

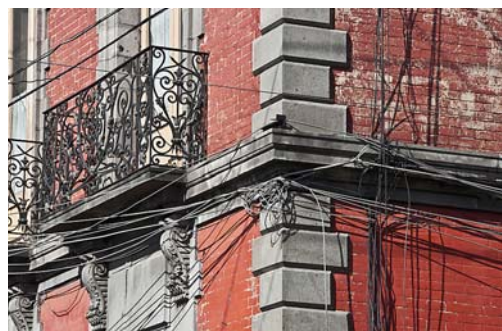
FITOTERAPIA:

alternativa para el control de la obesidad

Nemesio **Villa Ruano**
Yesenia **Pacheco Hernández**
Érika Beatriz **Lara Zaragoza**
José **Franco Monsreal**

El sobrepeso y la obesidad son en conjunto los problemas de salud pública más comunes y alarmantes en todo el mundo. Según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la pandemia comprende unos 250 millones de personas obesas, es decir, un 7.0% de la población mundial. En México se tiene contemplado que el 34.5% de mujeres y el 24.2% de hombres, ambos mayores de 20 años, padecen este mal. Para el caso del sobrepeso, se estima un 37.4 %y un 42.5% en orden respectivo. Si se refiere a la población de entre 5 y 11 años, uno de cada cuatro individuos es obeso.³

En esencia, el sobrepeso y la obesidad son condiciones morfofisiológicas que se producen por el sedentarismo, una alimentación no balanceada y en gran medida por la predisposición genética.¹³ El peso corporal es mantenido cuando existe un equilibrio entre las calorías obtenidas en la ingesta y las que son empleadas, o “quemadas” durante alguna actividad física-mental. Cuando no se cumple esta condición y se retienen más calorías de las que el cuerpo demanda, se produce una acumulación paulatina de grasa que se refleja en el aumento de tejido adiposo.¹⁸ El tejido adiposo almacena principalmente triglicéridos o triacilgliceroles (TAG), pequeñas cantidades de fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol.



Se cree comúnmente que los individuos obesos pueden aminorar su condición por el simple hecho de comer menos y hacer más ejercicio; sin embargo, existen pruebas científicas que no concuerdan con esta teoría. La obesidad es heredable de manera comparable a la estatura de los progenitores, tiene una mayor propensión genética que el cáncer de mama, la esquizofrenia y las enfermedades del corazón.⁴

Diferencias puntuales en el peso son atribuibles a los factores genéticos y, a pesar de que en el medio actual se tiene un acceso casi ilimitado de calorías, la ganancia en peso por su consumo no parece exceder un rango de 3 a 4.5 kilogramos de peso corporal total.⁴ Los genes asociados a la obesidad son reguladores precisos de la toma y gasto de calorías.

Por ello, aunque el obeso pierda peso, su organismo tenderá a compensar en todo momento los valores “normales” implícitos en su información genética. Por esta razón, mucha gente que pierde peso lo vuelve a ganar. Más allá de la discriminación por la apariencia física, el sobrepeso y la obesidad representan condiciones de alto riesgo que facilitan el desarrollo de otras enfermedades como la diabetes, el cáncer, la osteoartritis y complicaciones cardiovasculares.³

Es importante resaltar que los tratamientos para estos desórdenes representan una fuerte inversión económica, tanto personal como gubernamental. En nuestro tiempo, el tratamiento farmacológico es una de las opciones más viables para controlar el exceso de grasa, sobre todo cuando las técnicas más recomendadas como el ejercicio y la dieta simplemente no generan algún beneficio. Los estudios concernientes al metabolismo de grasas han conducido a la identificación de los puntos reguladores del mismo, lo cual

es utilizado como fundamento para la elaboración de fármacos con actividad antiobesidad.

REGULACIÓN DIGESTIVA DE LA OBESIDAD

Las enzimas lipolíticas o lipasas constituyen el eslabón bioquímico más importante para la regulación hidrolítica de los TAG y, por tanto, su absorción en el intestino. En su forma química original, los TAG (tres ácidos grasos unidos a una molécula de glicerol) no pueden ser absorbidos en el intestino; por ello, las lipasas distribuidas en el organismo cumplen la función de romper los enlaces éster que unen a los ácidos grasos con el glicerol para hacerlos asimilables.

