

Marco Favio Ramírez Sepúlveda
ID: UD21260HED29401

**Biochemical Integration of Metabolics Process
in Bioactive Compounds**

**A Thesis Presented to
The Academic Department
Of the School of Social and Human Studies
In Partial Fulfillment of the Requirements
For the Degree of Doctor in Education**

**ATLANTIC INTERNATIONAL UNIVERSITY
HONOLULU HAWAII
SPRING 2013**

Tabla de contenido

| | |
|--|----|
| ABSTRACT..... | 9 |
| CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN GENERAL..... | 10 |
| CAPÍTULO 2. DEFINICIÓN DE LA INVESTIGACIÓN..... | 12 |
| CAPÍTULO 3. DINÁMICA DE LAS EXPECTATIVAS..... | 13 |
| Metas..... | 13 |
| Objetivos de la investigación..... | 13 |
| Objetivo general..... | 13 |
| Objetivos específicos..... | 13 |
| CAPÍTULO 4. ANÁLISIS DE LA LITERATURA..... | 14 |
| 4. 1 REVISIÓN DE LITERATURA | 14 |
| 4.1.1 Metabolismo celular | 19 |
| 4.1.2 Diferencias entre las Vías catabólicas y las anabólicas..... | 20 |
| 4.1.3 Regulación de los procesos metabólicos | 21 |
| 4.1.4 Compartimentación de las vías metabólicas a nivel subcelular..... | 23 |
| 4.1.5 Balance total de la degradación de los aminoácidos | 24 |
| 4.2 LA FUNCIÓN DE LOS FITOQUÍMICOS | 25 |
| 4.2.1 ¿Por qué las frutas y verduras son mejores que los suplementos? | 26 |
| 4.2.2 Fitoquímicos..... | 28 |
| 4.2.3 Compuestos fenólicos | 28 |
| 4.2.4 Los flavonoides..... | 29 |
| 4.2.5 Los carotenoides | 31 |
| 4.2.6 Papel de los fitoquímicos en la prevención del cáncer..... | 33 |
| 4.2.7 Pruebas epidemiológicas convincentes de que el consumo regular de frutos y verduras puede reducir el riesgo de cáncer | 33 |
| 4.2.8 Beneficios para la salud de los fitoquímicos en los alimentos enteros..... | 35 |
| 4.2.9 Los nutrientes que desempeñan un papel antioxidante | 39 |
| 4.2.10 La necesidad de antioxidantes biológicos..... | 39 |
| 4.2.11 Actividad biológica prooxidante de los antioxidantes | 41 |
| 4.2.12 Vitamina C | 43 |
| 4.2.13 Un requisito para los nutrientes antioxidantes..... | 45 |
| 4.2.14 Consejos para una dieta saludable..... | 50 |

| | |
|--|----|
| 4.2.15 Productos naturales | 53 |
| 4.2.16 Extracción..... | 56 |
| 4.2.17 Identificación y caracterización..... | 59 |
| 4.2.18 Las técnicas cromatográficas | 60 |
| 4.2.19 Cromatografía Líquida de Alta Resolución..... | 62 |
| 4.2.20 Ensayo de cribado fitoquímico..... | 65 |
| 4.3 VITAMINAS | 66 |
| 4.3.1 Vitamina C | 66 |
| 4.3.2 Papel en los procesos metabólicos humanos | 66 |
| 4.3.3 Antecedentes bioquímicos..... | 66 |
| 4.3.4 Funciones enzimáticas | 66 |
| 4.3.5 Otras funciones | 67 |
| 4.3.6 Visión general de información científica significativa respecto al ácido ascórbico | 68 |
| 4.3.9 Papel de la vitamina A en los procesos metabólicos humanos | 70 |
| 4.3.11 Mecanismos bioquímicos para la vitamina A. Funciones | 71 |
| 4.3.12 Población en riesgo y las consecuencias de la deficiencia de vitamina A..... | 73 |
| 4.3.13 Investigaciones futuras | 74 |
| 4.3.14 Vitamina D..... | 74 |
| 4.3.15 Descripción general de la función de la vitamina D..... | 75 |
| 4.3.16 Poblaciones en riesgo de deficiencia de vitamina D | 75 |
| 4.3.17 Resumen de la función de la vitamina E en los procesos metabólicos humanos..... | 77 |
| 4.3.18 Definición de las poblaciones en riesgo de deficiencia de vitamina E..... | 78 |
| 4.3.19 Las investigaciones futuras | 79 |
| 4.3.20 Vitamina K | 80 |
| 4.3.22 Visión general del metabolismo..... | 81 |
| 4.3.23 Absorción y transporte..... | 81 |
| 4.3.24 Tejidos y distribución | 82 |
| 4.3.25 Tiamina (Deficiencia, toxicidad, funciones e indicadores bioquímicos) | 82 |
| 4.3.26 Riboflavina (Deficiencia, toxicidad, funciones e indicadores bioquímicos) | 84 |
| 4.3.27 Niacina (Deficiencia, toxicidad, funciones e indicadores bioquímicos) | 86 |
| 4.3.28 Vitamina B6 (Deficiencia, toxicidad, funciones e indicadores bioquímicos)..... | 88 |

| | |
|---|-----|
| 4.3.29 Pantotenato (Deficiencia, toxicidad, funciones e indicadores bioquímicos) | 89 |
| 4.3.30 Biotina (Deficiencia, toxicidad, funciones e indicadores bioquímicos) | 90 |
| 4.4 COMPUESTOS FENÓLICOS..... | 92 |
| 4.4 COMPUESTOS FENÓLICOS..... | 99 |
| 4.4.1 Compuestos fenólicos en aceite de oliva | 99 |
| 4.4.2 Fitoestrógenos..... | 100 |
| 4.4.3 Resveratrol | 102 |
| 4.4.4 Licopeno | 103 |
| 4.4.5 Compuestos Organosulfurados..... | 107 |
| 4.4.6 Esteroles vegetales y componentes bioactivos..... | 110 |
| 4.4.7 Isotiocianatos | 113 |
| 4.4.8 Monoterpenos | 114 |
| 4.5 INCIDENCIA DEL CÁNCER EN LA POBLACIÓN MUNDIAL | 115 |
| 4.5.1 Cáncer..... | 115 |
| 4.5.2 Las frutas y verduras y el riesgo de cáncer | 117 |
| 4.5.3 Cereales integrales y el riesgo de cáncer | 119 |
| 4.5.4 Conclusiones para el cáncer | 120 |
| 4.6 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR..... | 120 |
| 4.6.1 La enfermedad cardiovascular (enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular) | 120 |
| 4.6.2 Límite superior | 122 |
| 4.6.3 Las investigaciones futuras | 122 |
| 4.6.4 Las frutas y verduras y su relación con la disminución del riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular | 123 |
| 4.6.5 Frutos secos y el riesgo de ECV | 125 |
| 4.6.6 Conclusiones para la enfermedad cardiovascular | 126 |
| 4.7 PAPEL DEL ÁCIDO FÓLICO EN LOS PROCESOS METABÓLICOS HUMANOS..... | 127 |
| 4.7.1 Poblaciones con riesgo de deficiencia de folato | 129 |
| 4.7.2 Delimitación de las fuentes dietéticas | 129 |
| 4.7.3 Estado de concentraciones bajas de folato, incluyendo los niveles de glóbulos rojos en el rango normal, aumenta el riesgo de cáncer colorrectal | 131 |
| 4.7.4 Defectos del tubo neural..... | 132 |
| 4.8 PRODUCTOS NATURALES | 133 |

