



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA**

**Curso académico 2019-2020**

**Trabajo Fin de Grado**

**INHIBIDOR DE ALFA-AMILASA DE LA  
JUDÍA COMÚN (*PHASEOLUS VULGARIS*)**

**Autora: Rocío Rábano García**

**Tutor: Prof. Tomás Girbés Juan**

Julio, 2020

## Resumen

El presente estudio evalúa la evidencia de la efectividad del inhibidor de la  $\alpha$ -amilasa extraído de la judía común (*Phaseolus vulgaris*) por su potencial uso como tratamiento de la obesidad y diabetes. Examina, además, sus propiedades estructurales y los factores que afectan a su actividad, y los efectos adversos derivados de su utilización. Su estructura y sus propiedades fisicoquímicas facilitan la inhibición de la enzima  $\alpha$ -amilasa, lo cual dificulta la conversión de hidratos de carbono complejos a azúcares simples, y contribuye a una menor absorción de energía y una disminución de la glucemia postprandial. También es considerado como posible ingrediente en los alimentos para aumentar la tolerancia a los hidratos de carbono en personas diabéticas, así como poder reducir la obesidad. La evidencia es insuficiente para establecer una relación causal entre el consumo de este componente de la judía común y un efecto fisiológico beneficioso, ni para asegurar la seguridad de su uso en humanos.

**Palabras clave:** inhibidor de alfa-amilasa; judía común (*Phaseolus vulgaris*); faseolamina; bloqueador de carbohidratos; pérdida peso; diabetes; toxicidad.

## Abstract

The present study assesses the evidence of the effectiveness of the alpha-amylase inhibitor extracted from the common bean (*Phaseolus vulgaris*) for its potential use as a treatment for obesity and diabetes. It also examines its structural properties and the factors that affect its activity, and the adverse effects derived from its use. Its structure and its physicochemical properties facilitate the inhibition of the enzyme alpha-amylase, hindering the conversion of complex carbohydrates to simple sugars, and contributing to less energy absorption and a decrease in postprandial glycaemia. It is also considered as a possible ingredient in food to increase tolerance to carbohydrates in diabetics, as well as to reduce obesity. The evidence is insufficient to establish a cause and effect relationship between the consumption of this component of the common bean and a beneficial physiological effect, or to ensure the safety of its use in humans.

**Key words:** alpha-amylase inhibitor; common bean (*Phaseolus vulgaris*); phaseolamin; carbohydrate blocker; weight loss; diabetes; toxicity.

# ÍNDICE

1. Introducción.....	1
1.1. Judía común ( <i>Phaseolus vulgaris</i> L.) .....	1
Composición: nutrientes y antinutrientes .....	1
1.2. Antecedentes relevantes sobre el inhibidor de $\alpha$ -amilasa de <i>P. vulgaris</i> .....	2
2. Justificación del trabajo .....	3
3. Objetivos .....	4
4. Metodología.....	4
5. Resultados.....	6
5.1. Estructura de inhibidor de la $\alpha$ -amilasa en <i>P. vulgaris</i> .....	6
5.2. Factores que afectan a su actividad.....	7
5.3. Mecanismo de acción .....	8
5.4. Efectos sobre la salud en humanos.....	10
Efecto sobre el control del peso .....	10
Efecto anorexigénico.....	12
Efecto sobre la diabetes .....	13
Otros efectos sobre la salud .....	14
5.5. Seguridad y toxicidad.....	15
5.6. Productos alimenticios con extracto de <i>P. vulgaris</i> .....	16
5.7. Información ofrecida en la red sin base científica .....	17
6. Discusión .....	19
7. Conclusiones.....	22
8. Referencias .....	24

## 1. Introducción

---

### 1.1. Judía común (*Phaseolus vulgaris* L.)

La judía común o judía blanca (*Phaseolus vulgaris* L.) es una de las legumbres de grano más importantes para el consumo humano directo en el mundo. Se cultiva por sus hojas verdes, sus vainas verdes y sus semillas frescas y/o secas, siendo estas últimas la parte económica final de este producto.

Es originaria de Sudamérica aunque, gracias a su adaptabilidad a diferentes entornos de cultivo, se produce en regiones muy diversas en todo el mundo. La producción de judía blanca seca a nivel mundial en 2018 fue de aproximadamente 30 millones de toneladas, según datos recogidos por la Food of Agriculture Organization (FAO) [1].

### Composición: nutrientes y antinutrientes

#### Contenido nutritivo

Las judías blancas contienen una alta proporción de proteínas en su composición, aproximadamente 20-25%; es considerado único entre los alimentos ricos en proteínas por su alto contenido en hidratos de carbono y bajo contenido en grasas, la mayoría de las cuales es insaturada. Son una buena fuente de fibra soluble y almidón resistente, lo cual hace que este alimento presente un bajo índice glucémico.

Además, también son una fuente considerable de minerales, como calcio, hierro, fósforo, magnesio y zinc, y de vitaminas, como tiamina, niacina y ácido fólico [2, 3].

#### Contenido no nutritivo

En las últimas décadas, las judías blancas han sido consideradas como un nutraceutico, ya que contienen numerosos compuestos bioactivos, tales como polifenoles (taninos, ácidos fenólicos y flavonoides), almidón resistente, oligosacáridos y péptidos bioactivos. También contienen compuestos tradicionalmente clasificados como antinutrientes por interferir en la digestión y aprovechamiento de los nutrientes de las judías. Entre estos, cabe destacar los inhibidores de proteasas, lectinas, inhibidores de amilasas, arcelinas, fitatos y oxalatos [2, 3].

Afortunadamente, las técnicas culinarias habituales utilizadas con las judías blancas eliminan o disminuyen el contenido de los factores antinutricionales mencionados. Este producto puede consumirse ya sea en forma de vainas verdes o retirando las semillas de la vaina y secándolas.

Las semillas de las judías deben remojarse y cocinarse para su consumo. Se ha informado que la técnica de remojo y la eliminación del agua de remojo antes del cocinado tiene algunas ventajas: reduce algunos factores antinutricionales (como fitatos, ácido fítico, taninos y compuestos fenólicos) y el contenido de oligosacáridos que causan flatulencia, y aumenta la biodisponibilidad de nutrientes [4]. La cocción es obligatoria por la presencia de sustancias tóxicas, además permite la inactivación de compuestos antinutricionales lábiles al calor, como los inhibidores de tripsina y de amilasa y las lectinas, permitiendo la digestión y asimilación de las proteínas y el almidón [2]. Otros componentes antinutricionales son termoestables, pero se reduce su concentración por disolución en agua [4].

Es importante señalar, que los efectos de estos componentes antinutricionales individuales estudiados de forma aislada no predice el efecto cuando se consumen en una mezcla, como ocurre normalmente en la dieta. Además, en los últimos 30 años, la comunidad científica ha reconocido que algunos antinutrientes en realidad pueden impartir beneficios para la salud [3]. Uno de los factores no nutritivos más estudiados recientemente es el inhibidor de  $\alpha$ -amilasa.

## 1.2. Antecedentes relevantes sobre el inhibidor de $\alpha$ -amilasa de *P. vulgaris*

El inhibidor de la  $\alpha$ -amilasa ( $\alpha$ AI), presente en las semillas de la judía común, es uno de sus factores bioactivos no nutritivos, de naturaleza proteica, y fue descubierto por Bowman en 1945 [5]. Este inhibidor obstaculiza la actividad de algunas  $\alpha$ -amilasas de mamíferos e insectos, pero no afecta a las amilasas endógenas de la planta, por lo que se le atribuye una función insecticida [6].

En 1975, Marsall y Lauda realizaron la primera investigación *in vitro* y describieron la purificación y caracterización de este inhibidor no competitivo de  $\alpha$ -amilasa pancreática, al que denominaron "Phaseolamin", redescubriéndose la actividad anti-amilasa de las judías 30 años después de los trabajos de Bowman. Con base a esta investigación inicial, se comercializaron una serie de productos en Estados Unidos, conocidos como "bloqueadores de almidón", que contenían un extracto de inhibidor de  $\alpha$ -amilasa de la judía blanca. Estos suplementos se usaban como tratamiento en el control de peso, al interferir en la digestión de los hidratos de carbono (HCO) complejos, reduciendo su absorción a nivel intestinal y, por tanto, la energía aportada a través de estos nutrientes. Sin embargo, los primeros estudios clínicos fueron decepcionantes y no pudieron demostrar que este producto redujera la digestión de los HCO en humanos, lo cual llevó a la Food and Drug Administration (FDA) a suspender las ventas en 1982 [7, 8].

