>Capolac</b>	Leche rica en calcio	Fosfopeptidos de caseína	Ayuda a la absorción de minerales	Aria Foods Ingredientes, Suecia.
<b>Lowpept</b>	Hidrolizando en pastillas	Alfa s 1 caseina (RYLGY / AYFYPEL)	Antihipertensiva	Innaves, Española
<b>C12</b>	Hidrolizado en pastillas	Péptido derivado de la caseína	Reducción de la presión arterial	Dmv international, países bajos.

Tabla 3. Diversos productos lácteos con péptidos bioactivos que se encuentran en el mercado: (10)

#### 1.4.1. Productos lácteos que contienen biopéptidos

El sector lácteo en España cuenta con una gran importancia económica. Este sector es capaz de generar un consumo de leche y derivados lácteos de alrededor 100 kg de producto al año. Dentro de estos productos, son los lácteos fermentados los que generaron una mayor riqueza para la industria láctea en Europa, con aproximadamente 100 billones de euros. Ese valor se distribuyó de la siguiente manera; i) 55 millones generó la industria de los quesos, ii) 25 millones se obtuvo por la producción de yogur y otros productos lácteos frescos fermentados y iii) 20 millones fueron generados por los productos lácteos probióticos (17). Los derivados lácteos son considerados alimentos funcionales por su capacidad para producir efectos fisiológicos positivos en el organismo, en el anexo 1 se encuentra el concepto, normativa y tipos de este tipo de alimentos.

A partir de determinados productos lácteos como la leche agria (Calpis <sup>TM</sup>) o leche fermentada (Evolus<sup>TM</sup>) podemos obtener biopéptidos activos con múltiples funciones biológicas positivas sobre nuestro organismo, como por ejemplo la reducción de la presión sanguínea. En la tabla 3, se especifican los diversos productos lácteos que existen en el mercado y las funciones atribuidas a estos.

Además en la industria se pueden fabricar preparados comerciales a partir de las proteínas de suero y de las caseínas. Casas comerciales como Davisco Foods o Fonterra CO se encargan de la producción de preparados que han sido utilizados para investigar el efecto saciante que, su consumo se podría producir en el organismo y por lo tanto, desarrollar una nueva estrategia para el mantenimiento de peso o incluso para favorecer la pérdida de este, en personas que sufren diferentes grados de obesidad. No solamente, los biopéptidos favorecerían el proceso de reducción de peso, sino como diferentes autores han estudiado, también reducirían la presión arterial (18), ejercerían un efecto preventivo sobre la diabetes mellitus (19), es decir, actuar sobre las comorbilidades del sobrepeso y de la obesidad.

Alguno de estos preparados se puede comprar en internet, a partir de las páginas web oficiales de las casas comerciales como Davisco Foods, Fonterra CO o DMV international que son algunas de las marcas que comercializan hidrolizados de proteínas lácteas.



## 2. Objetivos

El objetivo principal de este estudio fue explorar la producción, formación y disponibilidad de los biopéptidos activos. Así como analizar los posibles mecanismos que promueven estos compuestos sobre el efecto saciedad y por lo tanto sobre la salud humana.

De forma secundaria y resumida se pretende describir el origen, la funcionalidad y la biodisponibilidad de los biopéptidos activos derivados de la leche y productos lácteos, haciendo especial hincapié en aquellos biopéptidos que se han relacionado con el mantenimiento del peso.

Finalmente, conocer la disponibilidad de los productos comerciales que puedan contener biopéptidos activos y las empresas que los elaboran y comercian.

## 3. Materiales y Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda documental exhaustiva de artículos, capítulos de libros, textos técnicos, obtenidos en distintas bases de datos que recogen revistas científicas y libros especializados en el campo de la nutrición y tecnología de los alimentos, como se detalla en los siguientes párrafos

En primer lugar se realizó una búsqueda bibliográfica sobre leche y productos lácteos, poniéndose como énfasis, los productos lácteos que pondrían ser una fuente de biopéptidos. Las palabras clave que usaron en la búsqueda de información fueron: *bioactive peptides and milk*.

A partir de la información científica recogida, se realizó una segunda búsqueda bibliográfica sobre biopéptidos con el objeto de responder a la pregunta planteada en el título de este trabajo de investigación bibliográfica. La mencionada información científica se obtuvo a partir de dos bases de datos *PubMed*<sup>®</sup> (basada de la información obtenida y gestionada por *MEDLINE*) y *sciencedirect* (gestionada por *Elsevier*). En el primer caso, las palabras clave utilizadas fueron: *opioid and satiety or glicomagropeptide and dairy products* y el filtro utilizado fue *Humans*.

En el segundo caso se utilizaron las siguientes palabras clave: *casomorphins and satiety and dairy products*. La búsqueda bibliográfica fue realizada el día 21 abril de 2016

El resultado de la búsqueda bibliográfica con las palabras claves antes descritas sumó un total de 92 82 resúmenes de artículos o capítulos de libro, de los cuales 53 fueron obtenidos de *PubMed* 39 de la base de *sciencedirect*.

Una vez obtenidos los resúmenes de los artículos, estos fueron leídos y seleccionados teniendo en cuenta dos criterios excluyentes; a) aquellos que abordaban los péptidos

bioactivos sobre el control de saciedad y b) que hubieran sido publicados en revista de alto impacto, es decir revista en el primer y segundo cuartil según *Journal Citation Reports*.

En la Tabla 4, se recogen el nombre de la revista, el cuartil en el que se encuentra en *Web of Science* propiedad de *Thomson Reuters* y el número de artículos que ha sido leído de en cada una de ellas, con la posibilidad de encontrar, si fuera el caso la respuesta planteada al objetivo del trabajo.

Finalmente, también se han utilizado capítulos de libros, en este caso se tuvieron los siguientes criterios; a) artículos de libros que abordan el uso de péptidos bioactivos sobre el control de la saciedad y b) estar recogidos en la base de datos de *sciencedirect*. En este caso, han sido utilizados para la realización del proyecto un total de 12 capítulos, encontrados en 9 libros diferentes.

Nombre de la revista	Cuartil	Número de artículos
1. APPETITE	Q2	1
2. BRIT J NUTR	Q1	1
3. CLIN NUTR	Q1	1
4. EUR J CLIN NUTR	Q2	1
5. FOOD HYDROCOLLOID	Q1	1
6. INT DAIRY J	Q2	4
7. J DAIRY SCI	Q1	1
8. J FUNCT FOODS	Q1	2
9. J NUTR	Q1	1
10. PEPTIDES	Q2	2
11. PHYSIOL BEHAV	Q2	2
12. TALANTA	Q1	1
13. CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY	Q1	1

Tabla 4. Nombre de revista, cuartil y numero artículos revisado

#### 4. Papel actual de los biopéptidos sobre el control de la saciedad.

De acuerdo con la bibliografía consultada, los biopéptidos pueden tener una incidencia en el control de la saciedad debido por un lado, que su presencia influye en la formación de las hormonas, específicamente gastrointestinales relacionadas con la *saciedad* (20) y por otro lado, esas sustancias pueden actuar como señales hormonales, unirse a diversos receptores o ser sustancias agonistas (21,22). A través de estas acciones pueden favorecer el mantenimiento de peso. En ilustración 3 se recogen los principales compuestos que influyen en la ingesta de los alimentos. Por una parte, existen hormonas que incrementan su ingesta y por otra, compuestos que disminuyen la ingesta, entre los que encontramos hormonas, péptidos (biopéptidos), y otros metabolitos importantes (23). Las principales fuentes de biopéptidos son los productos fermentados, especialmente los productos lácteos fermentados o productos lácteos con ingredientes hidrolizados. Siendo, éstos productos considerados como la principal fuente de biopéptidos. Una de las principales razones es que durante el proceso de elaboración se utilizan microorganismos denominados *stárter*s que contienen un complejo enzimático (proteolítico) capaz de hidrolizar las proteínas lácteas en pequeños péptidos. Otra de las razones, es que durante el proceso de la obtención de ingredientes lácteos, las proteínas son hidrolizadas enzimáticamente y por lo tanto, estos hidrolizados tienen gran cantidad de péptidos de bajo peso molecular, de naturaleza hidrofóbica, capaces de resistir la digestión gastrointestinal y de atravesar la barrera intestinal (24). Estos péptidos tienen diversas funciones importantes, entre ellas, como lo acabamos de mencionar, la regulación del apetito. Entre las funciones reguladoras del apetito, podemos mencionar: la función opioide, efecto sobre la saciedad, disminución de la motilidad gástrica y aumento de la secreción de hormonas como la **colecistocinina** (CCK), el **péptido** similar al **glucagón**, (GLP1), **polipéptidos pancreáticos** PP (22, 25, 26).