| | |
|--|-----|
| 4.8.1 Valoración de la flora y la fauna..... | 134 |
| 4.9 COORDINACIÓN METABÓLICA, CONTROL METABÓLICO Y TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL | 138 |
| 4.9.1 Transducción de señal, oncogenes y cáncer..... | 139 |
| 4.10 METABOLÓMICA | 144 |
| 4.10.1 Método indirecto | 145 |
| 4.10.2 El proceso de análisis metabólico | 146 |
| 4.10.3 Calidad metabólica de los alimentos | 150 |
| 4.10.4 Metabolómica en seguridad alimentaria | 152 |
| 4.10.5 COMPUESTOS BIOACTIVOS..... | 153 |
| 4.10.6 Estudios epidemiológicos de pruebas de asociación entre la alimentación y las enfermedades crónicas | 154 |
| 4.11 ORIGEN DE LOS COMPUESTOS BIOACTIVOS..... | 157 |
| 4.11.1 Situación actual..... | 158 |
| 4.11.2 Marco legislativo | 162 |
| 4.12 DESARROLLO DE ALIMENTOS FUNCIONALES..... | 164 |
| 4.12.1 Criterio para la selección del alimento portador | 164 |
| 4.12.2 Metodologías de fabricación..... | 165 |
| 4.12.3 Ingeniería genética | 165 |
| 4.12.4 Técnicas de cultivo y cría..... | 165 |
| 4.12.5 Incorporación a granel | 165 |
| 4.12.6 Ingeniería de matrices. Impregnación a vacío (IV)..... | 166 |
| 4.12.7 Mecanismos de acción | 167 |
| 4.12.8 Fases de desarrollo..... | 167 |
| 4.13 FUTURO DE LOS ALIMENTOS FUNCIONALES | 168 |
| 4.13.1 Compuestos bioactivos en frutas y verduras | 170 |
| 4.14 COMPUESTOS BIOACTIVOS EN LA LECHE..... | 172 |
| 4.14.1 Proteínas de la leche | 172 |
| 4.14.2 Péptidos Opioides | 175 |
| 4.14.3 Péptidos con acción antihipertensiva | 175 |
| 4.14.4 Péptidos con actividad antimicrobiana..... | 176 |
| 4.14.5 Péptidos con actividad antioxidante | 176 |

| | |
|--|-----|
| 4.14.6 Péptidos con actividad hipocolesterolémica | 176 |
| 4.14.7 Péptidos inmunomoduladores..... | 177 |
| 4.14.8 Péptidos transportadores de calcio (caseinofosfopéptidos) | 177 |
| 4.14.9 Péptidos antitrombóticos..... | 177 |
| 4.14.10 Formación de péptidos bioactivos por Bacterias Acido Lácticas (BAL)..... | 178 |
| 4.15 LOS COMPUESTOS BIOACTIVOS Y SUS EFECTOS BENÉFICOS SOBRE LA SALUD. ESTUDIOS DE CASO | 179 |
| 4.15.1 Las manzanas previenen tumores mamarios en ratas..... | 179 |
| 4.15.2 Consumo elevado de frutas y hortalizas | 180 |
| 4.15.3 La ingesta de licopeno dietético está asociada con una reducción del riesgo de padecer cáncer pancreático | 181 |
| 4.15.4 Relación de las formas de tocoferol con la incidencia de la enfermedad de Alzheimer y el cambio cognitivo | 182 |
| 4.15.5 Bioactividad y efectos protectores de los carotenoides naturales | 183 |
| 4.15.6 La ingesta de magnesio en relación al riesgo de padecer cáncer colorectal en mujeres | 184 |
| 4.15.7 Dieta mediterránea, hábitos de estilo de vida y mortalidad durante 10 años en personas mayores..... | 185 |
| 4.16 COMPUESTOS BIOACTIVOS EN MICROORGANISMOS | 186 |
| 4.16.1 Mejor salud, mejor ambiente..... | 187 |
| 4.16.2 Archaea | 187 |
| 4.16.3 Bacterias..... | 188 |
| 4.17 CARACTERÍSTICAS DE LAS PROPIEDADES FUNCIONALES DE LOS PÉPTIDOS BIOACTIVOS.. | 191 |
| 4.17.1 Origen de los péptidos bioactivos | 193 |
| 4.17.2 Absorción de péptidos a través del epitelio intestinal..... | 194 |
| 4.17.3 Beneficios de los péptidos bioactivos | 194 |
| 4.17.4 Péptidos con efectos sobre el sistema digestivo | 194 |
| 4.17.5 Péptidos con efectos inmunomoduladores y antimicrobianos | 195 |
| 4.17.6 Péptidos con efectos sobre el sistema cardiovascular..... | 196 |
| 4.17.7 Últimos estudios del suero de quesería..... | 196 |
| 4.18 IMPORTANCIA DE LOS COMPUESTOS BIOACTIVOS Y SU BIOFUNCIONALIDAD | 198 |
| 4.18.1 Péptidos quelantes de metales..... | 200 |
| 4.18.2 Fuentes convencionales | 202 |