Posteriormente, en 1985, Layer y cols examinaron los motivos por los cuales las preparaciones comerciales de inhibidor de  $\alpha$ -amilasa fueron ineficaces *in vivo* a pesar de los resultados positivos *in vitro*, concluyendo que estas preparaciones comerciales tenían una baja concentración del  $\alpha$ AI y, por tanto, una actividad anti-amilasa insuficiente. Sin embargo, un inhibidor parcialmente purificado con mayor actividad específica es estable en las secreciones gastrointestinales humanas, ralentiza la digestión dietética de almidón *in vitro*, inactiva rápidamente la amilasa en la luz intestinal humana en más del 95% y, a dosis orales aceptables, puede disminuir la digestión intraluminal de almidón en humanos [8].

Estos hallazgos, junto con los progresos sucesivos en los métodos de extracción tales como extracción con dióxido de carbono supercrítico, fraccionamiento y tratamiento térmico, han permitido la producción de extractos de judía común con una actividad inhibidora más alta y más efectiva sobre el metabolismo de los HCO, y los estudios posteriores comenzaron a ser más prometedores respecto al posible uso para ayudar a controlar la diabetes mellitus y la obesidad en humanos [6].

## 2. Justificación del trabajo

---

El tema de este estudio se ha elegido por la popularidad que ha adquirido el inhibidor de  $\alpha$ -amilasa extraído de *Phaseolus vulgaris*, también conocido como faseolina, convirtiéndose en el foco de muchos experimentos con animales y con humanos, tratando de ofrecer una prometedora terapia para contrarrestar la epidemia de la obesidad y la diabetes y sus complicaciones.

A pesar del creciente número de investigaciones sobre los beneficios alegados del uso de las preparaciones con un extracto acuoso de *P. vulgaris*, existe controversia respecto al efecto que estos inhibidores de  $\alpha$ -amilasa tienen desde el punto de vista nutricional.

No obstante, en la actualidad, este compuesto está presente en numerosos suplementos dietéticos comercializados como ayudas contra la obesidad y la diabetes en humanos bajo diferentes marcas, entre las más conocidas están Phase 2™, Glucosanol™, Glycolite™, PhaseLite™, Starchlite™, Fabenol® Max, [9,10]. Además, su consumo puede verse favorecido por la información sobre sus supuestos beneficios disponible en numerosas webs, en ocasiones no respaldada con la evidencia científica.

Es importante transmitir a la población información fiable en todo lo referente a la salud. Por ello, con este estudio se pretende caracterizar las propiedades nutraceuticas del inhibidor de  $\alpha$ -amilasa de *P. vulgaris*.

### 3. Objetivos

---

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la evidencia, a favor o en contra, de los efectos sobre la salud del inhibidor de  $\alpha$ -amilasa presente en la judía blanca (*Phaseolus vulgaris*).

Los objetivos secundarios fueron:

- Caracterizar las propiedades estructurales del  $\alpha$ AI de la judía blanca y los factores que afectan a su actividad.
- Evaluar los efectos adversos de la utilización de  $\alpha$ AI.
- Valorar el posible uso del  $\alpha$ AI como ingrediente en ciertos alimentos.
- Analizar la información ofrecida en la red sin base científica sobre este componente de la judía blanca.

### 4. Metodología

---

Para la elaboración de este estudio se realizó una revisión bibliográfica durante el periodo comprendido entre septiembre de 2019 y abril de 2020, consultando principalmente la base de datos PubMed. Las estrategias de búsqueda y el número de publicaciones encontradas en esta base de datos se muestran en la Tabla 1.

También se ha consultado la base de datos Cochrane con el fin de ampliar la información, utilizando los mismos términos recogidos en la Tabla 1.

Con la finalidad de evaluar la eficacia de los principales efectos sobre la salud otorgados al inhibidor de  $\alpha$ -amilasa de *P. vulgaris* se tuvieron en cuenta sólo los ensayos clínicos llevados a cabo en humanos. A la hora de seleccionar los estudios encontrados, se han establecido criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
  - Artículos en inglés y español.
  - Artículos relacionados con el inhibidor de  $\alpha$ -amilasa de *P. vulgaris*.
  - Artículos publicados en los últimos 20 años. Se estableció este periodo para obtener más información, ya que los estudios recientes al respecto son escasos.
  - Artículos con acceso gratuito al texto completo.

- Criterios de exclusión:
  - Artículos relacionados con el inhibidor de  $\alpha$ -amilasa presente en otros vegetales, como cereales.
  - Artículos con más de 20 años de antigüedad.
  - Artículos con acceso restringido o de pago.

**Tabla 1.** Resultados de la búsqueda de publicaciones sobre el inhibidor de  $\alpha$ -amilasa de *Phaseolus vulgaris* en la base de datos PubMed en inglés (última consulta el 30/04/2020).

TERM	TOTAL ARTICLES	TOTAL HUMAN ARTICLES	REVIEWS	CLINICAL TRIALS
"alpha amylase inhibitor"	468	108	11	7
"alpha amylase inhibitor" AND "Phaseolus vulgaris"	108	18	5	1
"alpha amylase inhibitor" AND "common bean"	54	3	0	0
"alpha amylase inhibitor" AND "carbohydrate blockers"	1	0	0	1
"Phaseolamin" AND "Phaseolus vulgaris"	9	4	0	0
"phase 2" AND "Phaseolus vulgaris"	5	3	1	2
"Phaseolus vulgaris" AND "toxicity"	233	29	3	1
"alpha amylase inhibitor" AND "toxicity"	8	1	0	0
"alpha amylase inhibitor" AND "Phaseolus vulgaris" AND "toxicity"	2	1	0	0

Para responder al cuarto objetivo secundario se ha realizado una búsqueda sencilla en *Google* utilizando los términos "faseolamina", "bloqueador de hidratos de carbono" y "productos adelgazantes". Se han revisado las publicaciones que aparecen en la primera página de búsqueda, ya que son las más consultadas por los consumidores interesados.



## 5. Resultados

---

### 5.1. Estructura de inhibidor de la $\alpha$ -amilasa en *P. vulgaris*

El inhibidor de  $\alpha$ -amilasa presente en la judía común se sintetiza como una preproteína, que se somete a glucosilación en los residuos de Asn y a un procesamiento proteolítico para convertirse en la forma activa: la primera escisión en el residuo Asn<sup>239</sup> elimina un péptido carboxilo terminal corto (propéptido), y la segunda escisión en Asn<sup>77</sup> forma dos cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ . La proteína funcional  $\alpha$ AI está compuesta por dos subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  unidas mediante un enlace no covalente [6].

Diferentes cultivares de *P. vulgaris* contienen formas ligeramente distintas de  $\alpha$ -AI que exhiben variación en su estructura primaria, sus cadenas de N-glucanos, así como cierta heterogeneidad en el procesamiento de la región C-terminal de la subunidad  $\beta$ . Todos conservan su actividad inhibitoria de las  $\alpha$ -amilasas [6].

Existen tres isoformas del inhibidor de la  $\alpha$ -amilasa ( $\alpha$ AI-1,  $\alpha$ AI-2 y  $\alpha$ AI-L) en la judía común, siendo la isoforma  $\alpha$ AI-1 la más ampliamente distribuida en la planta, representando aproximadamente entre 9-11% del contenido total de proteína de la semilla, y la única con actividad antiamilasa en humanos [5].

Las diferencias en la actividad inhibitoria de las diferentes isoformas se deben a dos razones: por un lado, la presencia de bucles en la estructura de la  $\alpha$ AI-L, completamente ausentes en  $\alpha$ AI-1 y  $\alpha$ AI-2, impide la unión con el sitio activo de la enzima  $\alpha$ -amilasa de mamíferos; y, por otro lado, la diferencia entre las secuencias de aminoácidos entre  $\alpha$ AI-1 y  $\alpha$ AI-2 es responsable del menor efecto inhibitorio de  $\alpha$ AI-2 [5].