Solo de esta forma los TAG pueden ser absorbidos por los enterocitos o células intestinales que transportan nutrientes al interior del organismo.⁷ Los productos de esta hidrólisis son en su mayor parte ácidos grasos libres y monoglicéridos. Entre las enzimas hidrolíticas que llevan a cabo esta tarea se encuentran las lipasas preduodenales (lipasas lingual y gástrica) y las extraduodenales (lipasas pancreáticas, endoteliales y lipoproteín lipasas).¹¹

La lipasa lingual es secretada por una glándula ubicada en la parte anterior de la lengua y se encarga de la digestión inicial de las grasas. La lipasa gástrica humana es secretada por las células principales de la mucosa fúndica del estómago; esta enzima es altamente activa en el rango de pH 3 a 6, y es incluso estable a pH más bajos (degrada el 7 % de los lípidos). Las células acinares del páncreas sintetizan y segregan a la lipasa pancreática clásica, también conocida como triacilglicerol acil-hidrolasa; las proteínas relacionadas con la lipasa pancreática 1 y 2 (HPLRP1, HPLRP2, por sus siglas en inglés), la colesterol esterasa y la fosfolipasa A2.¹⁴

El colesterol, los ésteres de vitaminas lipídicas, monoglicéridos, diglicéridos y algunos TAG son digeridos por la colesterol esterasa. Tanto la HPLRP1 como la HPLRP2 poseen alta homología aminoacídica con la lipasa pancreática clásica.¹⁶ La colipasa es necesaria para optimizar la actividad de la lipasa pancreática clásica, que representa el punto de regulación más importante en la hidrólisis y absorción de las grasas neutras ya que se encarga de catalizar el 50 o 70% de los TAG.^{8,9} Los ácidos biliares permiten que los productos lipolíticos se tornen solubles al formarse estructuras micelares. Dichos productos son transportados desde el lumen del duodeno al interior de los enterocitos, donde son reesterificados en TAG y reensamblados en quilomicrones para ser liberados al sistema linfático; de este modo se encuentran disponibles para el resto del organismo. La ingesta excesiva de TAG es directamente proporcional al aumento de su tasa hidrolítica y de absorción, promoviendo la sobreacumulación de tejido adiposo. Un esquema global de la digestión de grasas neutras se presenta en la Figura 1.

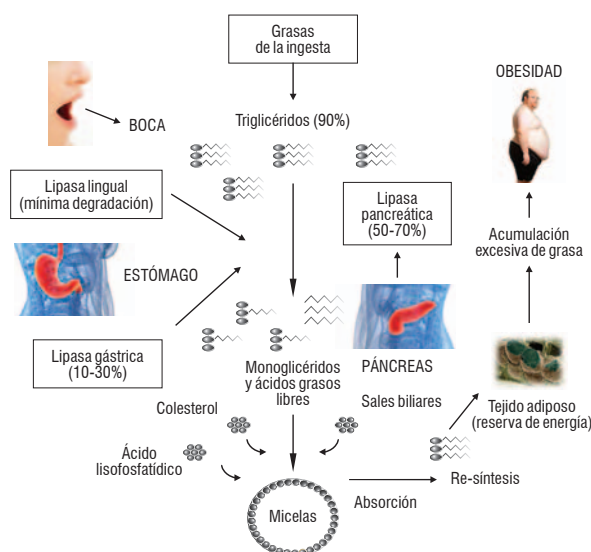


Figura 1. Lipasas humanas y su función en la absorción de triglicéridos. Un exceso en la tasa hidrolítica por parte de las enzimas lipolíticas, lleva a una sobreacumulación de grasas neutras en el tejido adiposo. Modificado de Birari y Bhutani.²