| | |
|---|-----|
| 4.18.3 Soya (<i>Glycine max</i> L.)..... | 202 |
| 4.18.4 Arroz (<i>Oryza sativa</i> L.) | 204 |
| 4.18.5 Maíz (<i>Zea mays</i> L.)..... | 204 |
| 4.18.6 Garbanzo (<i>Cicer arietinum</i> L.)..... | 205 |
| 4.18.7 Fuentes no convencionales | 205 |
| 4.18.8 Amaranto (<i>Amaranthus spp.</i>)..... | 205 |
| 4.18.9 Trigo Sarraceno (<i>Fagopyrum esculentum</i> Moench)..... | 206 |
| 4.18.10 Piñón mexicano (<i>Jatropha curcas</i> L.)..... | 206 |
| 4.18.11 Perspectivas para el uso de péptidos antioxidantes | 207 |
| 4.18.12 Compuestos bioactivos en frutas | 208 |
| 4.18.13 Compuestos bioactivos en la granada | 208 |
| 4.18.14 Efecto antimutagénico de los compuestos bioactivos | 211 |
| 4.18.15 Recomendaciones de las sustancias bioactivas | 215 |
| 4.18.16 Sustancias Bioactivas en el Ajo..... | 216 |
| 4.18.17 Sustancias Bioactivas en la Avena | 216 |
| 4.18.18 Sustancias Bioactivas en la Cebolla | 217 |
| 4.18.19 Sustancia Bioactiva en el Té verde | 217 |
| 4.18.20 Sustancias Bioactivas en la Soja | 217 |
| 4.18.21 Sustancias Bioactivas en el Tomate | 218 |
| 4.18.22 Sustancias Bioactivas en la Uva..... | 219 |
| 4.18.23 Compuestos bioactivos en leguminosas | 220 |
| 4.18.24 Estructura química de fitoesteroles y fitoestanoles | 220 |
| 4.18.25 Efectos fisiológicos de fitoesteroles y fitoestanoles | 221 |
| 4.18.26 Mecanismo bioquímico del efecto hipocolesterolemico de los fitoesteroles y fitoestanoles..... | 222 |
| 4.18.27 Toxicidad de los fitoesteroles y fitoestanoles | 224 |
| 4.18.28 Dieta y expresión génica | 224 |
| 4.20 NUTRIGENÓMICA..... | 226 |
| 4.20.1 DIETA Y EXPRESIÓN GÉNICA..... | 229 |
| 4.20.2 VARIANTES GENÉTICAS Y ENFERMEDAD..... | 231 |
| 4.20.3 LAS ESTRATEGIAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE GENES QUE CAUSAN ENFERMEDADES MONOGÉNICAS | 234 |

| | |
|---|-----|
| 4.20.4 LA OBESIDAD | 236 |
| 4.20.5 NUTRICIÓN INDIVIDUAL SEGÚN EL GENOTIPO | 239 |
| 4.20.6 HIPERTENSIÓN..... | 240 |
| 4.20.7 Nutrigenómica y comportamiento alimentario | 247 |
| 4.20.8 La relación psicológica del hombre y su alimento. | 255 |
| 4.21 BEBIDAS FUNCIONALES | 261 |
| 4.21.1 Frecuencia de consumo de bebidas energéticas | 266 |
| 4.21.2 Conclusiones generales sobre los alimentos funcionales. | 267 |
| CAPITULO 5. CONCLUSION | 271 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 273 |
| Lista de valor de la Tesis..... | 284 |

ABSTRACT

Los compuestos bioactivos de las frutas y verduras son elementos primordiales y necesarios para ser utilizados en el combate de enfermedades mortales tales como el cáncer, la diabetes y la hipertensión arterial. El mercado actual de los alimentos funcionales es estimado en el orden de 33 billones de dólares. Estados Unidos es el mercado más importante y dinámico con un consumo estimado mayor al 50% de la cantidad mundial, donde los alimentos funcionales representan aproximadamente un total del 2% del mercado total de los alimentos. En este trabajo se examinan los aspectos metabólicos de los más importantes antioxidantes dietéticos como son las vitaminas C y E, entre otras; se destaca el papel del ácido fólico en los procesos metabólicos humanos; se aborda el estudio integrado de los productos naturales tales como los carotenoides, los compuestos fenólicos, flavonoides, fitoestrógenos, isotiocianatos y monoterpenos, asociando su presencia a vegetales usados como alimentos. Además, se elabora un estudio detallado de los compuestos bioactivos de la leche y se proporciona un análisis detallado de la extracción, aislamiento y caracterización de los compuestos bioactivos a partir de las plantas que se extraen mediante un ensayo común de tamizaje fitoquímico y técnicas cromatográficas, tales como HPLC y HPLC/MS, con el objetivo de generar un manual de prácticas sobre extracción de compuestos bioactivos para hacer más concreto el aprendizaje teórico y transformarlo en práctico para los estudiantes. También se integran aspectos del área de la nutrigenómica y sus métodos de análisis de los metabolitos secundarios mediante la metabolómica y finalmente se discute la relación psicológica del hombre con su alimento para evitar síndromes metabólicos y la obesidad.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN GENERAL

América tropical es el hogar de una gran variedad de especies frutales. La riqueza de especies está asociada a las características geográficas de la región, especialmente la heterogeneidad de la flora del Norte y del Sur de América así como de Centroamérica. Una lista de los frutos tropicales, incluyendo América, Asia, Australia y África, menciona que existen más de 2000 especies. En Estados Unidos solamente, alrededor de mil especies, pertenecientes a 80 familias, han sido identificados, de los cuales al menos 400 se producen en o provienen de Brasil (Alves, Brito, Rufino, y Sampaio, 2008).

El consumo de frutas tropicales está creciendo en el mercado interno y en los internacionales debido al reconocimiento cada vez mayor de los mercados de la nutrición y el valor terapéutico. México cuenta con un gran número de especies frutales subexplotadas nativas y exóticas de interés potencial para la agroindustria y una posible fuente futura de ingresos para la población local. Estas frutas son una oportunidad para los productores locales para acceder a mercados especiales donde los consumidores ponen énfasis en el carácter exótico y la presencia de nutrientes capaz de prevenir enfermedades degenerativas (Alves, Brito *et al.*, 2008). El consumo de frutas ya no es simplemente el resultado del gusto y de la preferencia personal, pero se ha convertido en un problema de salud debido al vital contenido de nutrientes de las frutas. Además de los nutrientes esenciales, más frutas presentan cantidades considerables de micronutrientes, como minerales, fibras, vitaminas y compuestos fenólicos secundarios. Cada vez más pruebas demuestra la importancia de estos micronutrientes para la salud humana. (Vasco, Ruales, y Kamal-Eldin, 2008).

Con el tiempo, las diferentes metodologías empleadas para evaluar capacidad antioxidante *in vitro* han producido conflictos y resultados no comparables. Las variaciones en la preparación de la muestra también puede haber afectado resultados en gran medida y este es un problema que merece atención por parte de los investigadores. La capacidad antioxidante se puede expresar utilizando varios parámetros diferentes, mediante diversas técnicas. Por lo tanto, se recomienda que al menos dos (o incluso todos) de estos ensayos se pueden combinar para proporcionar una imagen fiable de la capacidad total antioxidante de un alimento, siempre que las fortalezas, debilidades y aplicabilidad de cada tipo de ensayo se tomen en cuenta (Pérez-Jiménez *et al.*, 2008).

Hay un interés creciente de los consumidores en el contenido bioactivo natural en los alimentos de origen vegetal, ya que estos componentes están bien conocidos por su contribución positiva a la humana salud (Seeram 2008).