La eficacia de la inhibición, la especificidad, la ausencia de una acción perjudicial de unión a los hidratos de carbono asociada con la fitohemaglutina (PHA), y la acción del inhibidor de la  $\alpha$ -amilasa en relación con agentes similares como la acarbosa o las ciclodextrinas se basan en su estructura. Se ha informado que el  $\alpha$ AI-1 inhibe dos moléculas de  $\alpha$ -amilasa por molécula gracias a su naturaleza tetramérica, es decir, tiene una relación estequiométrica de 2:1, a diferencia de la relación 1:1 de la acarbosa o las ciclodextrinas [5].

## 5.2. Factores que afectan a su actividad

Debido a su naturaleza proteica, los inhibidores de  $\alpha$ -amilasa se inactivan bajo las condiciones que conducen a la desnaturalización irreversible de las proteínas.

Varias investigaciones han demostrado que los factores que afectan a la actividad inhibitoria de  $\alpha$ AI son el pH, la temperatura, el tiempo de incubación y la presencia de iones particulares [5]:

- **pH:** Se han indicado diferentes valores de pH óptimo para la acción del  $\alpha$ AI, que oscilan entre 4,5-5,5, en lugar de 6,9 que es el pH óptimo para la enzima  $\alpha$ -amilasa en mamíferos.

Los diferentes niveles de pH óptimo informados en diversos estudios probablemente se debieron a las diferentes temperaturas de incubación utilizadas. También se ha observado que, para una actividad máxima, el inhibidor requiere preincubación a pH 4.

- **Temperatura:** Respecto a la temperatura, existe más uniformidad y varios estudios coinciden en que el inhibidor no muestra actividad a 0°C y se inactiva por completo a 100°C por ebullición durante 10 min. Por el contrario, se observó una actividad inhibitoria máxima entre 22-37°C con pocos cambios dentro de este intervalo.

Algunos autores detectaron un aumento de 10 veces en la actividad dentro del intervalo de máxima actividad debido a la diferencia en el pH de incubación, por tanto el efecto de la temperatura depende del pH, siendo menor al pH óptimo del inhibidor (pH 4,5-5,5) y mayor al pH óptimo de la enzima  $\alpha$ -amilasa (pH 6,9).

- **Tiempo de incubación:** En cuanto al efecto del tiempo de incubación sobre la actividad inhibitoria, existe discrepancia entre varios investigadores y los periodos de incubación informados son muy diferentes. Se sugirió que estas diferencias eran el resultado de las diferentes condiciones de pH utilizadas en los experimentos, obteniéndose un periodo de incubación ideal de 40 min y 120 min a pH de 6,9, y 10 min a pH 4,5.

Los tiempos de incubación más largos a pH 6,9 implican que requeriría tomar el inhibidor antes o al menos con las comidas para lograr una actividad inhibitoria sustancial *in vivo*.

- **Presencia de iones:** Se han informado de un aumento de la actividad del inhibidor en presencia de los siguientes iones, en orden decreciente: nitrato > cloruro > bromuro > yoduro > tiocianato. También se ha observado que los iones de calcio incrementan la tasa de unión inicial del inhibidor con la enzima. Mientras que los iones K, Mg, sulfato y Na no tuvieron ningún efecto sobre la actividad inhibidora de la amilasa ni sobre la tasa de unión inhibidor-enzima.

### 5.3. Mecanismo de acción

Para comprender el mecanismo de acción del inhibidor de  $\alpha$ -amilasa, primero se va a describir brevemente el proceso de la digestión de los hidratos de carbono y la estructura de la enzima  $\alpha$ -amilasa.

Los hidratos de carbono complejos deben descomponerse en monosacáridos para ser absorbidos. En este proceso están involucradas varias enzimas:  $\alpha$ -amilasas, presentes en la saliva y en los jugos pancreáticos, las cuales hidrolizan los HCO complejos en oligosacáridos; y varias enzimas localizadas en el borde en cepillo del intestino delgado, que convierten los oligosacáridos en monosacáridos, los cuales pueden atravesar la pared intestinal y pasar al torrente sanguíneo. Los monosacáridos que no son utilizados inmediatamente como fuente de energía, se almacenan como glucógeno en el hígado y músculo, o como triglicéridos en el tejido adiposo, hígado y plasma [11].

La  $\alpha$ -amilasa es responsable de la mayor parte de la hidrólisis que sufren los HCO. Esta enzima contiene tres dominios: el dominio del núcleo catalítico (dominio A), constituido por una estructura de ocho barriles  $\alpha/\beta$  encadenados que contienen el sitio activo; el dominio de unión al calcio (dominio B) insertado entre la tercera cadena  $\beta$  y la tercera hélice  $\alpha$ ; y el dominio carboxiterminal (dominio C), que forma una unidad globular distinta con un patrón repetitivo [12].

Los cambios conformacionales que sufre el  $\alpha$ AI-1 durante su biosíntesis permiten que éste interactúe directamente con el sitio activo de la  $\alpha$ -amilasa. Dos asas de horquilla enfrentadas que emergen del pliegue de la lámina  $\beta$  del inhibidor se encuentran en la depresión del sitio activo de la enzima (dominio A), como se observa en la Figura 1, formando una extensa red de puentes de hidrógeno y enlaces hidrófobos con residuos del sitio activo de la enzima. También se forman interacciones proteína-proteína que involucran áreas más alejadas del centro catalítico. La formación de esta red da lugar a cambios conformacionales en los dominios A y B y en áreas cercanas al sitio activo de la enzima [5, 12].



**Fig.1.** Diagrama que muestra la interacción entre el  $\alpha$ -AI1 y la enzima  $\alpha$ -amilasa. (\*) Representa las dos asas de horquilla que anclan  $\alpha$ -AI1 en el sitio activo de  $\alpha$ -amilasa. Adaptado de <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2003.11.001>.

En resumen, el  $\alpha$ AI-1 es capaz de prevenir la digestión del almidón al bloquear el sitio activo de la  $\alpha$ -amilasa.

Varios investigadores han demostrado una disminución de la actividad de la  $\alpha$ -amilasa intraluminal *in vivo*, en todas las partes del tracto gastrointestinal, reduciendo así la tasa de absorción de glucosa. Se ha observado una actividad marginal de la amilasa del tracto gastrointestinal medio y proximal pocas horas después de tomar comidas que contienen el inhibidor, y una abolición completa de la actividad después de 4 h de la ingesta. Esta inhibición provoca malabsorción del almidón y su paso a partes distales del íleon. En respuesta a la presencia de exceso de almidón en el duodeno y en las partes distales del íleon, se produce una reducción de la tasa de vaciado gástrico después de las primeras 2 horas postprandiales [5].

Esta reducción en la actividad de las amilasas es la teoría central de los efectos antiobesidad e hipoglucemiante otorgados a este inhibidor.

## 5.4. Efectos sobre la salud en humanos

### Efecto sobre el control del peso

La obesidad es un peligro importante para la salud, con un mayor riesgo de padecer enfermedades no transmisibles, entre las que cabe destacar: enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, trastornos musculoesqueléticos, y ciertos tipos de cáncer (endometrio, mama, colon). La prevalencia mundial de obesidad se ha casi triplicado entre 1975 y 2016, según informa la Organización Mundial de la Salud (OMS), y cada año mueren, como mínimo, 2,8 millones de personas en todo el mundo a causa de esta enfermedad [13].

Afortunadamente, la obesidad es tratable y hay una fuerte evidencia de que una modesta pérdida de peso voluntaria (5% del peso corporal) reduce significativamente el riesgo de padecer ciertas enfermedades, especialmente diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatías [14].

Varias investigaciones en humanos con la incorporación de un inhibidor de  $\alpha$ -amilasa de *P. vulgaris* en la dieta demostraron un efecto antiobesidad. Éste deriva de la movilización de las reservas de grasa corporal debido a la restricción de energía como resultado de la acción inhibitoria de la  $\alpha$ -amilasa [5].

Udani y cols informaron una reducción del peso corporal y del nivel de triglicéridos en aquellos sujetos suplementados con el producto comercial Phase 2<sup>TM</sup>, en una dosis diaria de 3000 mg, durante 8 semanas. La Phase 2<sup>TM</sup> es un producto estandarizado derivado de *P. vulgaris* con un contenido mínimo de 3000 AAIU (unidades inhibitoras de  $\alpha$ -amilasa). Las diferencias con el grupo placebo no fueron estadísticamente significativas debido al pequeño tamaño muestral (14 grupo activo y 13 grupo placebo). Tampoco lograron una reducción significativa en el porcentaje de grasa corporal, circunferencias de la cintura y cadera, colesterol total y control del apetito [14].