Efectos en la ingestión de alimentos	
Incrementa la ingesta	Disminuye la ingesta
Péptidos	
Hambre • Ghrelina	• Colecistocinina (CCK) • Enterostatina • Péptido similar a glucagón (GLP 1) • Somatostatina • Amilina • Péptido liberador de gastrina (GRP) • Péptido PYY <sub>3-35</sub> (Péptido YY)
Hormonas	
• Hormona tiroidea • Glucocorticoides	• Leptina • Insulina
Citocinas	
	• Interleucina 6 (IL6) • Factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ )
Metabolitos	
	• Cuerpos cetónicos: aceto-acetato y 3-hidroxi butirato • Oleiletanolamida
Saciedad	

Ilustración 3. Señales moleculares periféricas que modifican la ingestión de alimentos. Fuente: González et al. (2016)

En general se puede decir que los péptidos que protegen la salud se encuentran presentes en la naturaleza, se caracterizan por tener una serie de residuos de aminoácidos, con una longitud de cadena variable y peso molecular bajo, en comparación con el peso molecular de la proteína nativa que los contiene. Además, tienen una terminación de residuos de aminoácidos C y N particular o característica. Estos péptidos, están latentes o encriptados en la proteína nativa precursora que lo contiene. Por lo tanto, para la formación/producción de fragmentos más activos denominados biopéptidos se requiere de un proceso de hidrólisis enzimática. En los últimos años, se ha centrado la atención en los biopéptidos por su potencial medicinal y terapéutico y recientemente, por su potencial para la regulación de la ingestión de alimentos (27, 28).

Aunque como ya hemos comentado los biopéptidos pueden ser generados desde varios tipos de alimentos, las proteínas lácteas son consideradas como una de las fuentes más ricas de estos compuestos, debido a la disponibilidad comercial de las principales proteínas lácteas y sus hidrolizados, lo que facilita la presencia de productos funcionales y/o ingredientes lácteos (29).

La formación de estos biopéptidos puede realizarse por diversas rutas metabólicas. Desde un punto de vista generalista, podemos decir que estos compuestos se pueden formar dentro del organismo o fuera de él (ver ilustración 4).

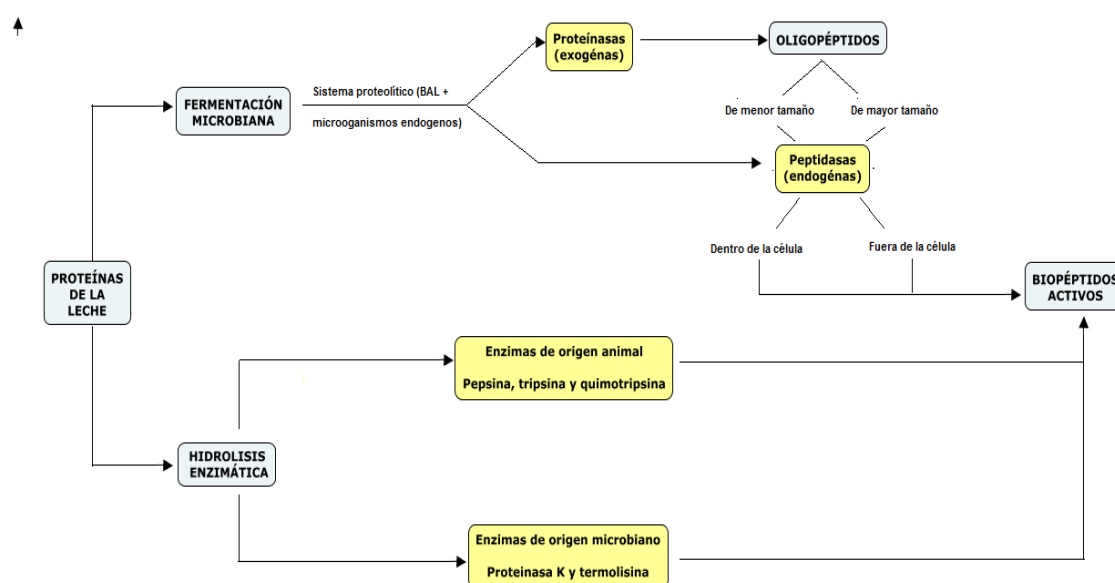


Ilustración 4. Principales rutas para la obtención de biopéptidos activos. Fuente: Elaboración propia.

Como ya hemos mencionado anteriormente, la ruta endógena se caracteriza por la actividad hidrolítica que realizan las enzimas del aparato digestivo del cuerpo humano como pepsina, tripsina y quimotripsina sobre las proteínas nativas del alimento o en este caso de la leche. Así mismo, podemos incluir en la vía endógena, a los microorganismos que se encuentran en el tracto intestinal de las personas como los lactobacilos, las bifidobacterias, etc, que también pueden llevar a cabo el proceso. La hidrólisis bacteriana se lleva a cabo de la siguiente manera, primero actúan las proteinasas que se encuentran fuera de la célula. Posteriormente en función del tamaño, longitud, peso molecular y secuencia de aminoácidos resultante, las peptidasas pueden actuar dentro de la célula o salen de ésta para hidrolizar la secuencia y formar los compuestos activos (11).

En la ruta exógena, los biopéptidos activos son producidos a partir de la proteína nativa por diversas vías: i) hidrólisis enzimática, en la que se utilizan enzimas digestivas aisladas, por ejemplo la pepsina, tripsina y quimotripsina (18); ii) fermentación de la leche por medio de los cultivos lácticos proteolíticos durante la manufactura de los productos lácteos fermentados; iii) la proteólisis por enzimas aisladas de microorganismos y/o plantas (18). Un ejemplo de estas enzimas son: la proteinasa K, la termolisina y la proteasa aislada de *Aspergillus oryzae* que mostró una alta actividad en la formación de biopéptidos con actividad inhibitoria ACE (18). Es posible que la fermentación bacteriana, a través de bacterias ácido lácticas, sea una de las vías exógenas más importantes en la producción de biopéptidos activos, debido al sistema enzimático presente en ese tipo de bacterias, y también por ser las más utilizadas en la elaboración de productos lácteos funcionales.

Estos biopéptidos pueden actuar sobre a diversos sistemas en el organismo; cardiovascular, inmunológico, nervioso y gastrointestinal (18).

El sistema nervioso central y el periférico están implicados en la regulación de la ingesta de alimentos a largo y corto plazo a través de diversos mecanismos y rutas que actúan sinérgicamente incrementando o disminuyendo la ingesta (27). Según el estado energético en que se encuentre el organismo, envía una serie de señales al cerebro y éste a los diferentes órganos para que se lleve a cabo la ingesta o la supresión de alimentos, estos autores indican que los biopéptidos podrían actuar modificando esas señales que pueden ser clasificadas según su efecto a corto o largo plazo.