Los compuestos bioactivos pueden ser considerados como factores importantes de la calidad del interior de los frutos, y hasta con frecuencia presentan un índice de mejora de su calidad externa (por ejemplo, algunos compuestos fenólicos). También se sabe que el genotipo y las condiciones ambientales afectan significativamente las composiciones químicas cualitativas y cuantitativas de los frutos (Taruscio *et al.* 2004).

La composición química estable y el metabolismo de los fitoquímicos en las frutas que han sido alteradas y frecuentemente bajo condiciones de crecimiento adversas son de gran interés tanto para los científicos como los criadores y cultivadores de frutas. Por otra parte, las frutas pueden ser procesadas en extractos purificados, fracciones o polvos liofilizados,

utilizado por la industria cosmética o farmacéutica y su calidad total no deberá diferir significativamente de año en año.

CAPÍTULO 2. DEFINICIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La presente tesis de investigación doctoral aborda una temática novedosa y actual respecto a las características y tipos de compuestos bioactivos y a su presencia tanto en vegetales como en frutas y hortalizas. Es importante abordar este tema debido al incremento de enfermedades con una alta incidencia de mortalidad en todos los países del mundo, debido a enfermedades tales como el cáncer, diabetes e hipertensión arterial aunada también a los síndromes metabólicos y a la obesidad. Es necesario destacar el hecho de que las sustancias bioactivas pueden influir directamente en el mejoramiento de la salud pero sobre todo en la prevención de las enfermedades tales mencionadas. La utilidad de esta información integrada a nivel bioquímico respecto a los procesos metabólicos que ocurren en los compuestos bioactivos servirá de ayuda a los estudiantes de licenciatura y posgrado que tengan la convicción de seguir por esta área de investigación. Por ello, se creo un manual de prácticas de laboratorio de extracción de compuestos bioactivos actualizado con el fin de hacer práctico el conocimiento teórico.

CAPÍTULO 3. DINÁMICA DE LAS EXPECTATIVAS

Metas

Se propuso realizar una investigación científica integrando temas relacionados con los componentes bioactivos en los alimentos sirviendo como coadyuvantes en la prevención de enfermedades debidas por ejemplo, al estrés oxidativo o a los síndromes metabólicos; así como una recapitulación exhaustiva sobre las vitaminas más importantes para nuestro organismo y una descripción general de las enfermedades que se pueden prevenir con los compuestos bioactivos. Se hace hincapié en la elaboración de un manual de prácticas que se correlaciona con la información teórica presentada.

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Realizar una revisión general sobre los compuestos bioactivos y temas relacionados.

Objetivos específicos

- 1.- Definir el metabolismo celular.
- 2.- Conocer la función de los fitoquímicos.
- 3.- Realizar un estudio general sobre las vitaminas en cuanto a su deficiencia, toxicidad, función e indicadores bioquímicos y el ácido fólico.
- 4.- Indicar que son los compuestos fenólicos y otros metabolitos.
- 5.- Describir el cáncer y la enfermedad cardiovascular.
- 6.- Definir qué es la metabolómica y la nutrigenómica.
- 7.- Definir compuestos bioactivos y alimentos funcionales.
- 8.- Indicar algunos compuestos bioactivos en la leche.
- 9.- Mencionar algunos aspectos generales referentes a las bebidas funcionales.
- 10.- Indicar el futuro de los compuestos bioactivos.

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS DE LA LITERATURA

4. 1 REVISIÓN DE LITERATURA

Se ha reconocido desde hace tiempo que las personas que consumen dietas ricas en alimentos de origen vegetal (por ejemplo, frutas y verduras y cereales integrales) se encuentran en reducción del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. Estos incluyen a las enfermedades cardiovasculares (Dauchet et al. 2006), cáncer (OMS, 2002) y otras enfermedades crónicas o síndromes metabólicos (Figura 1) condiciones tales como enfermedades oculares relacionadas con la edad (van Leeuwen et al. 2003; Hogg y Chakravarthy 2004) y trastornos pulmonares por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva (Denny et al. 2003).

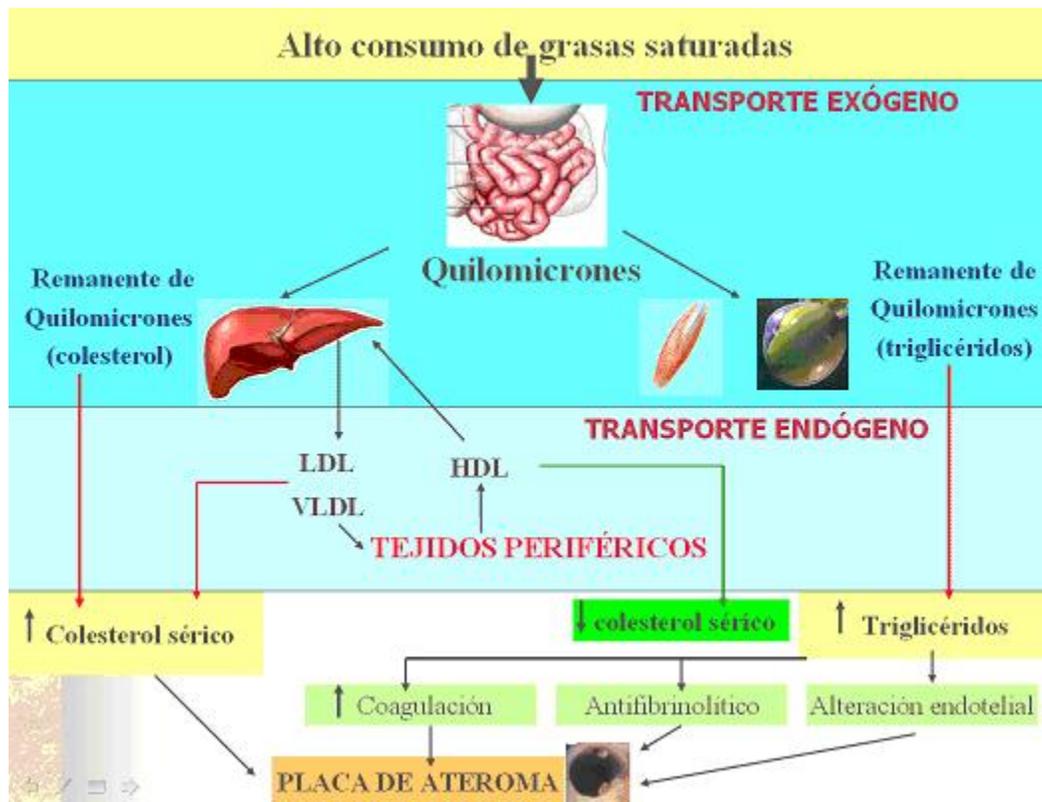


Figura 1. Síndrome metabólico desordenado por un alto consumo de grasas saturadas desembocando en una alteración endotelial y provocando una placa de ateroma.