En un segundo estudio realizado por estos investigadores, con Phase 2<sup>TM</sup> en una dosis diaria de 2000 mg durante 4 semanas, tampoco se obtuvieron resultados significativos para los mismos parámetros medidos. En cambio, se observó una diferencia significativa cuando se estratificaron los sujetos por ingesta total de HCO, demostrando una mayor efectividad del  $\alpha$ -AI cuando se ingiere una alta cantidad de HCO [15].

A diferencia de estos, Celleno y cols, en un estudio con menor duración (30 días) y menor dosis de Phase 2<sup>TM</sup> (445 mg), indicaron una diferencia altamente significativa en la reducción de peso corporal, porcentaje de masa grasa y grosor del tejido adiposo, y

circunferencias de la cintura y cadera. Además, demostraron que la reducción de peso en el grupo activo se debió principalmente a la pérdida de masa grasa, siendo baja la pérdida de masa libre de grasa. Durante la intervención, los sujetos (30 grupo activo y 29 grupo placebo) siguieron una dieta normocalórica con buena adherencia. La diferencia respecto a los estudios de Udani y cols, es la presencia de un periodo de preinclusión para seleccionar sujetos con una buena adherencia al protocolo de estudio, a pesar de ser menos representativos de la población general [11].

A pesar de los hallazgos contradictorios de Udani y cols y Celleno y cols, en ambos estudios se observa que el inhibidor de  $\alpha$ -amilasa es más efectivo combinado con una dieta rica en HCO. Dos motivos pueden explicar esto: en primer lugar, la disminución de la absorción de HCO en el intestino delgado conlleva la fermentación de los mismos en el intestino grueso, ejerciendo un efecto similar al almidón resistente, el cual aporta aproximadamente el 50-80% de la energía obtenida a partir de la glucosa. En consecuencia, los HCO podrían tener una densidad calórica relativamente baja en comparación con los otros macronutrientes en estas circunstancias, además la mayor ingesta de HCO desplaza la ingesta de otros macronutrientes, por lo que la energía total absorbida sería menor que tomando una dieta con bajo contenido en HCO. En segundo lugar, el aumento del almidón fermentable secundario a la mayor ingesta de HCO promueve la oxidación de los lípidos [7, 11].

Birketvedt y cols, llevaron a cabo un estudio de mayor tiempo de intervención (3 meses) y con una fase de seguimiento (9 meses) para observar los efectos a largo plazo, en 52 sujetos con sobrepeso y obesidad (25 grupo activo y 27 grupo placebo). Concluyeron que la suplementación con un extracto de *P. vulgaris* (450 mg), sin cambios en el estilo de vida, promueve una reducción significativa del peso corporal, IMC, % de masa grasa, circunferencia de cintura e índice cintura/cadera, presión arterial, y una mejora del perfil lipídico a largo plazo [16, 17].

En un estudio con un tamaño muestral mayor (101 sujetos obesos), Wu y cols indicaron una reducción significativa del peso corporal y de la circunferencia de la cintura en los 51 sujetos que tomaron un suplemento de Phase 2™ durante 60 días, pero no hubo reducción en la circunferencia de la cadera. No informa si la pérdida de peso es debida mayoritariamente a una pérdida de masa grasa [18].

Grube y cols llevaron a cabo un estudio con dos fases: fase de pérdida de peso durante 12 semanas, y una fase de mantenimiento de peso durante 24 semanas. Durante la fase de pérdida de peso, 123 sujetos con sobrepeso y obesidad se sometieron a un plan dietético hipocalórico (tanto el grupo activo como el grupo placebo); la suplementación oral con extracto de *P. vulgaris* en una dosis de 3000 mg por día a 62 sujetos favoreció una pérdida de peso significativamente mayor respecto al grupo placebo, así como una

reducción significativamente mayor de grasa corporal y circunferencia de cintura, lo cual indica que la pérdida de peso se debió principalmente a la pérdida de masa grasa. Durante la fase de mantenimiento, todos los sujetos recibieron el producto con extracto de *P. vulgaris* en la misma dosis y una dieta normocalórica; el 73,5% de los sujetos logró mantener su peso [19].

Recientemente, Wang y cols, indicaron que la suplementación oral con extracto de *P. vulgaris*, en la dosis de 2400 mg por día, en 56 sujetos obesos durante 35 días consecutivos, resultó en una reducción significativa en el peso corporal, la masa grasa, el grosor de la grasa subcutánea y las circunferencias de cintura/cadera en comparación con los 58 sujetos que recibieron placebo. Ambos grupos eran homogéneos en cuanto a peso y grasa corporal, y no modificaron sus hábitos alimentarios durante la intervención [20].

### Efecto anorexigénico

Se ha informado que los inhibidores de la  $\alpha$ -amilasa retrasan el vaciado gástrico, produciendo sensaciones de saciedad, lo que resulta en una ingesta reducida de alimentos. Se ha sugerido que este efecto podría ser la causa subyacente de la reducción de peso, pero el mecanismo del efecto anorexigénico del inhibidor de la amilasa no se comprende claramente [5, 21].

Spadafranca y cols estudiaron el efecto del  $\alpha$ -AI sobre el control del apetito en 12 sujetos sanos, mediante un estudio cruzado con un periodo de "washout" de 7 días. El efecto se evaluó mediante la medida de la concentración plasmática de grelina antes y después de ingerir una comida mixta junto con el inhibidor. La grelina es una hormona peptídica orexigénica secretada por el estómago que actúa como una señal de hambre, aumenta antes de la ingesta de alimentos y disminuye inmediatamente después de comer. La sensación de saciedad también se evaluó a través de una escala analógica visual. Los niveles plasmáticos de grelina disminuyeron inmediatamente después de la comida en ambos grupos, y permaneció suprimida en el grupo activo hasta 3 horas después, mientras que en el grupo placebo se recuperó la secreción de grelina 2 horas después de la comida. Por otro lado, la sensación de saciedad también se mantuvo durante más tiempo en el grupo suplementado.

Estos resultados podrían apoyar la hipótesis de que el  $\alpha$ AI-1 ralentiza el vaciado gástrico. No obstante, el extracto de *P. vulgaris* utilizado en este estudio contenía también fitohemaglutina, la cual tiene la capacidad de modular la secreción de algunas hormonas intestinales, estimula la liberación de colecistoquinina y otras hormonas

anorexigénicas. Por tanto, el efecto sobre la sensación de saciedad no se puede atribuir únicamente al inhibidor de  $\alpha$ -amilasa [22].

En varios estudios sobre la toxicidad del inhibidor Phase 2™, se observó que el efecto anorexigénico empezaba a sentirse después de 77 días de suplementación con este producto, por tanto es necesaria una exposición prolongada. Sin embargo, estos estudios se realizaron con ratas, se desconoce si el efecto es igual humanos [5].

### **Efecto sobre la diabetes**

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina, con el consiguiente aumento de la glucemia. Según la OMS, el número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, en correlación también con el aumento de la obesidad [23].

Dado que el extracto de *P. vulgaris* con  $\alpha$ AI tiene la capacidad de interferir en la hidrólisis de los HCO y reducir su absorción, se ha estudiado su efecto como hipoglucemiante en humanos.

Primeros estudios han informado que la administración intraluminal de  $\alpha$ AI-1 en humanos normoglucémicos produce cambios en los niveles de glucosa plasmática postprandiales: con supresión del aumento temprano de la glucemia postprandial en un 85% y de la caída tardía de la glucemia postprandial. Asimismo, se ha observado disminución marcada en la liberación de insulina postprandial, así como una reducción de los niveles plasmáticos de péptido C y de polipéptido inhibidor gástrico. Estos resultados también se han hallado en otros estudios con sujetos diabéticos [23, 24].

Otros estudios investigaron el efecto del  $\alpha$ AI-1 mediante el test de hidrógeno espirado para determinar la malabsorción de HCO, en sujetos sanos. Después de una comida estándar de espagueti, se produjo un aumento de 2 veces en la tasa de excreción de hidrógeno en comparación con el grupo control, lo que sugiere una disminución de la absorción y/o metabolismo de HCO [23].