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA OBESIDAD

Cuando el ejercicio y la dieta no proporcionan resultados en la disminución de al menos 10% del peso corporal, es indicado el tratamiento farmacológico. Dependiendo de su modo de acción, los fármacos pueden tener efecto en la disminución del apetito, el bloqueo de

la absorción de grasas, la estimulación de la termogénesis y la promoción de la apoptosis del tejido adiposo.¹ La sibutramina inhibe la recaptación de hormonas como noradrenalina, dopamina y serotonina, favoreciendo la pérdida del apetito; en animales de experimentación con obesidad, la sibutramina disminuye el peso, y esta pérdida se atribuye a un estímulo de la anorexia y de la termogénesis.¹

En humanos, diversos estudios avalan la eficacia antiobesidad de esta sustancia. Si se administra durante un año se alcanza una pérdida de peso que oscila entre 4,7% y 7,3%, pérdida que se acompaña de una mejoría del perfil lipídico.⁶ Efectiva en acción, pero con efectos secundarios como hipertensión arterial, constipación e insomnio, la sibutramina ha sido descontinuada en Europa, en donde controversialmente se han reportado muertes por su administración.²²

En su mayoría, los medicamentos noradrenérgicos, catecolaminérgicos o serotoninérgicos que reducen el apetito se asocian con pérdidas excesivas de grasa y masa corporal, además de descompensaciones de nitrógeno.¹ Por ello, presentan graves riesgos si no se manejan bajo estricto control médico. El mazindol, la anfetamina y la fenfluoroamina estimulan la actividad termogénica de la grasa parda; sin embargo, la anfetamina puede causar adicción debido al potente efecto estimulante que ejerce sobre el sistema nervioso central.¹⁴ Los medicamentos de acción periférica son los que causan menores daños colaterales; estos incluyen aquellos con efecto en la disminución de la absorción de lípidos y carbohidratos.² Para este último caso, los más utilizados son la acarbosa (un inhibidor de la α -glucosidasa) y la faseolamina (un inhibidor de la α -amilasa).¹⁶

Por otra parte, el medicamento más indicado para evitar la absorción de lípidos es el orlistat, un potente inhibidor competitivo de las lipasas gástrica y pancreática.⁶ De acuerdo a información experimental, un 30% de las grasas de la ingesta son eliminadas con este medicamento; sin embargo, puede presentarse un molesto aumento en el número de defecaciones.¹⁶ Contemplando la situación sobre la farmacología antiobesidad actual, es requerido el hallazgo de nuevos

principios activos cuyos beneficios superen los riesgos de los fármacos actuales.

PLANTAS: NOVEDOSA FUENTE DE MOLÉCULAS ANTIPOBESIDAD

En busca de la nueva generación de nutracéuticos, suplementos y agentes que disminuyan eficientemente la absorción de grasas en el intestino, se ha efectuado la exploración de productos naturales de plantas. Un escrutinio reciente y extensivo de 106 especies de plantas pertenecientes a las familias *Brassicaceae*, *Ericaceae* y *Fabaceae*, mostró que sus extractos ejercen una inhibición en la actividad de la lipasa pancreática que va del 40 al 70%; siendo la manzanita, más comúnmente conocida en México como pingüica (*Arctostaphylos pungens*), la más efectiva.^{5,15}

Los constituyentes principales de la pingüica son los taninos, que son derivados fenilpropanoides, cuyo representante mayoritario es el galotanino, como se muestra en la Figura 2A. El diente de león (*Taraxacum officinale*) contiene además de flavonoides como la luteolina (Figura 2B), esteroides similares en estructura química a los presentes en la bilis, entre los que se encuentran la β -amirina (Figura 2C) y el taraxasterol (Figura 2D).¹⁹

Se ha demostrado que el extracto etanólico de *Taraxacum officinale* produce una inhibición del 86.3% a una media de la concentración máxima inhibitoria (IC_{50}) de 78.2 μ g/ml sobre la lipasa pancreática clásica *in vitro*. Complementariamente, experimentos *in vivo* fueron llevados a cabo con ratas sometidas a dosis orales que incluían extractos etanólicos de *T. officinale* mezclados con aceite de maíz, demostrando que una sola dosis oral disminuyó significativamente los niveles de TAG en plasma entre los 90 y 180 minutos.