La regulación de la ingesta de alimentos a largo plazo es llevada a cabo en la región del núcleo arqueado del hipotálamo, sitio donde ocurren las principales interacciones de las hormonas que regulan el apetito (30). El hipotálamo juega un rol crítico en la regulación de la ingesta a largo plazo de alimentos, que se activa en respuesta a las hormonas que entran o se producen en sistema nervioso central (31, 32). La leptina derivada del tejido adiposo y la insulina son las dos principales hormonas con efecto anorexigénico, o que disminuyen o regulan el apetito a largo plazo. La oposición de sus acciones causa la estimulación del apetito en el cerebro (33, 34). La función de la leptina y la insulina en la regulación de la ingesta de alimentos es incrementar la secreción de neuropéptidos anorexigénicos y disminuir la secreción de neuropéptidos orexigénicos (27).

La ghrelina es la principal hormona orexigénica, se produce en el estómago y recientemente se ha sugerido que contribuye no solamente a la regulación de la ingesta de alimentos a corto plazo, sino también a largo plazo (27, 35). Su función es opuesta a la de la leptina y la insulina, es decir incrementa la secreción de neuropéptidos orexigénicos y disminuye los anorexigénicos promoviendo la ingesta de los alimentos.

En la regulación de la ingesta de los alimentos a corto plazo, la satisfacción y saciedad son los factores fisiológicos los que regulan el tamaño y la frecuencia de la comida (36) y estos factores están regulados por péptidos cuyos receptores se encuentran principalmente en el sistema nervioso entérico, en las células entero-endocrinas del aparato digestivo (37) que incluye el páncreas endocrino, el intestino delgado proximal y distal y el colón. En ellos se forman un abanico de señales que actúan a través o a lo largo del tronco cerebral. Éste recibe por un lado, las señales neuronales (fibras aferentes) y por otro lado las señales hormonales procedentes del tracto digestivo, entre las que encontramos aquellas que disminuyen la ingesta como la colecistoquinina, el péptido similar al glucagón, el péptido tirosina – tirosina (PYY), péptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP) y aquellas que la incrementan como la ghrelina (23, 32). Aunque cabe mencionar que la formación de esas hormonas no solamente dependen de la dieta sino también de otros factores endocrinos.

Actualmente sabemos que algunos de los péptidos formados en el tracto intestinal o derivados de la dieta también influyen en el control de la saciedad. Estos péptidos son los denominados biopéptidos opioides o biopéptidos similares a los opioides. Un opioide es un tipo de péptido que muestra una actividad similar a la morfina y que presenta afinidad a los receptores opioides, es decir, que se une a ellos de forma específica (28,

38). Estos tipos de biopéptidos se encuentran principalmente en los alimentos con alto contenido proteico, especialmente en la leche y los productos lácteos y tienen un papel clave en el sistema nervioso del cuerpo humano ya que pueden actuar como hormonas, por si mismos o pueden estimular la formación de hormonas intestinales. Otra característica de estos compuestos, es que están codificados por genes responsables de la formación de compuestos que tienen actividad similar a la opioide y que influyen en la ingesta calórica, a través del receptor  $\mu$  que disminuye principalmente la motilidad del intestino (28).

Existen dos tipos de moléculas opioides: i) de tipo endógeno, cuya estructura tiene una secuencia de aminoácidos determinada, Tyr, Gly, Gly, Phe ,en el extremo terminal N y ii) los de origen exógeno, en este caso la estructura se caracteriza por la presencia del aminoácido tirosina en el extremo N terminal (39). La tirosina proporciona un potencial negativo (densidad de carga negativa) que permite la unión de estas moléculas con los receptores. Por otra parte, la presencia de prolina también ha sido puesta de manifiesto como una molécula esencial para la unión de los biopéptidos con los ligandos o receptores ya que previene la hidrólisis enzimática del biopeptido, de manera que éste llega de forma intacta al sitio para poder realizar su función (39). Otro de los aminoácidos importantes, es el triptófano, que actúa como precursor de la serotonina, molécula reconocida por ser un neurotransmisor que afecta a diversas funciones como el estado de ánimo y el apetito entre otras (22, 40).

Una de las vías que puede ser usada para llevar a cabo la pérdida de peso es de la regulación de las señales que controlan el apetito y la saciedad a través del sistema nervioso central, y derivadas del sistema serotoninérgico (41). La activación del receptor 5 Hidroxitriptamina-2C (5HT-2C) ha sido objeto de diversos estudios en los últimos años como estrategia para el tratamiento de la obesidad y que ha culminado con el desarrollo de fármacos como la fenfluramina, la sibutramina y locaserina (24), aunque recientemente han sido retirados del mercado por los efectos secundarios que producen. El receptor 5HT-2C estimula la saciedad a través de la neurotransmisión excitatoria. La estimulación de ese receptor puede ser activada, por un lado por el triptófano que actúa como precursor del mismo y por otro lado, por los biopéptidos derivados proteínas lácteas como el permeado de caseinato de sodio y especialmente cuando este ha sido hidrolizado (24). Schellekens et al., (24) estudiaron el efecto de diversos ingredientes sobre la activación serotoninérgica, en especial, la activación del receptor 5HT-2C, encontrando que tanto los permeados hidrolizados de proteínas de

suero como la de caseinato de sodio activaron *in-vitro* el receptor 5HT-2C pero no los receptores 5HT-2A y 5HT-2B. Este estudio se llevó a cabo en un ensayo de movilización intracelular de calcio en células embrionarias de riñón humano. Además, esos autores observaron una reducción significativa de la ingesta de alimentos ( $p < 0,01$ ) en ratones, cuando se suministró vía intraperitoneal el permeado hidrolizado de caseinato de calcio (24).

Actualmente, se conoce que existen diferentes tipos de receptores opioides, que pueden tener dos funciones; una función agonista y otra antagonista (42). La primera estimula la ingesta y la segunda la inhibe. Los receptores opioides también, se pueden clasificar en función de su localización en el cuerpo, entre lo que encontramos: i) receptores opioides centrales, aquellos que se localizan en el sistema nervioso como la materia gris periacueductal y a lo largo de la médula espinal y ii) los receptores opioides periféricos, son los que se encuentran en el aparato digestivo y el sistema inmune (38).

Las dos funciones más importantes atribuidas a los biopéptidos similares a los opioides en el sistema inmunológico son dos: la estimulación del sistema inmune, especialmente la modulación de la proliferación de linfocitos, y la actividad antimicrobiana (25). Desde hace algunos años se ha observado que la hidrólisis de la caseína, tanto humana como bovina, incrementa la formación de biopéptidos que tiene una actividad inmunomoduladora, por ejemplo el hexapéptido Val-Glu-Pro-Ile-Pro-Tyr que corresponde a la fracción 54-59 de la caseína humana y que además, este péptido, tiene la misma secuencia C terminal de la  $\beta$  caseinomorfina 11 (25, 44, 45). Así mismo, otros péptidos que poseen actividad inmunomoduladora han sido aislados de los diversos tipos de caseínas ( $\alpha, \beta$  y  $\kappa$ ). Estos péptidos activan los receptores opioides que regulan la modulación de la proliferación de linfocitos, disminuyendo la proliferación de ciertas citoquinas, y estimulando la actividad fagocitaria de macrófagos ejerciendo un efecto de protección frente a las infecciones de patógenos como *Klebsiella pneumoniae* (18, 25). Respecto a la actividad antimicrobiana, estos péptidos podrían tener un rol clave en la proliferación y maduración de las células T y las células asesinas dando protección al recién nacido frente a un gran número de bacterias, especialmente las bacterias entéricas (16, 46)

En el sistema gastrointestinal, los biopéptidos ejercen un efecto importante sobre la saciedad. Aunque existen limitados estudios del efecto de los biopéptidos sobre el control de la saciedad en ensayos de personas (Ver tabla 5). Los estudios actuales indican que los biopéptidos activos favorecen, por un lado, la formación de hormonas



responsables de la saciedad como CCK, GLP1, GIP, PP, PYY, y por otro la regulación de la tasa de vaciado gástrico, debido a la disminución la motilidad, debido a su posible papel como sensores del vaciado intestinal (40).