Más recientemente, Vinson y cols llevaron a cabo dos estudios piloto para evaluar el efecto del suplemento Phase 2™ sobre la glucemia postprandial, ambos con el mismo diseño (estudio cruzado controlado con placebo con un periodo de “washout” de 7 días), pero diferente tamaño muestral y dosis: en el primero, 11 sujetos normoglucémicos tomaron una comida mixta con y sin 1500 mg Phase 2™; en el segundo fueron 7 sujetos normoglucémicos con una dosis de 750 mg Phase 2™. En ambos estudios, los



resultados mostraron que los niveles de glucosa en sangre en el grupo activo volvían al nivel basal antes que en el grupo placebo; sin embargo, encontraron diferencias en cuanto a la inhibición de la absorción de glucosa: el consumo de 1500 mg Phase 2™ produjo una inhibición del 66%, mientras que la dosis de 750 mg Phase 2™ inhibió solamente el 28% de la absorción de glucosa. Los autores concluyeron que existía una relación dosis-efecto lineal, ya que la dosis alta era aproximadamente dos veces más efectiva que la baja dosis. Sin embargo, la dosis baja de Phase 2™ no produjo ningún efecto significativo, tal vez debido al pequeño tamaño muestral [25].

Spadafranca y cols realizaron otro estudio cruzado con 12 sujetos sanos que tomaron una comida mixta con y sin extracto de *P. vulgaris* (100 mg), con un periodo de “washout” de 7 días. Demostraron que la suplementación con un extracto de *P. vulgaris* produce un incremento menor de la glucemia postprandial y, en consecuencia, una reducción de la estimulación de las células  $\beta$  pancreáticas, lo cual explica la disminución de la liberación de insulina y péptido C. Sin embargo, el área bajo la curva de la respuesta de la glucosa no difirió de forma significativa entre el grupo activo y el grupo placebo [22].

### Otros efectos sobre la salud

Se ha sugerido que el inhibidor de  $\alpha$ -amilasa podría tener otros efectos sobre la salud en humanos, aunque no se han estudiado tan ampliamente como el efecto contra la obesidad y la diabetes.

### Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) se ha descrito como un grupo de trastornos bioquímicos y metabólicos coexistentes e interconectados, entre los que se destacan el metabolismo alterado de la glucosa, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la hipertensión, la obesidad abdominal, la esteatosis hepática y la hipercolesterolemia [26].

Dada la acción del  $\alpha$ AI-1 sobre el metabolismo de los HCO, podría considerarse como ayuda para mejorar el síndrome metabólico, pero no se han encontrado estudios en humanos al respecto.

Micheli y cols han evaluado el efecto de un extracto de *P. vulgaris* (Beanblock®; 500 mg/kg) frente a dos fármacos de referencia (metformina y atorvastatina) durante 8 semanas en ratones previa inducción del SM. El extracto de *P. vulgaris* superó los efectos beneficiosos de los tratamientos de referencia en todas las características del SM, con una reducción en los niveles plasmáticos de glucosa, triglicéridos y colesterol

total. También se observó un efecto protector del  $\alpha$ AI en la esteatosis hepática, en el daño vascular y en el estrés oxidativo [26].

### **Cáncer colorrectal**

Varios estudios han demostrado que el almidón resistente tiene un efecto prebiótico, beneficioso para la salud intestinal, y parece que este efecto es debido en gran parte a la formación de ácidos grasos de cadena corta (principalmente acetato, butirato y propionato) por la fermentación microbiana. Se ha probado que el butirato, en particular, desempeña un papel en el mantenimiento normal de los colonocitos y conduce a una menor incidencia de cáncer de colon [5, 27].

Como ya se ha mencionado, el inhibidor de la  $\alpha$ -amilasa provoca que gran parte de los HCO pasen al intestino grueso sin digerir, ejerciendo una acción similar al almidón resistente. Varios estudios han señalado un aumento de la actividad microbiana en el intestino grueso por el consumo de extractos de  $\alpha$ AI-1, aunque no hay informes de su efecto sobre la producción de butirato [5].

### **5.5. Seguridad y toxicidad**

En los ensayos clínicos en humanos incluidos en este informe no se han documentado efectos adversos significativos tras la ingesta de un extracto de *P. vulgaris* con distintas dosis, hasta un máximo de 3000 mg por día.

Una evaluación preliminar sobre el perfil de toxicidad aguda y subcrónica se llevó a cabo con ratas Wistar. Se calculó la dosis de Phase 2<sup>TM</sup> a partir de la dosis “efectiva” en humanos (25 mg/kg peso corporal), y se suministró una dosis 2, 4 y 20 veces superior a la dosis efectiva durante 14 días para el estudio de la toxicidad aguda. Para evaluar la toxicidad subcrónica se suministró una dosis 2 y 5 veces superior a la dosis efectiva a otro grupo de ratas durante 90 días. En este estudio, Harikumar y cols demostraron que este producto no es tóxico para los animales en dosis de 5 g/kg peso corporal administrado de forma aguda y 1 g/kg de peso corporal administrado de forma subcrónica. Tampoco se observó deterioro en la función hepática ni renal durante el estudio [28].

Chokshi evaluó la toxicidad oral aguda y subaguda de un suplemento dietético comercializado como Blockal, que contiene un 55,6% de Phase 2<sup>TM</sup> (con un contenido de 3000 AAU), en ratas. No se evidenció toxicidad después de la administración de hasta 1668 mg/kg peso corporal/día de Phase 2<sup>TM</sup> durante 14 días. Tampoco se observaron efectos adversos después de la ingesta de 1112 mg/kg peso/día de Phase 2<sup>TM</sup> durante 4 semanas [29].

Un año después, Chokshi demostró que una dosis de hasta 2500 mg/kg peso corporal/día de Phase 2<sup>TM</sup> durante 28 días no es tóxica en ratas; no hubo mortalidad ni signos clínicos adversos, alteraciones graves, ni patología clínica o alteraciones histopatológicas que se consideraran atribuibles a la administración de la sustancia. Esta dosis se halló con un factor de seguridad de 30 veces, por lo que se propuso como límite superior una ingesta de 6 g/día de Phase 2<sup>TM</sup> en una persona de 70 kg [30].

En un estudio reciente, se evaluó la toxicidad oral subcrónica de un extracto de *P. vulgaris* en ratas durante 90 días. Se determinó una dosis de 4 g/ kg peso corporal/ día no resultó tóxica, tampoco se informaron efectos adversos. Esta dosis se halló con un factor de seguridad de 100 veces; en humanos, la dosis segura puede determinarse en 40 mg / kg / día (es decir, 2,8 g / día para una persona de 70 kg) [31].

Por otra parte, hay que señalar que, además de los inhibidores de la  $\alpha$ -amilasa, se sabe que las judías crudas *P. vulgaris* contienen una variedad de sustancias antinutricionales y potencialmente tóxicas, que pueden estar presentes en el extracto acuoso utilizado como suplemento.

Se ha observado una reducción en la eficiencia alimenticia, aumento de peso alterado, cambios histopatológicos y muerte ocasional en ganado y animales de laboratorio después de ingerir judías crudas.

En humanos, el consumo de judías crudas o poco cocidas se ha asociado con trastornos gastrointestinales graves pero transitorios. Estos efectos se han atribuido en gran medida a las fitohemaglutininas (PHA), presentes mayoritariamente en judías de color, mientras que las judías blancas tienen cantidades insignificantes de estas lectinas. No obstante, el consumo de judías blancas crudas o poco cocidas no es habitual en humanos; puede consumirse en forma de harina de judía, utilizado principalmente en panificación, pero el horneado y la cocción reduce considerablemente el contenido de PHA. Además, el procesamiento del suplemento con extracto de *P. vulgaris* inactiva en gran medida el contenido de PHA y en ninguno de los estudios de toxicidad se observaron los efectos adversos típicos del consumo de judías blancas crudas [11, 29].

## 5.6. Productos alimenticios con extracto de *P. vulgaris*

Además de su uso y venta como suplemento dietético natural, se ha investigado la posible utilidad del inhibidor de  $\alpha$ -amilasa como ingrediente de algunos productos alimenticios ricos en hidratos de carbono, con el fin de reducir su índice glucémico.