Más recientemente, se ha realizado la búsqueda de componentes específicos de las plantas que transmiten beneficios en la salud y ésta se ha ampliado para abarcar la amplia gama de compuestos "no nutritivos" (compuestos bioactivos) presentes en los alimentos vegetales, y su potencial para mejorar la salud. Crece la evidencia de que los componentes de dicha planta, que pertenece al grupo denominado "compuestos bioactivos", puede ayudar a promover la salud óptima y reducir el riesgo de enfermedades crónicas tales como el cáncer, la enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular y quizás la enfermedad de Alzheimer.

Un accidente cerebrovascular sucede cuando el flujo de sangre a una parte del cerebro se detiene. Algunas veces, se denomina ataque cerebral (derrame cerebral) (Figura 2). Si el flujo sanguíneo se detiene por más de pocos segundos, el cerebro no puede recibir sangre y oxígeno, y las células cerebrales pueden morir, lo que causa daño permanente.

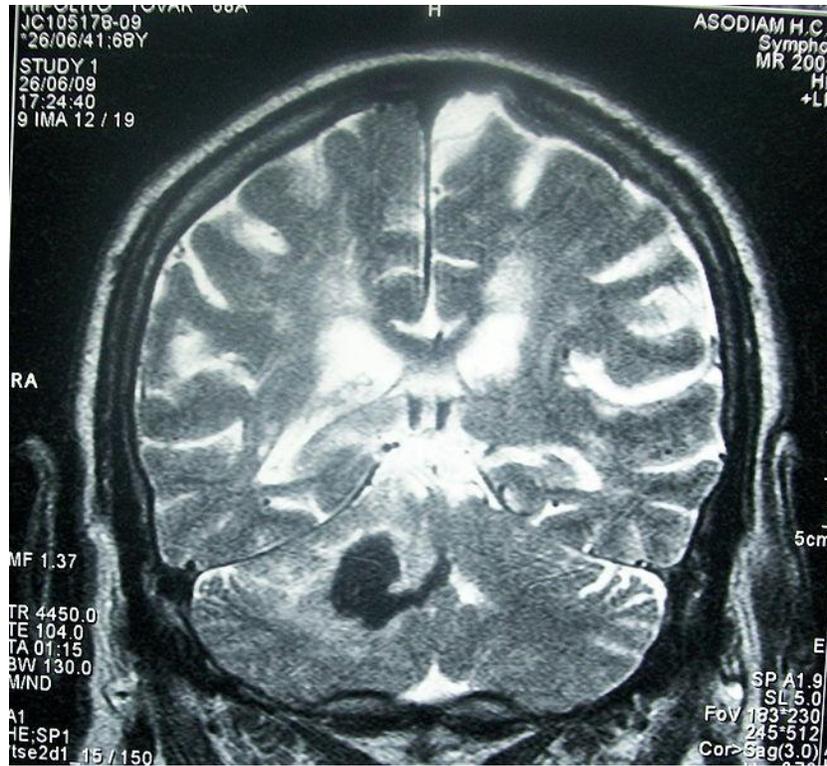


Figura 2. Resonancia Magnética Nuclear de cráneo mostrando hemorragia intracerebral profunda (cerebelo).

La calidad completa de los datos de composición sobre compuestos bioactivos en plantas comestibles y alimentos de origen vegetal son vitales para apuntalar la investigación epidemiológica en los alimentos de origen vegetal y la salud. EuroFIR, abreviatura de Recursos de Información Alimentaria Europea, financiado con fondos comunitarios es un proyecto de una "Red de Excelencia" que tiene como objetivo el desarrollar un sistema

integrado, completo y validado de un banco de datos o información de los recursos que aporten una fuente única, confiable y autorizada de los datos de composición de los alimentos en Europa y de reciente aparición, de los bioactivos compuestos con beneficios potenciales para la salud, el cual podría servir de ejemplo para México y crear así un organismo de este tipo para el conocimiento de productos de alta calidad de compuestos bioactivos mediante un banco de datos.

Una característica fundamental y única de la base de datos bioactivos de EuroFIR es que, además de la inclusión de la evaluación crítica de los datos de composición de los compuestos bioactivos presentes en las plantas comestibles y alimentos de origen vegetal, sea que estos datos se evalúen críticamente sobre los efectos biológicos y fisiológicos sobre la salud humana y obviamente sean compilados.

Este Informe de síntesis: 1.- explora la evidencia que relaciona la ingesta de alimento vegetal con la salud; 2.- identifica los componentes de la planta que pueden transmitir los beneficios de salud, incluyendo compuestos potencialmente bioactivos; 3.- se presentan las principales clases de bioactivos de plantas con potencial para la salud y los beneficios; 4.- presenta trabajos en curso dentro de la EuroFIR para ofrecer calidad y amplia información sobre los niveles y los efectos biológicos de los compuestos bioactivos con beneficios para la salud previstas en planta y alimentos basados de plantas de consumo habitual en Europa. Se sabe que las dietas ricas en alimentos derivados de plantas están generalmente asociadas con los riesgos de enfermedades menores, especialmente en la parte baja las tasas de enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. Debido a esto, las recomendaciones dietéticas a través de Europa son recomendar un aumento en el

consumo de alimentos de origen vegetal, incluyendo cereales integrales y frutas y verduras. Lo que sirve de pauta para que México que presenta altos índices y tasas de muertes por obesidad, cáncer y enfermedades cerebrovasculares se pueda generar un organismo de este tipo para poder hacer las mejores recomendaciones en cuanto a alimentos con compuestos bioactivos. Los constituyentes de los alimentos derivados de las plantas son fuentes ricas de muchos nutrientes que pueden tener un efecto beneficioso sobre la salud, por ejemplo, carbohidratos, vitamina C, folato, fibra dietética, β -caroteno y vitamina K. En los países económicamente desarrollados, las dietas abundantes en una variedad de plantas, como las frutas brillantes y verduras de color, se asocian con la reducción del riesgo de desarrollar una enfermedad crónica, y con la salud general y bienestar. Antes de centrarse en las pruebas que relacionan la ingesta de alimentos de origen vegetal y salud, puede ser útil tener en cuenta la amplia gama de nutrientes y otros compuestos potencialmente bioactivos que se encuentran en las plantas de derivados de alimentos y bebidas que pueden transmitir esos beneficios de salud.

Pero surge una pregunta muy interesante, ¿Cuál es la evidencia que vincula el consumo de alimentos vegetales y la salud humana? La evidencia de que el consumo de alimentos derivados de las plantas es protección para la salud ha sido recogida de un número sustancial de estudios epidemiológicos (basados en la población). Hasta la fecha, muchos de estos estudios se han centrado en los constituyentes de las frutas y verduras. Los compuestos se encuentran en otros alimentos de origen vegetal tales como el té, el cacao, cereales, vino y hierbas han sido investigados por sus efectos potencialmente beneficiosos.