En el desarrollo experimental no se reporta algún efecto secundario en este modelo animal.²⁰ Estudios posteriores son necesarios para esclarecer qué tipo de fitosteroles y compuestos fenólicos son los responsables de la actividad inhibitoria de la lipasa pancreática.

El romero (*Rosmarinus officinalis*) es una fuente de ácido carnósico (Figura 2E), un compuesto que exhibe

un elevado grado de inhibición de la lipasa pancreática *in vitro* e *in vivo*. La administración oral de ácido carnósico en ratas a una concentración de 20 mg/kg/día, reduce la ganancia de peso neto así como la grasa epididimal.¹² A la fecha no hay reportes clínicos sobre el efecto del ácido carnósico en humanos.

El té verde (*Camellia sinensis*), es una fuente natural de antioxidantes; estas moléculas son ampliamente recomendadas para prevenir miocardiopatías o para disminuir la frecuencia de mutaciones relacionadas con la aparición de cáncer.² Los principales componentes del té verde son la epigallocatequina galata (EGCG) (Figura 2F), la cafeína (Figura 2G), la teanina (Figura 2H) y las saponinas triterpénicas (Figura 2I).

Se ha demostrado que la EGCG es capaz de disminuir el peso corporal de ratas con obesidad en altas dosis orales.¹⁰ La cafeína, un pseudoalcaloide y la teanina, un aminoácido, han mostrado un efecto similar en la activación de la termogénesis y la consecuente quema de grasa.²¹ Las saponinas triterpénicas del té verde poseen un efecto en la inhibición de la lipasa pancreática porcina en ensayos *in vitro*.^{2,16}

Es por esta evidencia que el té verde se recomienda sin reservas en la fitoterapia contra la obesidad. Hoy en día el empleo de extractos o productos naturales de plantas parece ser una alternativa antiobesidad novedosa y esperanzadoramente menos riesgosa que el empleo de fármacos de síntesis.

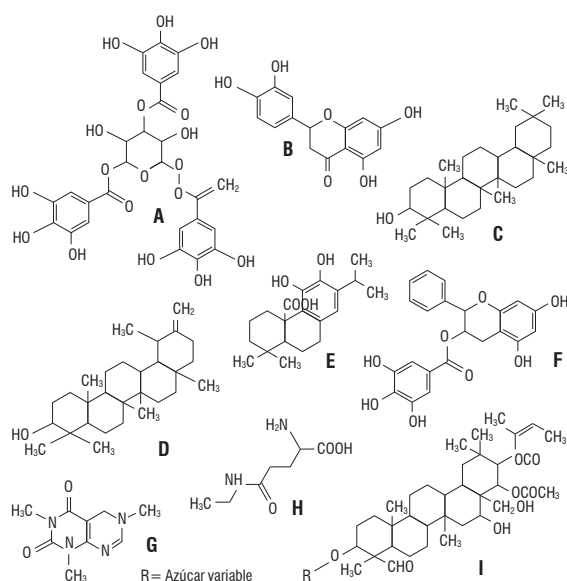


Figura 2. Algunos productos naturales de plantas con efecto en la quema y/o inhibición de la absorción de grasa corporal. Basado en las estructuras químicas depositadas en el Pub Chem Compound.²³



CONCLUSIONES

El conocimiento sobre la regulación del metabolismo de los lípidos ha conducido a la búsqueda y caracterización de compuestos potencialmente aptos como agentes antiobesidad.

Desafortunadamente, algunos de estos tienden a desencadenar graves efectos colaterales. En respuesta a esta problemática, el escrutinio de plantas de uso tradicional ha permitido la postulación formal de algunos ejemplares como material terapéutico contra la obesidad y el sobrepeso.