Udani describió la incorporación de un extracto de judía blanca patentado (Phase 2<sup>TM</sup>; 3000 AAU) en seis productos horneados comerciales: pan de trigo, pan multicereal, pan

de centeno, pizza de queso, tarta de café y magdalena de arándano. Para la formulación de estos productos se tuvieron en cuenta varios factores:

- Utilizar una cantidad apropiada de extracto de *P. vulgaris* por tamaño de ración. Se consideró que 750 mg/ración tenía suficiente actividad inhibitoria de la  $\alpha$ -amilasa.
- Incorporar el extracto de *P. vulgaris* después de la fermentación de la masa para no alterar el rendimiento de la levadura. Si se agrega durante la fermentación de la masa, reduciría la disponibilidad HCO atacables y evitaría que la levadura actuara sobre estos para convertirlos en dióxido de carbono y alcohol.
- Lograr un producto final comparable con el producto ya existente en cuanto a apariencia, textura y sabor, sin cambios en la aceptabilidad por parte del consumidor. Así como tener una vida útil comparable.

Tras un análisis sensorial de los seis productos, comparando el original y el producto con extracto de *P. vulgaris*, los consumidores calificaron ambos de manera similar en cuanto a la textura, sabor y opinión general, lo que sugiere que ambos productos podrían ser intercambiables. Por tanto, Udani concluye que es posible incorporar con éxito un extracto de *P. vulgaris* en productos horneados sin afectar a la calidad del producto ni a la aceptación del consumidor. Sin embargo, no informa sobre el efecto sobre el índice glucémico de estos productos [32].

En un estudio posterior, Udani y cols demuestran una disminución estadísticamente significativa del índice glucémico del pan blanco utilizando una dosis de 3000 mg de Phase 2™ en forma de polvo. Sin embargo, el extracto de *P. vulgaris* no se incorporó como ingrediente del pan previo al horneado como en el estudio anterior, sino que se tomó de forma oral junto con los alimentos. Por otra parte, la reducción del índice glucémico no fue significativa para las dosis de 1500 mg y 2000 mg de Phase 2™ en polvo, lo que sugiere que un posible efecto dependiente de la dosis. Tampoco se obtuvo una reducción significativa mediante la formulación de cápsulas en ninguna de las dosis, posiblemente debido al tiempo requerido para la disolución de la cápsula [33].

### 5.7. Información ofrecida en la red sin base científica

Las páginas web encontradas en una búsqueda sencilla en *Google* con información acerca del extracto acuoso de *Phaseolus vulgaris* son numerosas. La mayoría se dedican a publicar consejos sobre la salud y bienestar, nutrición, ejercicio físico, seguridad alimentaria, etc.

Las páginas consultadas son las siguientes:

- Nutrición deportiva (Nutrisport)
- Nutrición, salud y deporte (HSN)
- Deporte (TotalActivity)
- Deporte (MyProtein)
- Alimentación (Eroski Consumer)
- Revista de salud (Men's Health)
- Revista salud (Vitónica)
- Parafarmacia (Promofarma)
- Herbolario (Salud Natural)
- Periódico (LaOpinión)

Estos medios utilizan titulares para atraer la atención del consumidor, que encuentra la solución a sus problemas a golpe de click. Algunos ejemplos:

- “Faseolamina: truco para perder peso”, *Men's Health*
- “Faseolamina para el control del peso”, *Nutrisport*
- “Faseolamina, bloqueador de carbohidratos”, *Vitónica*
- “¿Funcionan los bloqueadores de carbohidratos?”, *TotalActivity*

En general, estas publicaciones hacen hincapié en los efectos beneficiosos del inhibidor de  $\alpha$ -amilasa sobre la salud, especialmente como reductores de peso, indicando en algunos casos la cantidad de peso perdido gracias a este producto. Además, también definen qué es y su origen natural, explican de forma sencilla su mecanismo de acción en el organismo, e indican recomendaciones de uso, dónde comprar diferentes productos que contienen este inhibidor y su precio. En ninguna de las páginas consultadas se indican las fuentes a partir de las cuales se extrae esta información.

Para hacer más visual las alegaciones de su efecto sobre la salud, acompañan la información con imágenes como un vientre plano con una cinta métrica, un deportista, o una báscula.

Algunas de estas publicaciones añaden una recomendación final en la que aconsejan evitar el consumo abusivo de este producto:

- *Para Eroski Consumer, “Es más aconsejable, saludable y económico moderar la ingesta de carbohidratos antes que tomar ayudas externas como la faseolamina”.*
- *Vitónica afirma “Lo mejor, como siempre vamos a recomendar si se desea perder peso, es ponerse en manos de profesionales y seguir una dieta equilibrada”.*

Entre las diversas páginas que ofrecen rankings de los mejores productos adelgazantes en el mercado, no figuran productos con el extracto de *P. vulgaris*.

## 6. Discusión

---

El objetivo principal de este estudio era determinar la efectividad del inhibidor de  $\alpha$ -amilasa sobre la salud. Los ensayos clínicos revisados en este estudio sugieren que el extracto acuoso de *Phaseolus vulgaris* con el inhibidor de  $\alpha$ -amilasa podría constituir una prometedora terapia contra la obesidad y la diabetes y sus complicaciones. Las características y resultados principales de los ensayos clínicos incluidos en este estudio se resumen en la Tabla 2.

En cinco de los siete estudios revisados sobre el efecto contra la obesidad, con diferentes dosis de un extracto acuoso de *P. vulgaris* (desde 450 mg hasta 3000 mg), se ha demostrado una pérdida de peso significativa en comparación con el grupo placebo, debida principalmente a la pérdida de masa grasa, así como una disminución de los niveles plasmáticos de triglicéridos.

Resultados similares se hallaron en una revisión de ensayos clínicos con el extracto de *P. vulgaris* de la marca Phase 2<sup>TM</sup> llevada a cabo por Barrett y cols. Los autores concluyeron que este producto reduce la tasa de absorción de HCO y promueve la pérdida de peso con dosis de 500 a 3000 mg por día, ya sea en una dosis única o dosis divididas, tomadas simultáneamente con las comidas que contienen HCO [24].

De la misma manera, en un metaanálisis reciente sobre los efectos de  $\alpha$ -AI sobre el control de peso, Udani y cols. revelaron una pérdida de peso significativa en el grupo suplementado con Phase 2<sup>TM</sup> respecto al grupo placebo [34]. A diferencia de esto, en un metaanálisis anterior Onakpoya y cols. indicaron que no existía evidencia para determinar de manera concluyente los efectos de la suplementación con *P. vulgaris* sobre el peso corporal [35]. Los diferentes hallazgos de ambos metaanálisis pueden deberse a que el primero únicamente incluyó estudios realizados con Phase 2<sup>TM</sup>, mientras que el segundo incluyó todos los ensayos clínicos sobre el  $\alpha$ AI de *P. vulgaris*.

En cuanto al efecto de  $\alpha$ AI sobre la diabetes, los estudios revisados sugieren que la suplementación con extracto de *P. vulgaris* podría ser útil y beneficiosa en pacientes diabéticos e intolerantes a la glucosa, tanto con resistencia a la insulina como con defecto secretor de insulina, para modular su metabolismo de HCO postprandial y prevenir complicaciones de salud. Sin embargo, todos los estudios se han llevado a cabo en sujetos sanos, por lo que se desconoce el efecto real en pacientes diabéticos.

Por otra parte, se sugiere que el extracto de *P. vulgaris* puede tener un uso clínico en el tratamiento de síndrome metabólico, pero los estudios encontrados se han llevado a cabo con ratas; es necesario estudiarlo en humanos para poder confirmar su eficacia.