Tabla 5. Estudios realizados en humanos del efecto de las proteínas lácteas sobre la saciedad. Fuente: Elaboración propia

<b>Autores</b>	<b>Producto o compuesto ensayo</b>	<b>Nombre de producto</b>	<b>Marca</b>	<b>País de origen</b>	<b>Función</b>	<b>¿Efecto demostrado?/Resultado</b>
<b>Chungchunlam et al., 2009</b>	Maltodextrina	Fildose 10 C	Penford New Zealand	Nueva Zelanda	Sensación de saciedad	No concluyente
	21% GMP + Suero aislado extraído del queso	NI	Fonterra Ltd.	Nueva Zelanda		Si
	21% GMP + Suero aislado extraído del queso + GMP	GMP = BioPURE - GMP	Davisco Foods international	Estados unidos.		No concluyente
	Proteína de suero aislada sin GMP	NI	Fonterra Ltd.	Nueva Zelanda.		No concluyente
<b>Chungchunlam et al., 2014</b>	Maltodextrina	Avondex 10	New Zealand Starch Ltd	Nueva Zelanda	Sensación de saciedad	No concluyente
	Bebida 86 % GMP	BioPURE GMP	Davisco Foods international	Estados unidos.		No concluyente
	Proteína de suero aislada 21%	WPI 894	Fonterra CO operative Group Ltd.	Nueva Zelanda		Si
	Proteína de suero aislada al 2 %	WPI 895	Fonterra CO operative Group Ltd.	Nueva Zelanda		Si
<b>Chungchunlam et al., 2015</b>	Maltodextrina	Fieldose 10 GV	Penford New Zealand Ltd	Nueva Zelanda	Sensación de saciedad relacionada con el aumento de la concentración de péptidos en plasma.	No concluyente
	Proteína de suero aislada con 21 % de GMP	WPI 894	Fonterra CO operative Group Ltd.	Nueva Zelanda		Si
<b>Hursel et al., 2009</b>	Yogur bebible normoproteico	NI	Friesland Foods	Países Bajos	Sensación de saciedad	No concluyente
	Yogur hiperproteico + suero	Hiprotal	Friesland Food	Países Bajos		No concluyente

	Yogur hiperproteico con alfa lacto albúmina sin CMP	Vivinal Alpha	Friesland Food	Paises Bajos		Si
<b>Veldhorst et al., 2008</b>	Caseina	Calcium Caseinate S	DMV international	Paises Bajos	Sensación de saciedad	No concluyente
	Soja	Supro 590	The Solae Company	Estados Unidos		No concluyente
	Suero	Ultra Whey 90	Volative Functional Foods products	UK		No concluyente
	Suero + GMP	Ultra Whey 90 WPC 90	Volative Functional Foods products DMV International	UK Estados Unidos		No concluyente
	Alfa lacto albumina	BioPURE Alfa lacto albumina	Davisco Foods	Estados Unidos		Si
	Gelatina	Solugel LMC/3	PB gelatins GmbH	Alemania		Si
	Gelatina + TRP	Solugel LMC/3 Sigma Aldrich	PB gelatins GmbH Steinheim	Alemania Alemania		Si
<b>Burton et al., 2007</b>	Suero	Provon 190 proteína de suero aislada	Glanbia nutritionals		Efecto de saciedad relacionado con el incremento de la hormona CCK	Si
	Suero sin GMP	Instantinez BiPRO protein	Davisco Foods International	Estados unidos		Si
	GMP	BioPURE GMP	Davisco Foods international	Estados unidos.		No concluyente

GMP, glicomacropérido; TRP, triptófano; WPI, aislado de proteína de suero; Ultra Wey, suero ultrafiltrado; Solugel LMC, hidrolizados de colágeno

Es conocido que las dietas ricas en proteínas disminuyen la sensación de hambre y por lo tanto el consumo de alimentos tanto en humanos como en animales (47, 48). Sin embargo, según la bibliografía consultada es un proceso complejo que ha abordado y se está abordando desde muchas vías; i) enfocada a las señales que controlan el apetito específicamente al sistema serotoninérgico (41), ii) a cuestiones fisiológicas como la motilidad intestinal (42, 49), iii) a formación de compuestos, de hormonas, glucosa endógena, esto último ligado a la expresión genética (26, 50, 51). En cada uno de estos enfoques encontramos, que la presencia de biopéptidos que se unen a receptores presentes en el sistema digestivo, específicamente a los receptores  $\mu$ , o forman parte de receptores como el 5HT-2C en el sistema serotoninérgico, entre otros influye sobre la saciedad por distintos mecanismos. Esto hace cuando menos apasionante este tema. En el intestino delgado los biopéptidos activos, específicamente las caseomorfinas modulan la permeabilidad y ralentiza el movimiento peristáltico (49, 52). Al disminuir este movimiento, el alimento se desplaza lentamente, lo que provoca una sensación de saciedad que conlleva a un menor consumo de alimentos. Al parecer las  $\beta$  caseomorfinas, provocan un incremento de hormonas con efectos anorexigénicos como: Colecistocinina (CCK), péptido similar al Glucagon (GLP 1) y la insulina (51). Este mismo autor también indica que las proteínas del suero lácteo tienen mayor capacidad para aumentar las hormonas CCK, GLP 1 y GIP y por lo tanto tienen mayor efecto sobre la saciedad que la caseína. La posible explicación a esos hallazgos es que el tiempo de digestión y absorción de las proteínas del suero y las caseínas son distintas, las proteínas de suero provocan un aumento rápido de aminoácidos ramificados en el plasma, mientras el aumento de la concentración de los aminoácidos derivados de la caseína es más lenta, debido a que es una proteína de mayor tamaño y su tiempo de hidrólisis también es mayor. El aumento de los aminoácidos en el plasma, podría ser la responsable del aumento de hormonas con efectos anorexigénicos y también podría ser la explicación del distinto efecto sobre la saciedad entre los dos tipos de proteínas (51). Existen en la actualidad pocos estudios que utilicen biopéptidos y/o proteínas pongan en evidencia que éstos tengan un efecto sobre la saciedad. Los estudios que hasta el momento encontramos en la bibliografía enfocados al estudio de la saciedad en humanos utilizan principalmente tres sustratos proteicos; i) proteínas de suero, como la alfa lacto albúmina, los permeados de caseína, y ii) glicomacropéptido (20, 53, 54, 55, 56, 57), siendo ésta última fuente de proteínas más estudiada.