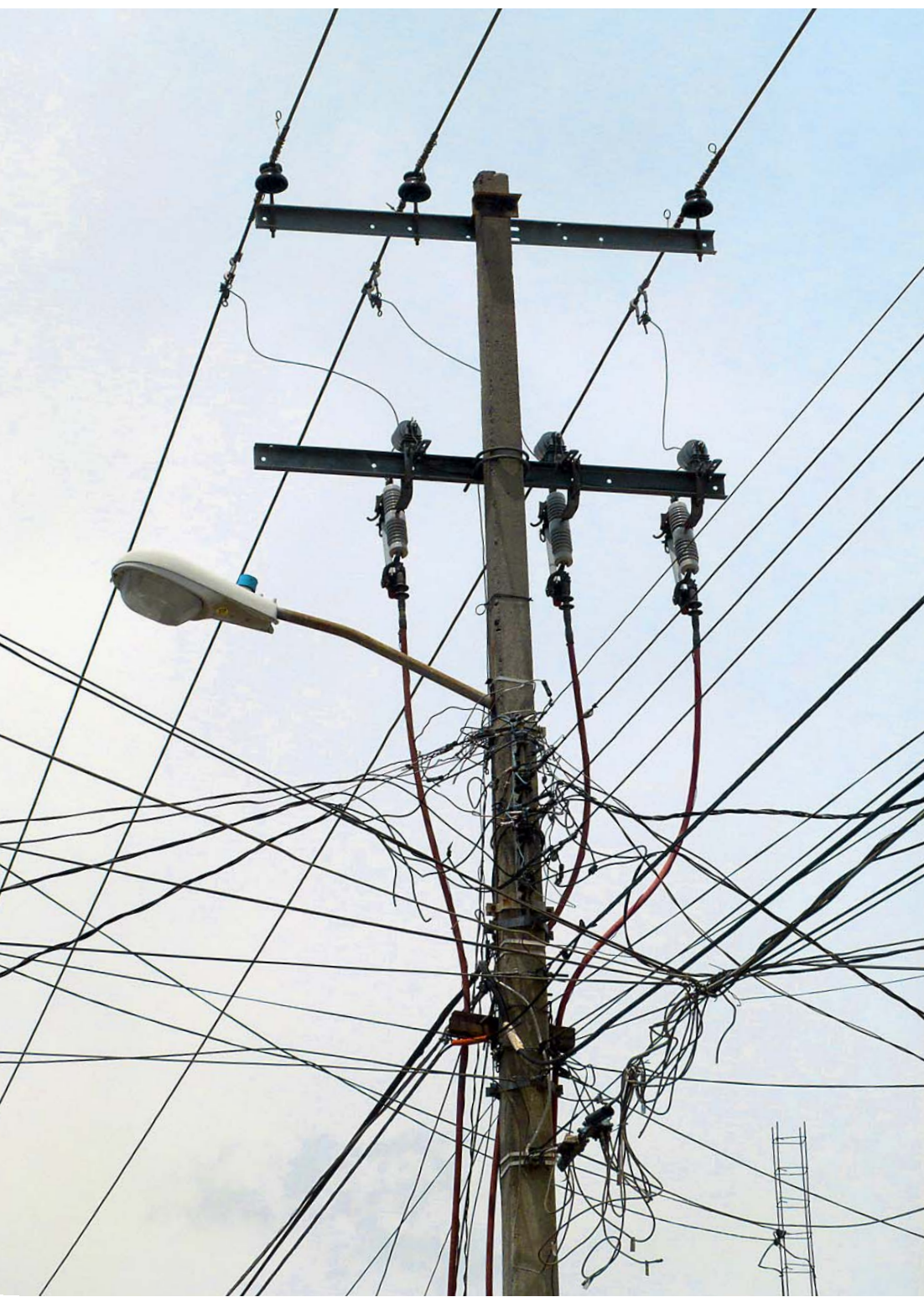
La exploración química de plantas y el hallazgo de componentes individuales constituyen una alternativa emergente que requiere un mayor estudio, sobre todo en lo que respecta al descubrimiento de productos naturales antilipasa, cuya actividad es altamente eficiente por el hecho de otorgar más beneficios que efectos secundarios al paciente obeso.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Barquera S, Campos I. "Fármacos para el tratamiento de la obesidad" en Barquera S y Rivera-Dommarco J (edit.), *Sobrepeso y Obesidad. Panorama Epidemiológico, evaluación clínica y tratamiento*, Productos Medix, México (2002).
- ² Biriari RB, Bhutani KK. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug. Discov. Today* 12 (2006) 879-889.
- ³ Córdova-Villalobos JA. Overweight and obesity: public health problems in Mexico. *Cir. Cir.* 77 (2009) 393-394.
- ⁴ Friedman JM. Modern science versus the stigma of obesity. *Nature Med.* 10 (2004) 563-569.
- ⁵ Gholamhoseini A, Shahouzehi B, Sharifi-far. Inhibitory effect of some plant extracts on pancreatic lipase. *Int. J. Pharmacol.* 6 (2010) 18-24.
- ⁶ Gomis-Barbará T. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev. Med. Univ. Navarra* 48 (2004) 63-65.
- ⁷ Goran M. Energy metabolism and obesity. *Med. Clin. North. Am.* 84 (2000) 347-366.
- ⁸ Guyton A. Tratado de fisiología médica. Sexta edición, Interamericana, México (1989) 825-831.
- ⁹ Hamosh M. Lingual and gastric lipases: their role in fat digestion. Boca Raton eds, 1a. ed., FL, CRC Press, USA (1990).