**Tabla 2.** Resumen de las características de los ensayos clínicos incluidos en el estudio.

Ensayo clínico (autor, fecha)	Diseño del estudio	Duración de la intervención	Tamaño muestral (n)	Dosis/ producto	Objetivo	Resultados principales
<b>UDANI, 2004</b>	EACP, DC	8 semanas	n = 27	3000 mg/día Phase 2	Pérdida peso	↓ peso corporal, ↓ triglicéridos (ambos NS)
<b>BIRKETVEDT, 2005</b>	EACP, DC	3 meses (+ 9 meses seguimiento)	n = 52	445 mg/día Phase 2	Pérdida peso	↓ peso corporal, ↓ % masa grasa, ↓ circunferencia cintura, ↓ ICC, ↓ triglicéridos (todos p<0.05)
<b>UDANI, 2007</b>	EACP, DC	4 semanas	n = 25	2000 mg/día Phase 2	Pérdida peso	↓ peso corporal, ↓ circunferencia cintura (ambos NS)
<b>CELLENO, 2007</b>	EACP, DC	30 días	n = 59	450 mg/día EPV	Pérdida peso	↓ peso corporal, ↓ masa grasa, ↓ circunferencias cintura y cadera (todos p<0.001)
<b>VINSON, 2009</b>	ECP, cruzado	Dos intervenciones únicas; washout 7 días	Estudio 1: n = 11 Estudio 2: n = 7	1500mg Phase2 750mg Phase 2	Control glucemia	↓ ABC glucosa en sangre postprandial Est.1 (p<0.05); Est.2 (NS)
<b>WU, 2010</b>	EACP, DC	60 días	n = 101	3000 mg/día Phase 2	Pérdida peso	↓ peso corporal, ↓ circunferencia cintura (ambos p<0.01)
<b>GRUBE, 2013</b>	EACP, DC	12 semanas (+ 24 semanas seguimiento)	n = 123	3000 mg/día EPV	Pérdida peso	↓ peso corporal, ↓ masa grasa, ↓ circunferencia cintura (todos p<0.001)
<b>SPADAFRANCA, 2013</b>	EACP, DC, cruzado	Dos intervenciones únicas; washout 7 días	n = 12	100 mg EPV	Control apetito Control glucemia	↓ nivel plasmático grelina ↓ ABC glucemia postprandial (NS)
<b>WANG, 2020</b>	EACP	35 días	n = 113	2400 mg/día EPV	Pérdida peso	↓ peso corporal, ↓ masa grasa, ↓ circunferencia cintura (todos p<0.01)

EACP: Ensayo aleatorizado, controlado con placebo; ECP: Ensayo controlado con placebo; DC: doble-ciego; EPV: Extracto de *Phaseolus vulgaris*; NSCP: no significativo comparado con placebo; ICC: índice cintura/cadera; ABC: área bajo la curva

A pesar de los prometedores resultados encontrados en este estudio, así como las conclusiones obtenidas en revisiones anteriores, no se puede considerar que exista evidencia suficientemente adecuada para determinar de forma concluyente los efectos sobre la salud de la suplementación con el inhibidor de  $\alpha$ -amilasa, ya que no se han encontrado suficientes estudios correctamente diseñados. La mayoría de los ensayos clínicos revisados son de corta duración y pequeño tamaño muestral, sin indicar el cálculo del mismo, por lo que no se pueden extrapolar los resultados a la población general. Además, la heterogeneidad en relación al tiempo de intervención, tamaño muestral y dosis utilizada dificulta sacar conclusiones firmes sobre este producto y limita la eficacia de este componente de la judía blanca sobre la salud.

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) se ha pronunciado en varias ocasiones en referencia al efecto como reductor del peso de este componente de la judía blanca, concluyendo que la evidencia es insuficiente para establecer una relación de causa y efecto entre el consumo del extracto acuoso de *Phaseolus vulgaris* y una disminución de peso. En consecuencia, no ha autorizado ninguna alegación que relacione este ingrediente con un efecto fisiológico beneficioso [9, 10, 36].

Por otro lado, en este estudio se pretendía evaluar la seguridad del consumo del extracto de *P. vulgaris* en humanos; una dosis de hasta 3000 mg de este producto parece segura ya que no se han documentado efectos adversos en los ensayos clínicos revisados. No obstante, la información relevante sobre la toxicidad del extracto de *P. vulgaris* es escasa. Hasta la fecha, sólo se han realizado unos pocos estudios para evaluar su toxicidad en ratas, y los efectos adversos dejan de monitorearse una vez finalizado el estudio; por tanto, se desconoce la aparición de efectos adversos tras dejar su consumo.

A pesar de que faltan datos sobre la dosificación óptima del inhibidor de  $\alpha$ -amilasa, y de su efectividad y seguridad a largo plazo, son numerosas las páginas web que afirman que este inhibidor es beneficioso para la salud, basándose en su mecanismo de acción pero sin contrastar la información con la evidencia científica. Estas afirmaciones pueden inducir la idea equivocada de que, al tomar este producto, no importa el resto de la dieta y se puede abusar de ciertos alimentos. Es decir, contradicen la educación alimentaria básica para alimentarse correctamente y de forma saludable.

Aunque estas páginas no indiquen las fuentes de su información pueden parecer fiables para los consumidores, puesto que se dedican a ofrecer consejos sobre salud y nutrición. Si bien es cierto que en algunas publicaciones recomiendan la atención de un profesional antes de recurrir a productos adelgazantes, es probable que un consumidor vulnerable, con deseo de perder peso, únicamente se centre en el mensaje prometedor de esta ayuda para adelgazar.



Este estudio tiene algunas limitaciones. Únicamente se han consultado fuentes electrónicas y sólo se han revisado aquellos ensayos de libre acceso, por lo que es posible que haya otros ensayos relacionados con el efecto del inhibidor de  $\alpha$ -amilasa sobre la salud o relacionados la seguridad de su uso que no se han podido analizar. Además, hay que tener en cuenta el sesgo de publicación, ya que se tiende a publicar solamente aquellos ensayos con resultados positivos, especialmente si han sido financiados por la industria privada, la misma que comercializa dicho producto evaluado, como es el caso de la mayoría de los ensayos encontrados de forma gratuita.

## 7. Conclusiones

---

1. La eficacia del inhibidor de la  $\alpha$ -amilasa y su especificidad se basan en su estructura. Gracias a su naturaleza tetramérica puede inhibir dos moléculas de  $\alpha$ -amilasa por cada molécula. Es estable al pH gástrico y duodenal, manteniendo su capacidad inhibitoria en su paso por el tubo digestivo.
2. Este componente de la judía blanca está suficientemente caracterizado en relación al efecto alegado sobre el organismo: inhibir la enzima  $\alpha$ -amilasa y dificultar la conversión de hidratos de carbono complejos a azúcares simples, lo que resulta en una menor absorción de energía, contribuyendo a la pérdida de peso, como se ha demostrado en varios ensayos clínicos, a la vez que disminuye la glucemia postprandial.
3. La justificación del mecanismo de acción del inhibidor de  $\alpha$ -amilasa parece sencilla, y según la investigación desarrollada parece tener potencial como terapia frente a la obesidad y la diabetes; sin embargo, sigue siendo difícil de probar esta hipótesis, ya que los resultados concluyentes sobre estos efectos son limitados y difíciles de interpretar. Se necesitan estudios futuros diseñados con un tamaño muestral más grande y mayor duración para ampliar y confirmar los resultados disponibles actualmente en la literatura. También se necesita verificar su potencial en la prevención del cáncer colorrectal y como terapia del síndrome metabólico en humanos.
4. Los estudios sobre la toxicidad del inhibidor de  $\alpha$ -amilasa son escasos, por lo que no se puede descartar la posibilidad de efectos adversos de este compuesto consumido a largo plazo en humanos. Dado el atractivo del  $\alpha$ AI como suplemento dietético y su posible uso beneficioso, es necesario realizar una evaluación toxicológica exhaustiva para demostrar la seguridad de dicho producto para su posible utilidad en alimentos para el consumo humano, así

como establecer tiempos de vigilancia en los ensayos una vez finalizada la intervención.

5. Después del estudio y atendiendo a los resultados, no parece prudente aconsejar a la población el uso de suplementos con faseolamina, principalmente por la ausencia de datos suficientes para demostrar su efectividad y seguridad a largo plazo en humanos. Es imprescindible, además, un riguroso control de las publicaciones en la red sin base científica, sobre todo teniendo en cuenta la facilidad con la que cualquier usuario tiene acceso a esta información.