Burton et al., 2008, (53) realizaron un estudio en el cual participaron veinte personas diez hombres y diez mujeres que consumieron una precarga semanal entre la comida y el desayuno. Las precargas tenían los mismos ingredientes, una precarga base (misma cantidad de energía, 240 kcal), pero distinta fuente proteica por cada semana. Las fuentes de proteínas fueron: aislado de proteína de suero, proteínas de suero con Glicomacropeptido (GMP) y sin GMP y un control de que contenía 94% de hidratos de carbono y un 2% de proteínas. Este estudio reveló que los sujetos tuvieron mayor sensación de saciedad cuando consumieron el preparado de suero aislado y el suero en comparación con suero sin GMP. Así mismo, encontraron que el GMP y control tuvieron el mismo efecto sobre la saciedad. La posible explicación es que la cantidad de GMP fue insuficiente ya que tanto el control (2% de proteína) como la precarga con GMP (3%) contenían casi la misma cantidad de proteína. Es posible que la cantidad de proteína o biopéptido, en este caso GMP puede tener un efecto sobre la saciedad, siempre y cuando vaya acompañado de una cantidad adecuada de proteínas o en cantidades similares a las usadas con las otras proteínas. Este hecho nos indica que no solamente debe estar presente el biopéptido, sino también la cantidad en que este se encuentre es importante. Por su parte Chungchunlam y colaboradores han realizado diversos estudios con objeto de estudiar en efecto del GMP sobre la saciedad (22, 55, 57). En el primero de ellos se llevó a cabo en el 2009 (55), tuvo como objetivo demostrar que la molécula de GMP tenía efecto sobre la saciedad y además que esa molécula era capaz de reducir la ingesta de comida libre si la precarga se realizaba 30 minutos antes de la comida. Para ello utilizó cuatro tipos de bebidas diferentes: i). una bebida control compuesta por carbohidratos; ii) una bebida compuesta por suero + 21 % de GMP, iii) una bebida con la misma composición anterior a la que se añadió un 20% GMP y iv) una bebida que contenía solamente suero. En estudio participaron cincuenta hombres y mujeres con edades comprendidas entre 18 y 40 años. La sensación de plenitud se valoró a través de una escala visual analógica. Además en estos estudios, con objeto de valorar la reducción de ingesta, los individuos llevaron a cabo una ingesta *at libitum*. El resultado fue que el preparado compuesto por un 21% de GMP y suero sí tuvo un efecto sobre la sensación de plenitud que se relacionó con la presencia del GMP pero no disminuyó la ingesta posterior. Estos autores concluyen que el patrón de liberación de citoquinas y otras señales de la saciedad deberían de ser revisados para un mejor entendimiento de los efectos sobre la saciedad de las proteínas. En el año 2014 Chungchulam et al, (57), realizaron otro estudio comparando cuatro tipos de bebidas; i) una bebida control que contenía hidratos de carbono, ii) una bebida que contenía un 86% de GMP, iii) una bebida con proteína de suero y con un 21% de GMP y iv) una

bebida con proteína de suero con un 2% de GMP. El objetivo planteado, fue conocer el efecto sobre la saciedad de los preparados o precargas anteriores. En este estudio participaron 22 mujeres con edades comprendidas entre 18 y 40 años que tenían normo peso, el efecto de la saciedad se valoró a través de escalas visuales analógicas, la cantidad de energía ingerida se obtuvo a través de cuestionarios y la ingesta fue *ad libitum*. Los resultados de estudio mostraron un efecto significativo entre de los tipos de bebidas o precargas y con el consumo total de energía en el siguiente orden GMP >control > suero+GMP >suero un 2% de GMP. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre la sensación de saciedad y las distintas precargas. Al encontrar que la proteína de suero tenía mayor efecto sobre la saciedad que el GMP, en el año 2015, Chungchulam et al (22), decidieron estudiar si el contenido de suero favorecía la liberación de ciertos péptidos que produjeran un incremento en la formación de otros compuestos como la (CCK, GLP1, PYY), aminoácidos y productos metabólicos como (urea y amoniaco). Esos autores utilizaron dos bebidas comerciales como precargas; una de ellas estaba enriquecida con proteína de suero y la otra era un preparado a base de Maltodextrina. En este estudio participaron 19 mujeres con normo peso, a las cuales se les realizó un estudio de sangre para conocer los metabolitos que estaban presente en la sangre después del consumo de esos preparados. El estudio del plasma indicó que la bebida con proteínas de suero y que contenía el glicomacropéptido como componente natural, mostró por un lado, una correlación significativamente negativa entre el consumo de energía y la presencia de las hormonas con efecto sobre la saciedad como la PP y PYY ( $r = -0.17$ ,  $P = 0.0359$  y  $r = -0.16$ ,  $P = 0.0574$ , respectivamente) en el plasma. Y por otro lado, que el aumento de metabolitos secundarios como la urea podrían tener un efecto en la saciedad, debido a que también observaron una correlación significativamente negativa ( $r=-0.21$ ,  $P=0.0083$ ) entre el consumo de energía y la presencia de este metabolito en el plasma. La posible explicación a este hecho es que el glicomacropéptido podría tener un efecto sobre la saciedad, porque es un tipo de biopéptido opioide. La presencia de ésta molécula en los hidrolizados, se debe al proceso enzimático que realiza durante la producción del queso en la molécula  $\kappa$ - caseína (25). Esta molécula ha sido relacionada con la función de favorecer la liberación de CCK, sin embargo, los resultados actualmente no son concluyentes, ya que no se ha podido demostrar claramente su efecto en la saciedad, cómo hemos observado en los estudios descritos anteriores (22).

**Por su parte Veldhorst et al, (2008)**, investigaron cómo afecta la ingesta de alimentos durante la comida, después de realizar un desayuno 3 horas antes de la comida con

diferentes tipos y cantidades de proteínas. Las proteínas utilizadas por estos autores fueron: caseína, soja, suero, suero + GMP, alfa lacto albúmina, gelatina y gelatina con triptófano. En este estudio se analizó la respuesta de 24 sujetos sanos. Los sujetos fueron sometidos en 14 ocasiones a los distintos tratamientos. En cada uno de ellos se les ofreció un desayuno asignado de forma aleatoria y tres horas después una comida tipo o estándar. Durante el tiempo que duro el estudio se obtuvo muestras de sangre de cada sujeto, para determinar el contenido de urea, aminoácidos, glucosa, insulina, grelina, GLP 1. También se recogió la percepción del gusto y sensación de apetito. Esos autores, observaron que el aporte calórico que se consumió durante comida fue dependiente del tipo de proteína que contenía el desayuno. Cuando el desayuno estaba compuesto por alfa lacto-albumina, gelatina y gelatina con triptófano, los individuos ingirieron un 20 % menos de energía en comparación los desayunos que contenían caseína, soja, suero + GMP. El desayuno que contenía alfa lacto-albúmina o en gelatina + TRP, disminuyó 25 % el consumo de energía comparando con el desayuno que contenía suero lácteo. Así mismo, se observó una menor sensación de apetito tras el consumo de alfa lacto-albumina, gelatina y gelatina + triptófano frente a las otras fuentes proteicas. El consumo de estos tres tipos de proteínas incrementó el nivel de insulina, hormona que forma parte de las señales de saciedad. Además se observó, que cuando los sujetos ingirieron un desayuno que contenía gelatina con triptófano el GLP1 aumentaba el 25 % frente a la ingesta de caseína o la soja. El GLP 1 inhibe también el apetito por la inhibición del vaciamiento gástrico y porque se activan sus receptores, inhibiendo la ingesta. También, estos autores han tenido en cuenta la teoría amino estática, es decir que el aumento de aminoácidos en plasma *per se* provoca un efecto sobre la saciedad. En este estudio, se observó un aumento en la concentración de aminoácidos en sangre cuando los individuos ingirieron un desayuno que contenía caseína, suero, suero + GMP y alfa lacto-albumina. En ésta última proteína, la concentración de aminoácidos en sangre fue mayor.