4.1.1 Metabolismo celular

El metabolismo es el conjunto de procesos que involucran al anabolismo (síntesis de compuestos) y catabolismo (degradación de compuestos) de manera coordinada y bajo una homeostasis bioquímica (Figura 3) (Melo y Cuamatzi, 2008).

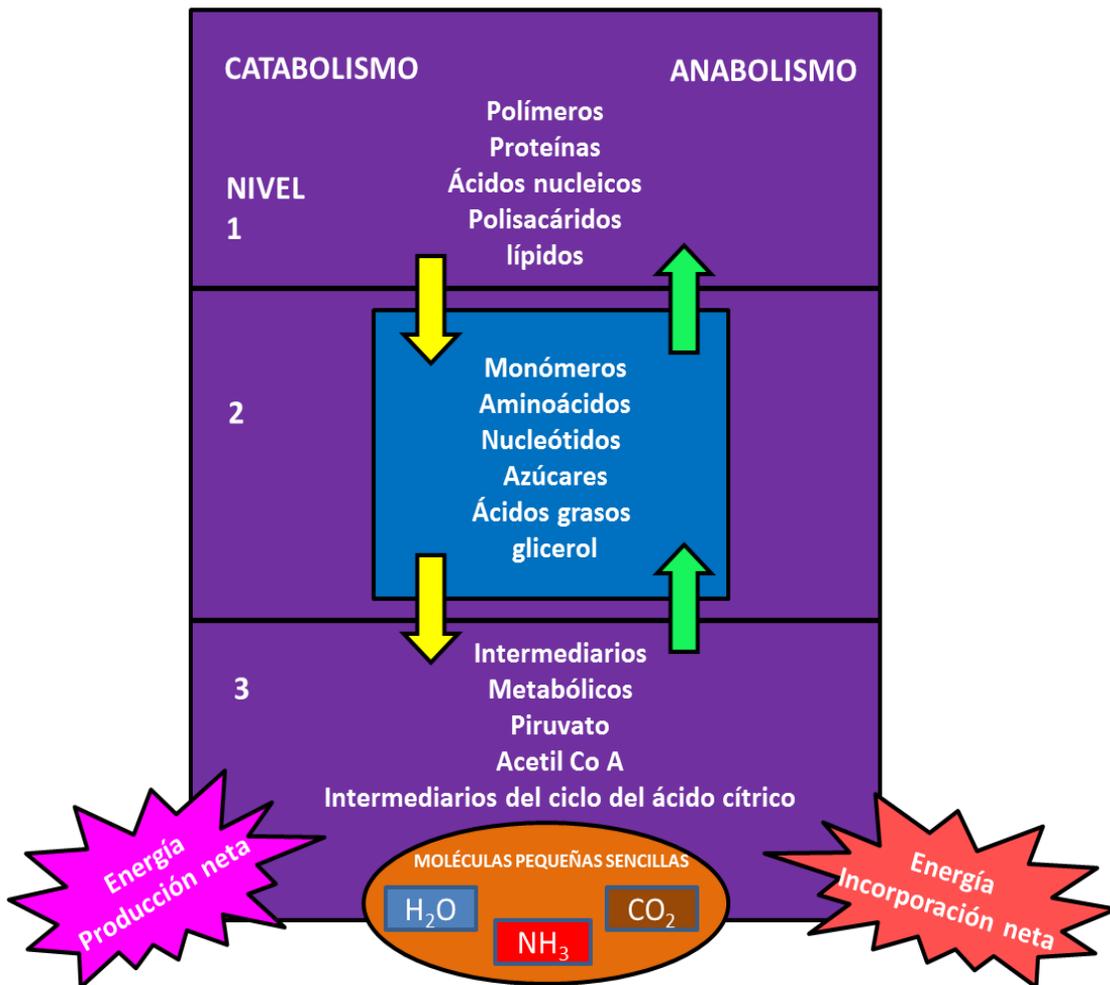


Figura 3. Una breve visión general del metabolismo.

4.1.2 Diferencias entre las Vías catabólicas y las anabólicas

Las vías catabólicas y anabólicas son distintas entre sí, y tienen características propias que constituyen sus diferencias, las cuales son:

1.- Respecto a la oxidación y la reducción:

No todos los pasos de una vía catabólica implican la oxidación (perdida de electrones) de un intermediario metabólico, ni tampoco todos los pasos de una vía anabólica consisten en la reducción (ganancia de electrones) de un intermediario. Por lo que en el catabolismo se usan las formas oxidativas (NAD^+ y NADP^+) y se producen las reducidas (NADH y NADPH), mientras que en anabolismo se necesitan las formas reducidas y se producen las oxidadas (Melo y Cuamatzi, 2008).

La variante en este esquema consiste en que las reacciones anabólicas se utilizan sobre todo NADPH para producir NADP^+ . No obstante, la participación general de los adenina nicotinamida dinucleótido en ambos procesos es un denominador común claro.

2.- Respecto a la energética, el catabolismo es exergónico (generador de energía) de modo que tiene una necesidad neta de ADP y una producción neta de ATP. Luego el ATP sirve como fuente de energía para las reacciones endergónicas (consumidoras de energía) del anabolismo, con formación de ADP (y AMP) (Melo y Cuamatzi, 2008).

3.- Respecto a los materiales iniciales, los productos finales y los metabolitos: los productos finales y los metabolitos intermediarios que se generan en el catabolismo sirven, por lo general, como materiales iniciales en el anabolismo. También puede decirse lo contrario.

Por lo tanto, el catabolismo y el anabolismo son procesos complementarios integrados:

Como se resume en el Cuadro 1, estas relaciones permiten lograr un nivel óptimo de eficiencia metabólica en los organismos:

Cuadro 1. Diferencias principales entre el catabolismo y el anabolismo.

| Catabolismo | Anabolismo |
|---|--|
| Degradante | Sintético |
| De índole oxidante | De índole reductor |
| Generador de energía | Consumidor de energía |
| Variedad de materiales iniciales, pero productos finales bien definidos | Materiales iniciales bien definidos y variedad de productos finales. |

Tomado de: Melo y Cuamatzi, 2008.

4.1.3 Regulación de los procesos metabólicos

El control metabólico debe ser flexible durante la actividad celular, ya que el ambiente externo de la célula no es constante; así pues, el metabolismo se regula mediante el control de

- 1) La cantidad o concentración de cada enzima
- 2) La actividad catalítica de las enzimas (Figura 4)
- 3) La accesibilidad de los sustratos (Melo y Cuamatzi, 2008).