## 8. Referencias

---

1. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. FAOSTAT, 2018. Consultado última vez: 11/04/2020. <http://faostat.fao.org>
2. Broughton, W.J.; Hernández, G.; Blair, M.; Beebe, S.; Gepts, P.; Vanderleyden, J. Beans (*Phaseolus* spp.) – model food legumes. *Plant Soil*. 2003; 252:55-128. DOI: 10.1023/A:1024146710611
3. Messina, V. Nutritional and health benefits of dried beans. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100 (suppl):437S-442S. DOI: 10.3945/ajcn.113.071472
4. Fernandes, A.C.; Nishida, W.; da Costa Proença, R.P. Influence of soaking on the nutritional quality of common beans (*Phaseolus vulgaris* L.) cooked with or without the soaking water: a review. *International Journal of Food Science and Technology* 2010; 45:2209-2218. DOI: 10.1111/j.1365-2621.2010.02395.x
5. Obiro, W.C.; Zhang, T.; Jiang, B. The nutraceutical role of the *Phaseolus vulgaris* alpha-amylase inhibitor. *Br J Nutr*. 2008, 100, 1–12. DOI: 10.1017/S0007114508879135
6. Brain-Isasi, S.; Álvarez-Lueje, A.; Higgins, T.J.V. Heterologous expression of an  $\alpha$ -amylase inhibitor from common bean (*Phaseolus vulgaris*) in *Kluyveromyces lactis* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Microb Cell Fact*. 2017; 16, 110. DOI: 10.1186/s12934-017-0719-4
7. Preuss, H.G. Bean Amylase Inhibitor and Other Carbohydrate Absorption Blockers: Effects on Diabesity and General Health. *Journal of the American College of Nutrition*, 2009; 28:3, 266-276, DOI: 10.1080/07315724.2009.10719781.
8. Layer, P.; Carlson, G.L.; DiMagno, E.P. Partially purified white bean amylase inhibitor reduces starch digestion in vitro and inactivates intraduodenal amylase in humans. *Gastroenterology*. 1985; 88(6):1895-902. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90016-2
9. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to a standardised aqueous extract from white kidney bean (*Phaseolus vulgaris* L.) and reduction of body weight pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2014;12(7):3754, 14 pp. DOI:10.2903/j.efsa.2014.3754
10. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on Fabenol® Max, a standardised aqueous extract from

- Phaseolus vulgaris* L., and 'reduces the absorption of carbohydrates': evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2016;14(2):4401, 8 pp. DOI:10.2903/j.efsa.2016.4401
11. Celleno, L.; Tolaini, M.; D'Amore, A.; Perricone, N.; Preuss, H. A dietary supplement containing standardized *Phaseolus vulgaris* extract influences body composition of overweight men and women. *Int. J. Med. Sci.* 2007; 4:45-52. DOI: 10.7150/ijms.4.45
  12. Payan, F. Structural basis for the inhibition of mammalian and insect  $\alpha$ -amylases by plant protein inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2004; 1696, 171–180. DOI: 10.1016/j.bbapap.2003.10.012
  13. World Health Organization. Obesity and overweight, 2020. Consultado última vez: 16/03/2020. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
  14. Udani, J.; Hardy, M.; Madsen, D.M.; Blocking carbohydrate absorption and weight loss: a clinical trial Using Phase 2TM brand proprietary fractionated white bean extract. *Altern Med Rev*, 2004; 9(1):63-69.
  15. Udani, J.; Singh, B.; Blocking Carbohydrate Absorption and Weight Loss: A Clinical Trial Using a Proprietary Fractionated White Bean Extract. *Altern Ther Health Med.* 2007; 13(4):32-37.
  16. Birketvedt, G.S.; Langbakk, B.; Florholmen, J. A dietary supplement with bean extract decreases body weight, body fat, waist circumference and blood pressure in overweight and obese subjects. *Curr Top Nutraceut Res*, 2005; 3:137–142. DOI: 10.1016/s0899-9007(02)00831-6
  17. Birketvedt, G. S.; Travis, A.; Langbakk, B.; Florholmen, M.D. Dietary supplementation with bean extract improves lipid profile in overweight and obese subjects. *Nutr J*, 2002; 18:729–733. DOI: 10.1016/s0899-9007(02)00831-6
  18. Wu, X.; Xu, X.; Shen, J.; Perricone, N.V.; Preuss, H.G.; Enhanced weight loss from a dietary supplement containing standardized *Phaseolus vulgaris* extract in overweight men and women. *The Journal of Applied Research.* 2010; 10, 2. DOI: 10.7150/ijms.4.45
  19. Grube, B.; Chong, W.; Chong, P.; Riede, L. Weight Reduction and Maintenance with IQP-PV-101: A 12-Week Randomized Controlled Study with a 24-Week Open Label Period. *Obesity.* 2013; DOI: 10.1002/oby.20577
  20. Wang S, Chen L, Yang H, Gu J, Wang J, Ren F. Regular intake of white kidney beans extract (*Phaseolus vulgaris* L.) induces weight loss compared to placebo

- in obese human subjects. *Food Sci Nutr*. 2020; 8: 1315–1324. DOI: 10.1002/fsn3.1299
21. Carai MA, Fantini N, Loi B, Colombo G, Riva A, Morazzoni P. Potential efficacy of preparations derived from *Phaseolus vulgaris* in the control of appetite, energy intake, and carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2009; 2:145-53. DOI: 10.2147/dmsott.s4236.
22. Spadafranca, A.; Rinelli, S.; Riva, A.; Morazzoni, P.; Magni, P.; Bertoli, S.; Battezzati, A. *Phaseolus vulgaris* extract affects glycometabolic and appetite control in healthy human subjects. *Br J Nutr*. 2013, 109, 1789–1795. DOI: 10.1017/S0007114512003741
23. World Health Organization. Diabetes, 2018. Consultado última vez: 16/03/2020 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
24. 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. *Nutr J*. 2011; 10, 24. DOI: 10.1186 / 1475-2891-10-24
25. Vinson, J; Al Kharrat, H; Shuta, D. Investigation of an amylase inhibitor on human glucose absorption after starch consumption. *The Open Nutraceuticals Journal*, 2009; 2:88-91. DOI: 10.2174/1876396000902010088
26. Micheli, L. *et al.* *Phaseolus vulgaris* L. Extract: Alpha-Amylase Inhibition against Metabolic Syndrome in Mice. *Nutrients*, 2019; 11, 1778. DOI: 10.3390/nu11081778
27. Topping, D.L. & Clifton, P.M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev*, 2001; 81, 1031–1064. DOI: 10.1152/physrev.2001.81.3.1031
28. Harikumar, K. B., Jesil, A. M., Sabu, M. C., & Kuttan, R. A Preliminary Assessment of the Acute and Subchronic Toxicity Profile of Phase2: An  $\alpha$ -Amylase Inhibitor. *International Journal of Toxicology*, 2005; 24(2), 95–102. DOI: 10.1080/10915810590936364
29. Chokshi, D. Toxicity studies of blockal, a dietary supplement containing Phase 2 starch neutralizer (Phase 2), a standardized extract of the common white kidney bean (*Phaseolus vulgaris*). *Int J Toxicol*, 2006; 25, 361–371. DOI: 10.1080/10915810600846229
30. Chokshi, D. Subchronic oral toxicity of a standardized white kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) extract in rats. *Food Chem Toxicol*, 2007; 45, 32–40. DOI: 10.1016/j.fct.2006.06.021

31. Qin, G. et al. Subchronic Study of a White Kidney Bean (*Phaseolus vulgaris*) Extract with  $\alpha$ -Amylase Inhibitory Activity. *BioMed Research International*, 2019; DOI: 10.1155/2019/9272345
32. Udani, J.K. Product development of baked goods with a proprietary Fractionated White Bean Extract. *Pharmachen Laboratories*; 2005.
33. Udani, J.K., Singh, B.B., Barrett, M.L. and Preuss, H.G. Lowering the glycemic index of white bread using a white bean extract. *Nutr J*, 2009; 8, 52. DOI: 10.1186/1475-2891-8-52
34. Udani, J.; Tan, O.; Molina, J.; Systematic review and meta-analysis of a proprietary alpha-amylase inhibitor from white bean (*Phaseolus vulgaris* L.) on weight and fat loss in humans. *Foods*, 2018; 7, 63. DOI: 10.3390/foods7040063
35. Onakpoya, I.; Aldaas, S.; Terry, R.; Ernst, E.; The efficacy of *Phaseolus vulgaris* as a weight-loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *British Journal of Nutrition*, 2011 196-202. DOI: 10.1017/S0007114511001516
36. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to phaseolamine and reduction in body weight (ID 1701) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011;9(6):2253. [13 pp.]. DOI:10.2903/j.efsa.2011.2253.