## 5. Conclusiones

Respondiendo a la pregunta planteada en este trabajo de investigación, ¿Cuál es el papel actual de los biopéptidos presentes en los productos lácteos sobre el control de la saciedad? Se han realizado las siguientes conclusiones

1. Las proteínas de la leche y derivados lácteos son la principal fuente estudiada de biopéptidos activos, especialmente los productos lácteos fermentados como son; las leches fermentadas y los quesos madurados. El papel que pueden desempeñar los biopéptidos activos en la regulación del apetito y mantenimiento de peso actualmente se encuentra en estudio y los resultados actuales (de acuerdo a la bibliografía consultada) no son concluyentes.
2. Los mecanismos por los cuales los biopéptidos activos podrían ayudar a mantener el control del peso son diversos y complejos. Los resultados de los diversos estudios revisado en esta área demuestran, que estos compuestos podrían tener una aplicación para tratar comorbilidades de sobre peso y de obesidad.
3. Se ha demostrado que los biopéptidos activos denominados opioides, reconocidos por los receptores opioides por tener una secuencia de aminoácido similar a los opioides, producen un efecto sobre la saciedad debido a que provocan una disminución de la motilidad gastrointestinal, se unen a los receptores opioides, los cuales envían señales nerviosas, que activan centro de la regulación de la saciedad en el hipotálamo y pueden intervenir en la formación de la glucosa endógena, influyendo todos estos mecanismos en la ingesta alimentaria. Un ejemplo, ello es el efecto sobre la saciedad que puede ejercer el triptófano como precursor de la serotonina a través de la neurotransmisión excitatoria.
4. Otra función generalmente aceptada de los biopéptidos derivados de los productos lácteos sobre su efecto en la saciedad, es que éstos podrían actuar como las hormonas que tienen un efecto inhibitorio de la ingesta (CCK, GLP 1 y PPY) o ser precursores de las mismas.
5. Finalmente, un aspecto a tener en cuenta es la biodisponibilidad de los biopéptidos que depende; i) del proceso de formación del producto, ii) de la secuencia de aminoácidos que lo compongan y iii) de la degradación del biopéptido en el organismo. En este sentido es importante que si se consume un biopéptido preformado, tenga en su secuencia aminoácidos alifáticos que resistan esa hidrólisis.



## 6. Bibliografía:

- 1 Veisseyre R. Lactología Técnica. España: Ed Acribia; 1972.
- 2 Gil A. Tratado de Nutrición: Composición y Calidad Nutritiva de los Alimentos, Volumen 2. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 30 jun. 2010.
- 3 Axelsson, L. (1998) Lactic acid bacteria: classification and physiology. In Lactic Acid Bacteria: Microbiology and Functional Aspects, 2nd edn. Ed. Salminen, S. and von Wright, A. pp. 1–72.
- 4 Revilla A. Tecnología de la leche: procesamiento, manufactura y análisis. 2º ed. San José, Costa Rica. IICA, 1982.
- 5 Rajapakse N, Mendis E, JungWK, Je JY, Kim SK. Purification of a radical scavenging peptide from fermented mussel sauce and its antioxidant properties. Food Res Int 2005; (38): 175–82
- 6 González Olivares L.G, Jimenez-Guzmán J, Cruz-Guerrero A, Rodríguez-Serrano G, GOMEZ-Ruiz L y Garcia-Garibay M. Liberación de péptidos bioactivos por bacterias lácticas en leches fermentadas comerciales. Revista Mexicana de Ingeniería Química (2011); 10(2): 179-188
- 7 Korhonen H. Milk-derived bioactive peptides: From science to applications. Elsevier. 2009 Apr; 1(2):177-187.
- 8 Mulero J, Zafrilla P, Martinez-Cachá A, Leal M, Abellán J. Peptidos bioactivos. Elsevir. 2011; 23(5):219---227
- 9 Agvei D, M. Ongkudon C, Yi Wei C. Alan S. Chan Michael K. Danquah. Bioprocess challenges to the isolation and purification of bioactive peptides. Elsevier. 2016; (98): 244–256
- 10 Korhonen H, Pihlanto A. Food-derived bioactive peptides – Opportunities for designing future foods. Current Pharmaceutical Design, 2003; (9): 1297-1308
- 11 Hernández Ledesma b. Caracterización y bioactividad de péptidos obtenidos a partir de proteínas lácteas mediante hidrólisis enzimática y procesos fermentativos [Tesis doctoral]. Madrid: Departamento de Nutrición y Bromatología II, Universidad Complutense de Madrid; 2002.
- 12 Cheung HS, Wang FL, Ondetti MA, Sabo EF, Chusman DW. Binding of Peptide Substrates and Inhibitors of Angiotensin-converting Enzyme. J. Biol. Chem 1979; 225(2): 401-407.
- 13 Meisel, H. Biochemical Properties of Peptides Encrypted in Bovine Milk Proteins. Chemistry 1998; (12): 1905-199

- 14 Mierke, D. F., Nöbner, G., Schiller, P. W. y Goodman, M. (1990). Morphicetin analogs containing 2-aminocyclopentane carboxylic acid as a peptidomimetic for proline. *International Journal of Peptide Research* 1990; (35): 34-45.
- 15 Paterlini MG, Avitabile F, Ostrowski BG, Ferguson DM, Portoghese PS. (2000). Stereochemical Requirements for Receptor Recognition of the m Opioid Peptide Endomorphin. *Biophysical Journal* 2000; (7): 590-599
- 16 Clare D. A, Swaisgood H. E. Bioactive Milk Peptides: A Prospectus. *J Dairy Sci.* 2000; (83):1187–1195
- 17 Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio ambiente. Informe del Consumo de Alimentación en España 2014. España: Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio ambiente; 2015. Tcm7-382148.
- 18 Korhonen H, Pihlanto A. Bioactive peptides: production and functionality. *Int Dairy J* 2006; (9):945-960.
- 19 Hill JP, Boland MJ, Landells VA. Diabetes Mellitus and Consumption of Milk and Dairy Products. *Health Nutr* 2002; (2): 764-768.
- 20 Chungchunlam SMS, Henare SJ, Ganesh S, Moughan. Dietary whey protein influences plasma satiety related hormones and plasma amino acids in normal weight adult women. *Eur J Clin Nutr* 2015; (69): 179-186.
- 21 Biebrermann H, Kuhnen P, Kleinau G, Krude H. The Neuroendocrine Circuitry Controlled by POMC, MSH, and AGRP. En: Hans-Georg Joost [Editor]. *Appetite Control*. 1. German Institute of Human Nutrition: Springer; 2012. 47-75.
- 22 Nongonierma AB, FitzGerald RJ. The scientific evidence for the role of milk protein – derived bioactive peptides in humans: A review. *J Funct Foods* 2015; (17): 640-656.
- 23 González Hita M E, Sánchez Enríquez S, Ambrosio Macías K G, Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Investigación en Salud* 2006VIII191-200. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=14280309>. Fecha de consulta: 11 de junio de 2016.
- 24 Schellekens et al., Milk protein – derived peptides induce 5-HT<sub>2c</sub> –mediated satiety in vivo. *INT DAIRY J* 2014; (38): 55- 64.
- 25 Silva SV, Malcata FX. Caseins as source of bioactive peptides. *Int Dairy J* 2005; (15): 1-15.
- 26 Duraffourd et al., Mu-Opioid Receptors and Dietary Protein Stimulate a Gut-Brain Neural Circuitry Limiting Food Intake. *Cell* 2012; (150): 377–388.
- 27 Dougkas et al., Associations between dairy consumption and body weight: a review of the evidence and underlying mechanisms. *NS* 2011; (24): 72–95