- ¹⁰ Kao YH, Hiipakka RA, Liao S. Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate. *Endocrinology* 141 (2000) 980-987.
- ¹¹ Mukherjee M. Human digestive and metabolic lipases—a brief review. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* 22 (2003) 369-376.
- ¹² Ninomiya K, Matsuda H, Shimoda H, Nishida N, Kasajima N, Yoshino T, Morikawa T, Yoshikawa M. Carnosic acid, a new class of lipid absorption inhibitor from sage. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 1943-1946.
- ¹³ Oláiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shaman-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Ávila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Cuernavaca México, Instituto Nacional de Salud Pública, México (2006).
- ¹⁴ Rosebaum M, Liebel R. Medical progress: obesity. *New. Eng. J. Med.* 337 (1997) 1-19.
- ¹⁵ Slanc P, Doljak B, Kreft S, Lunder M, Janes D, Strukelj B. Screening of selected food and medicinal plants extracts for pancreatic lipase inhibition. *Phytother. Res.* 23 (2009) 874-877.
- ¹⁶ Tucci SA, Boyland EJ, Halford JCG. The role of lipid and carbohydrate digestive enzyme inhibitors in the management of obesity: a review of current and emerging therapeutic agents. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 3 (2010) 125-143.
- ¹⁷ Weintraub M. Long-term weight control: The National Heart, Lung, and Blood Institute funded multimodal intervention study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 51 (1992) 581-585.
- ¹⁸ Wellman NS, Friedberg B. Causes and consequences of adult obesity: health, social and economic impacts in the United States. *Asia Pacific J. Clin. Nutr.* 11 (2002) S705-S709.
- ¹⁹ Williams CA, Goldstone F, Greenham J. Flavonoids, cinnamic acids and coumarins from the different tissues and medical preparations of *Taraxacum officinale*. *Phytochemistry* 42 (1996) 121-127.
- ²⁰ Zhang J, Kang M-J, Kim M-J, Kim M-E, Song J-H, Lee Y-M, Kim J-I. Pancreatic lipase inhibitory activity of *taraxacum officinale* in vitro and in vivo. *Nutr. Res. Pract.* 2 (2008) 200-203.
- ²¹ Zheng G, Sayama K, Ohkubo T, Juneja LR, Oguni I. Anti-obesity effects of three major components of green tea, catechins, caffeine and theanine, in mice. *In vivo* 18 (2004) 55-62.
- ²² <http://www.drsharma.ca/obesity-sibutramine-suspended-in-europe.html>
- ²³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>

Nemesio Villa Ruanoa
Yesenia Pacheco Hernández
Érika Beatriz Lara Zaragoza
José Franco Monsreal
Instituto de Investigación sobre la Salud Pública
Licenciatura en Nutrición
Universidad de la Sierra Sur
nvilla@unisis.edu.mx



© **Enrique Soto**, de la serie *Qué chula es Puebla*.