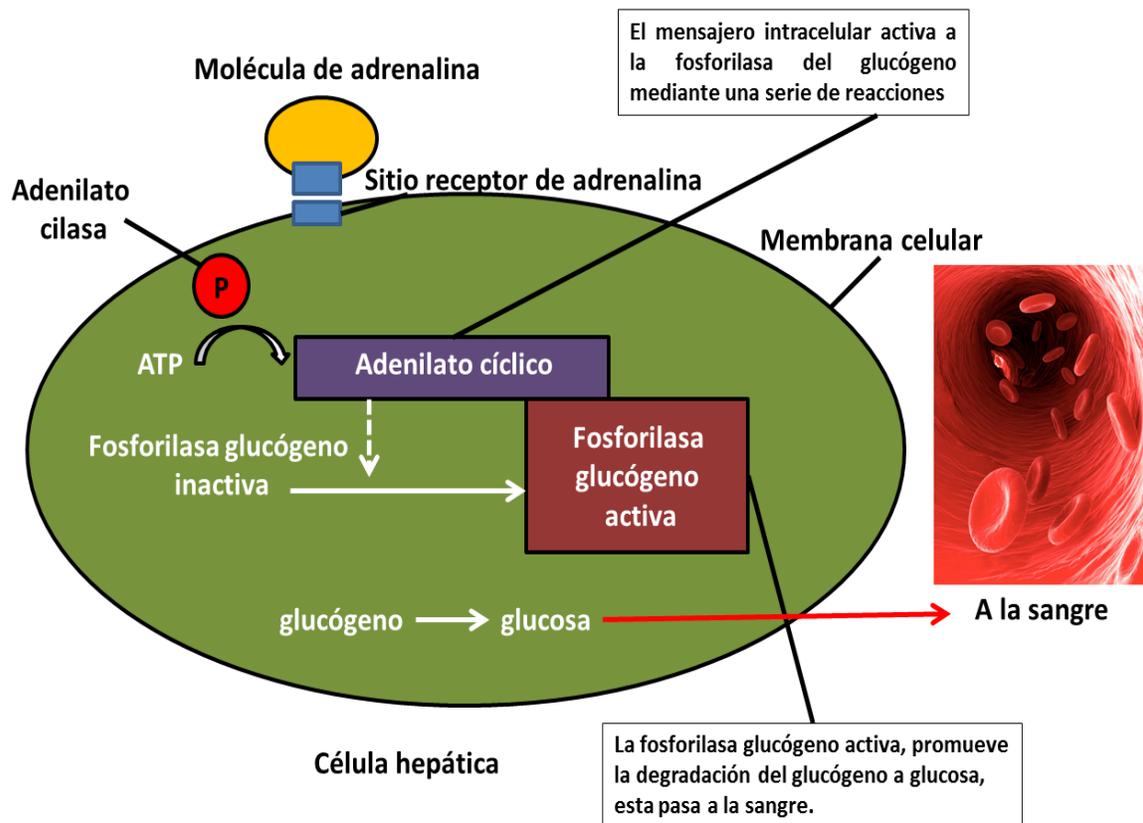


Figura 4. Regulación hormonal de una reacción enzimática. La unión de la hormona adrenalina a sus receptores específicos sobre la superficie de la célula hepática promueve la formación de adenilato cíclico por la adenilato ciclasa unida a la membrana. El adenilato cíclico es un activador alósterico, un mensajero intracelular que en último termino lleva a cabo la conversión de la forma inactiva de la fosforilasa del glucógeno en su forma activa, aumentando de este modo, la velocidad de degradación del glucógeno hepático hasta glucosa sanguínea.

4.1.4 Compartimentación de las vías metabólicas a nivel subcelular

La pauta metabólica de las células eucarióticas está considerablemente afectada por la existencia de compartimentos. La glucólisis, la vía de las pentosas fosfato y la síntesis de los ácidos grasos tiene lugar en el citosol, mientras que la oxidación de los ácidos grasos, el ciclo del ácido cítrico y la Fosforilación oxidativa se realizan en la mitocondria. Algunos procesos, como la gluconeogénesis y la síntesis de la urea, dependen del juego de reacciones que transcurren en ambos compartimentos (Figura 5) (Melo y Cuamatzi, 2008).

El destino de determinadas moléculas depende si están en el citosol o en la mitocondria, de modo que con frecuencia su flujo viene regulado a través de la membrana interna mitocondrial. Por ejemplo, los ácidos grasos transportados al interior de la mitocondria se degradan rápidamente, a diferencia de los ácidos grasos del citosol, que son esterificados o excretados (Melo y Cuamatzi, 2008).

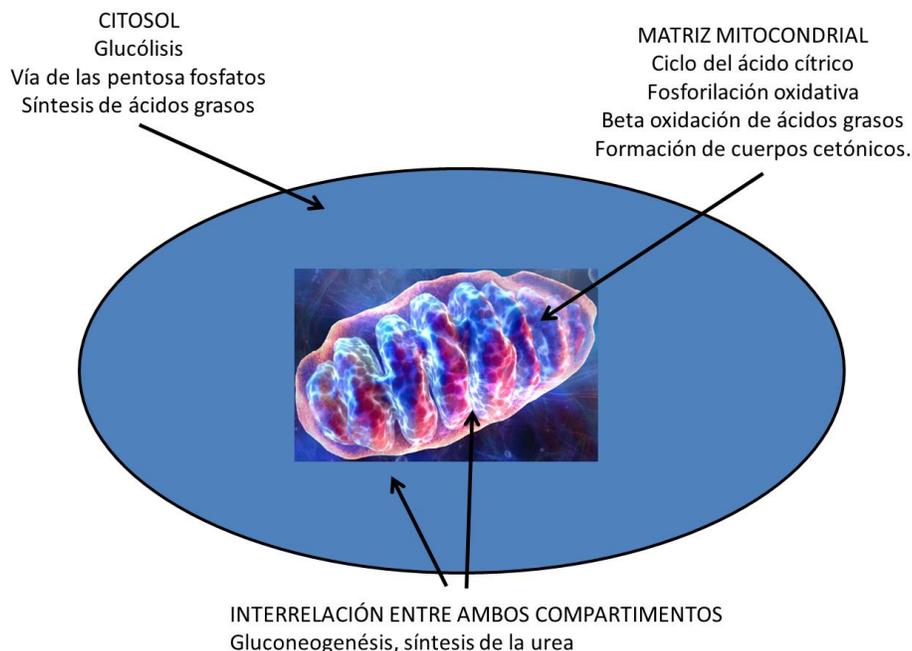


Figura 5. Compartimentación de las principales vías del metabolismo. Adaptado de: Melo y Cuamatzi, 2008.