- 28 Saadi S, Saari N, Anwar F, Hamid AA, Ghazali HM. Recent advances in food biopeptides: Production, biological functionalities and therapeutic applications. *Biotechnol. Adv* 2015; (33): 80-116.
- 29 Mills S, Ross RP, Hill C, Fitzgerald G.F, Stanton C. Milk intelligence: Mining milk for bioactive substances associated with human health. *Int Dairy J* 2011; (21): 377-401.
- 30 Cummings DE & Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007; (117): 13–23.
- 31 Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2002; (404): 661–671.
- 32 Wynne K, Stanley S, McGowan B, et al. Appetite control. *J Endocrinol* 2005; (184): 291–318.
- 33 Biddinger SB & Kahn CR. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annu Rev Physiol* 2006; (68): 123–158.
- 34 Munzberg H & Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 2005; (8): 566–570.
- 35 Capitulo 2: Kirchner H., Heppner K.M., Tschöp M.H. The role of Ghrelin in the Control of Energy Balance. En: Joost Hans-Georg [Editor]. *Appetite Control*. Edición 1. Alemania. Springer; 2012. 161-184.
- 36 de Graaf C, Blom WA, Smeets PA, et al. Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr* 2004; (79): 946–961.
- 37 Naslund E & Hellstrom PM. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav* 2007; (92): 256–262.
- 38 Alvarez Y, Farre M. Farmacologia de los opioides. *ADICCIONES* 2006, (17) 2
- 39 Noni et al, Review of the potential health impact of  $\beta$ -casomorphins and related peptides. *EFSA Scientific Report* 2009; (231): 1-107.
- 40 Moughan et al, Milk proteins – A cornucopia for Developing Functional Foods. En: Boland Mike, coordinator. *Milk Proteins: From Expression to Food*. Edition 2: Academic Press; 2014. P.525-539.
- 41 Garfield As, Heisler LK. Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. *The Journal of Physiology* 2009; (587): 49–60.
- 42 De Vadder F, Gautier-Stein A, Mithieux G. Satiety and the role of m-opioid receptors in the portal vein. *Curr Opin Pharmacol* 2013; (13): 959–963
- 43 Florez J. Fármacos analgésicos opioides. *Farmacología humana* (3), Masson, Barcelona, 435-452.
- 44 Migloire-Samour, D., & Joll'es, P. Casein, a pro-hormone with immunomodulating role to the newborn? *Experientia* 1988; 44(3): 188–193.

- 45 Parker, F et al, Immunostimulating hexapeptide from human casein: Amino acid sequence, synthesis and biological properties. *Eur J Biochem* 1984; 145(3): 677–682.
- 46 Clare et al., 2003; Clare D A, Catignani G L and Swaisgood H E. Biodefense Properties of Milk: The Role of Antimicrobial Proteins and Peptides. *Current Pharmaceutical Design* 2003; 9(16): 1239-1255
- 47 Booth DA, Chase A, Campbell AT: Relative effectiveness of protein in the late stage of appetite suppression in man. *Physiol Behav* 1970; (5):1299-1302.
- 48 Rolls BJ, Hetherington M, Burley VJ: The specificity of satiety: the influence of foods of different macronutrient content on the development of satiety. *Physiol Behav* 1988; (43):145-153.
- 49 Sternini C, Patierno S, Selmer Is, Kirchgessner A. The Opioid System in the Gastrointestinal Tract. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 (2): 3–16.
- 50 Delaere F, Magnane C, Mithieux G Hypothalamic integration of portal glucose signals and control of food intake and insulin sensitivity. *Diabetes Metab* 2010; (36): 257–262.
- 51 Turgeon S.L, Rioux L.E. Food matrix impact on macronutrients nutritional properties. *Food Hydrocoll* 2011; (25): 1915-1924
- 52 Zaloga, G. P., & Siddiqui, R. A. (2004). Biologically active dietary peptides. *Mini Rev Med Chem* 2004; (4): 815- 821.
- 53 Burton-Freeman. Glycomacropeptide (GMP) is not critical to whey-induced satiety, but may have a unique role in energy intake regulation through cholecystokinin (CCK). *Physiol Behav* 2008; (93): 379–387.
- 54 Veldhorst et al., A breakfast with alpha-lactalbumin, gelatin, or gelatin p TRP lowers energy intake at lunch compared with a breakfast with casein, soy, whey, or whey-GMP. *Am J Clin Nutr* 2009; (28): 147–155.
- 55 Chung Chun Lam M.S., Moughan J, Awati A, Morton H. The influence of whey protein and glycomacropeptide on satiety in adult humans. *Physiol Behav* 2009; (96): 162-168.
- 56 Hursel R, van der Zee L, Westerterp-Plantenga MS. Effects of a breakfast yoghurt, with additional total whey protein or caseinomacropeptide-depleted a-lactalbumin-enriched whey protein, on diet-induced thermogenesis and appetite suppression. *Br. J. Nutr* 2010; (103): 775–780.
- 57 Chung Chun Lam M.S., Henare S.J., Ganesh S, Moughan P.J. Effect of whey protein and glycomacropeptide on measures of satiety in normal-weight adult women. *Appetite* 2014; (78): 172–178.

- 58 Informe de la segunda reunión del comité del Codex sobre la leche y los productos lácteos. Apéndice II. Roma. FAO/OMS: 1996. Codex 1996/19-mmp.
- 59 Real Decreto 2484/1967, de 21 de septiembre, por el que se aprueba el texto del Código Alimentario Español. España. Ministerio de la presidencia: 1967. BOE-A-1967-16485.
- 60 Programa conjunto de la FAO/OMS sobre normas alimentarias comité del codex sobre aditivos alimentarios 48.ª reunión. Anteproyecto de revisión de la categoría de alimentos 01.1 "leche y bebidas lácteas" y sus subcategorías. Roma, FAO/OMS: 2015. Cx/fa 16/48/12
- 61 Guía de Mejoras Técnicas Disponibles en España del sector lácteo. España. Ministerio de medio ambiente: 2005. 84-8320-321-9.
- 62 Sohier, D., Pavan, S., Riou, A., Comrisson, J., Postollec, F. Evolution of microbiological analytical methods for dairy industry needs. *Frontier in Microbiology*. 2014; (4): 1-10.
- 63 Beresford, T.P., Fitzsimons, N.A., Brennan, N.L., Cogan, T.M. Recent advances in cheese microbiology. *Int. Dairy J.* 2001; (11): 259-274.
- 64 Codex Alimentarius. Leche y productos lácteos, Segunda edición. Roma: OMS. 2011. ISBN 978-92-5-305837-2.
- 65 ORDEN PRE/1313/2002, de 3 de junio, por la que se modifica la norma de calidad para el yogur o yoghurt destinado al mercado interior, aprobada por Orden de 1 de julio de 1987. España. Ministerio de la Presidencia: 1987. BOE-A-2002-10906
- 66 Real decreto 503/1986, de 21 de febrero, por el que se modifican determinados artículos del capítulo xv (leche y derivados) del código alimentario español, aprobado por el decreto 2484/1967, de 21 de septiembre. España. Ministerio de la presidencia: 1986. Boe-a-1986-6860
- 67 Silveira Rodríguez MB, Monereo Megías S, Molina Baena B. Alimentos funcionales y nutrición óptima ¿Cerca o lejos? *Rev. Esp. Salud Pública*. 2003; 77(3):317-331.
- 68 REGLAMENTO (CE) No 1924/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 20 de diciembre de 2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. Unión Europea. Ministerio de Presidencia: 2006. DOUE-L-2006-82775.

# Anexos

## Anexo 1: Definición de términos:

Leche:

La secreción mamaria normal de animales lecheros obtenidos a partir de uno o más ordeños sin ningún tipo de adición o extracción, destinados al consumo en forma de leche líquida o a elaboración ulterior (58).

El Código alimentario Español define a la leche como “el producto íntegro, no alterado ni adulterado y sin calostros, del ordeño higiénico, regular, completo e ininterrumpido de las hembras mamíferas domésticas sanas y bien alimentadas” (59).

Entendemos como productos lácteos, a los productos obtenidos mediante cualquier elaboración de la leche, que puede contener aditivos alimentarios y otros ingredientes funcionalmente necesarios para la elaboración (58).

### Leche de bebida y productos lácteos derivados

#### **Leche líquida.**

Es aquella que se ha obtenido del ordeño de animales (por ejemplo vacas, ovejas cabras y búfalas) que ha sido procesada mediante un tratamiento térmico. Incluye a leche pasteurizada, tratada a altas temperaturas o esterilizada u homogeneizada en su contenido de proteínas y grasa (60). Los distintos tipos de leche de bebida que existen en el mercado se pueden clasificar en función del tratamiento térmico y el momento de envasado.

##### *1.1. Leche pasteurizada*

Leche pasterizada “es la leche natural, entera, desnatada o semidesnatada, sometida a un proceso tecnológico adecuado que asegure la destrucción de los gérmenes patógenos y la casi totalidad de la flora banal, sin modificación sensible de su naturaleza físico-química, características biológicas y cualidades nutritivas”. Esta leche será sometida a un tratamiento térmico de 71,7 ° C durante 15 segundos como mínimo. Después debe ser enfriada, envasada en recipientes herméticamente cerrados y conservada a una temperatura  $\leq 4^{\circ}$  C, se almacena y se distribuye (61).

##### *1.2. Leche esterilizada:*

Leche esterilizada es la leche natural, entera, desnatada o semidesnatada, sometida después de su envasado a un proceso de calentamiento en condiciones tales de temperatura y tiempo que asegure la destrucción de los microorganismos y la inactividad

de sus formas de resistencia. Este tipo de leche se debe mantener en tanques asépticos a una temperatura de 24°C y después se envasa en botellas que puedan resistir un tratamiento térmico de 110-120°C durante 20 minutos (61).

### 1.3. Leche UHT:

Se trata de la leche esterilizada a temperaturas ultra altas, con la finalidad de destruir todos los microorganismos y sus formas de resistencia. Para obtener este producto es necesario mantener durante 2 segundos una temperatura entre 135 -150° C. Después se enfría el producto y se colman en envases estériles (61).

### 1.4. Otros tipos de leche:

- Leches especiales
- Leches conservadas

## Productos lácteos.

Como ya se mencionó anteriormente los productos lácteos son aquellos obtenidos de la modificación de las características de la leche. Posiblemente, son los productos lácteos derivados fermentados los de mayor relevancia tanto nutricional como económicamente. Una peculiaridad de estos productos, es el uso de bacterias lácticas que juegan un rol esencial en las propiedades sensoriales, y fisicoquímicas de los productos alimentarios (62). Aunque no hay que olvidar los beneficios nutricionales derivados del crecimiento de BAL. En la industria láctea son cinco los principales géneros de BAL de mayor relevancia: *Lactotococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc* y *Enterococcus* (63).

*La leche fermentada* es un producto lácteo que se obtiene de la fermentación de la leche, que puede haber sido elaborado a partir de productos obtenidos de la leche con o sin modificaciones en la composición, por medio de la acción de microorganismos adecuados y teniendo como resultado la reducción del pH con o sin coagulación (64). Estos cultivos de microorganismos serán viables, activos y abundantes en el producto hasta la fecha de duración mínima. Si el producto es tratado térmicamente luego de la fermentación, no se aplica el requisito de microorganismos viables. Según el Codex para la leches fermentadas (64) los tipos de leches fermentadas son: yogur, yogur en base a cultivos alternativos, leche acidófila, Kéfir y Kumys. Una de las principales diferencias entre estos productos se debe al tipo de microorganismos que se utiliza para su elaboración.



Como ya hemos mencionado el *yogur* es una leche fermentada y que de acuerdo a (65), es el producto de leche coagulada obtenida por fermentación láctica mediante la acción de «*Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus*» y «*Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*» a partir de leche pasteurizada, leche concentrada pasteurizada, leche total o parcialmente desnatada pasteurizada, leche concentrada pasteurizada total o parcialmente desnatada, con o sin adición de nata pasteurizada, leche en polvo entera, semidesnatada o desnatada, suero en polvo, proteínas de leche y/u otros productos procedentes del fraccionamiento de la leche.

*El queso* es un producto fresco o maduro, obtenido por separación del suero después de la coagulación de la leche natural, de la desnatada total o parcialmente, de la nata, del suero de mantequilla o de una mezcla de algunos o de todos estos productos (66). La proteína que interviene en el proceso es la caseína. Después se moldea, se sala, se prensa y en algunos tipos de queso se siembra con cultivos fúngicos o bacterianos. Se consume en fresco o con distintos grados de maduración.

Los quesos e pueden clasificar de diferentes formas (61):

- I. Según el origen de la leche con la que han sido elaborados (leche de vaca, cabra, oveja).
- II. Según las características del producto final (quesos con sal, quesos fundidos, etc.).
  - a. Según el proceso de maduración
  - b. Quesos curados: Parmesano o manchego curado entre otros.
  - c. Semicurados: Gouda, emmenthal, manchego, gruyere, y cheddar.
  - d. Frescos: Mozzarella, queso de cabra, queso fetta, entre otros.

### ¿Qué son Alimentos funcionales?

Un alimento funcional es aquel que tiene un componente, nutriente o no nutriente, con una actividad selectiva, relacionada con una o varias funciones del organismo, con un efecto fisiológico añadido por encima de su valor nutricional y cuyas acciones positivas justifican que pueda reivindicarse su carácter funcional (fisiológico) o incluso saludable. (67)

Europa cuenta con un Reglamento (No 1924/2006) que regula este tipo de alimentos. Este reglamento indica que la funcionalidad del componente declarado como funcional debe estar comprobada científicamente y agrega que el alimento contenga una cantidad

significativa para favorecer el efecto fisiológico positivo. Además, destaca que para hacer una declaración nutricional, la información sobre esa declaración no debe ser falsa o engañosa, generar dudas sobre su seguridad o la de otro alimento y tampoco debe favorecer un consumo excesivo.

Finalmente, especifica la información del perfil nutricional que de acuerdo con el reglamento anteriormente citado incluye: cantidad de nutriente, su función, la composición global del alimento y la importancia de llevar una dieta variada y equilibrada y un estilo de vida saludable entre otros. (68)

Un alimento se convierte en funcional cuando en ese alimento hemos:

- Añadido un componente que da beneficio
- Concentrado un componente que da beneficio
- Sustituir un componente por otro
- Eliminar un componente que es perjudicial
- Modificar la biodisponibilidad de un componente.

Los tres grandes grupos de alimentos funcionales son:

Los alimentos probióticos, caracterizados por que contiene los microorganismos vivos. Como por ejemplo el yogur y lácteos fermentados. Es importante que los microorganismos lleguen vivos al aparato digestivo. Las funciones más importantes atribuidas a los alimentos probióticos son: la modificación del pH intestinal, producción de sustancias antimicrobianas, competencia de microorganismos patógenos, lugar de unión a nutrientes importantes para el desarrollo y otros (67).

Los prebióticos son los que contiene el sustrato, la sustancia no digerible que va a formar parte del alimento, estimulando el crecimiento o la actividad de las bacterias intestinales. El ejemplo más importante en nutrición es la fibra (67). Y por último, existen los alimentos funcionales de tipo simbiótico, es decir, la asociación entre un probiótico y un prebiótico, actuando en sinergia (67).