4.1.5 Balance total de la degradación de los aminoácidos

No es posible dar un resultado contundente y neto de la utilización de los aminoácidos como combustible, debido a que son diferentes los tejidos que participan en las vías metabólicas que a su vez están influenciadas por otros fenómenos metabólicos. Sin embargo, se puede hacer una aproximación definiendo algunas condiciones. Supongamos a un individuo que ha comido 1000 milimoles de aminoácidos, el peso molecular de los residuos de los aminoácidos contenidos en el músculo de bovino es de aproximadamente 100, de modo que esta cantidad de aminoácidos podrá obtenerse de la ingestión de 110 gramos de proteína, que es la cantidad contenida en aproximadamente 530 gramos de carne cruda sin grasas (Melo y Cuamatzi, 2008).

En músculo esquelético, los aminoácidos de cadena ramificada provenientes de las proteínas ingeridas por un individuo en ayunas, son captados principalmente por el tejido muscular esquelético. Estos músculos retiran el nitrógeno principalmente como glutamina y alanina. Suponiendo que los músculos metabolizan los esqueletos carbonados y aportan una pequeña cantidad de carbonato del hígado (Melo y Cuamatzi, 2008).

En el intestino delgado: la mayor parte del aspartato, la asparagina, el glutamato y la glutamina de la dieta se procesan en la mucosa intestinal, este tejido también toma la mayor parte de la glutamina de la sangre para utilizarla como combustible. Gran parte del ion amonio liberado por la hidrólisis de la asparagina y la glutamina aparece como tal en la

sangre portal. La alanina es el otro producto nitrogenado importante, produciéndose también citrulina y otros compuestos (Melo y Cuamatzi, 2008).

En el hígado se metabolizan principalmente la alanina producida o liberada por los músculos y el intestino delgado, y el resto de los aminoácidos de la dieta. El nitrógeno aparece como urea el azufre como sulfato y los esqueletos carbonados como CO₂ y glucosa en un individuo en ayunas, excepto la pequeña cantidad que aparece como acetoacetato (Melo y Cuamatzi, 2008).

El defecto más llamativo es el rendimiento mínimo en fosfato de alta energía a pesar del gran consumo de oxígeno. El metabolismo de los aminoácidos por sí mismo no es capaz de mantener los procesos que requieren energía en el hígado en estas condiciones. Debe observarse que la estequiometría permite que una pequeña producción de glutamato reemplace la cantidad utilizada en los músculos esqueléticos para formar glutamina (Melo y Cuamatzi, 2008).

4.2 LA FUNCIÓN DE LOS FITOQUÍMICOS

Un fitoquímico es un compuesto natural bioactivo que se encuentra en las frutas y verduras, trabaja junto con vitaminas, minerales y fibra para promover beneficios a la salud humana de muchas maneras. Las funciones de los fitoquímicos bioactivos -o la forma de trabajar en el cuerpo- es un área en curso de investigación.

Por ejemplo, algunos estudios muestran que los fitoquímicos:

- 1.- Actúan como antioxidantes
- 2.- Estimulan las enzimas de desintoxicación

- 3.- Estimulan el sistema inmune
- 4.- Positivamente afectan a las hormonas
- 5.- Actúan como agentes antibacterianos o antivirales

4.2.1 ¿Por qué las frutas y verduras son mejores que los suplementos?

Los fitoquímicos por lo general están relacionados con el color de las frutas y verduras verde, amarillo, naranja, rojo, azul, púrpura y blanco. Cientos de fitoquímicos han sido descubiertos. Se recomiendan grandes beneficios de todos ellos por comer de 5 a 9 porciones de frutas y verduras cada día.

Se deben consumir sólo frutas y verduras, no píldoras o suplementos, porque las frutas y verduras proveen los fitoquímicos y nutrientes de la naturaleza. Cuando se comen las frutas y verduras, los nutrientes se absorben con facilidad para proporcionar los máximos beneficios para la salud. En contraste, los suplementos o píldoras contienen grandes dosis de sólo uno o un par de fitoquímicos. Estos suplementos aislados no han demostrado ser efectivos o seguros aún.

Al comer una variedad de frutas y verduras de colores - verde, amarillo, naranja, rojo, azul, púrpura y blanco- se está dando al cuerpo una amplia gama de nutrientes que son importantes para una buena salud. Cada color tiene algo único, como diferentes vitaminas, minerales y fitoquímicos que combaten la enfermedad, que trabajan juntos para proteger su salud. Sólo las frutas y verduras, no las pastillas o suplementos, pueden dar estos nutrientes en la naturaleza.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que una alta ingesta de frutas y verduras, así como de granos está fuertemente asociada con un menor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, tales como el cáncer y la enfermedad cardiovascular (ECV), que son las 2 principales causas de muerte en los Estados Unidos y en la mayoría de los países industrializados. Se estima que un tercio de todas las muertes por cáncer en los Estados Unidos podrían evitarse con una modificación de la dieta adecuada. Esto sugiere que el cambio en el comportamiento alimentario, tales como aumentar el consumo de frutas, verduras y granos enteros, y estilos de vida relacionados es una estrategia práctica para significativamente reducir la incidencia de cáncer. Se debe evitar el consumo de comida chatarra porque produce daños a largo plazo en la salud. Se debe concientizar a las personas a consumir frutas y verduras y dejar atrás las bebidas altamente azucaradas.

En 1982, la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos incluyó directrices en su informe sobre la dieta y el cáncer, haciendo hincapié en la importancia de las frutas y hortalizas. El valor de la adición de cítricos, frutas ricas en caroteno y verduras, y verduras crucíferas a la dieta para reducir el riesgo de cáncer, en particular. En 1989, un informe de la Academia Nacional de Ciencias sobre la dieta y la salud recomienda consumir 5 o más porciones de frutas y verduras diariamente para reducir el riesgo de cáncer y enfermedades del corazón.

4.2.2 Fitoquímicos

El "fito" de los fitoquímicos palabra que se deriva de la palabra griega fito, que significa planta. Por lo tanto, los fitoquímicos son sustancias químicas vegetales. Los fitoquímicos se definen como compuestos bioactivos de plantas sin nutrientes en las frutas, verduras, granos, y otros alimentos vegetales que se han ligado a la reducción el riesgo de las principales enfermedades crónicas.

Se estima que aproximadamente 5000 fitoquímicos individuales se han identificado en frutas, verduras, y granos, pero un gran porcentaje aún son desconocidos y deben ser identificados antes de que podamos entender los beneficios para la salud de los fitoquímicos en los alimentos enteros. Sin embargo, la evidencia más convincente sugiere que los beneficios de los fitoquímicos en frutas y verduras puede ser incluso mayor de lo que se entiende en la actualidad, debido a que el estrés oxidativo inducido por radicales libres está implicado en la etiología de una amplia gama de enfermedades crónicas.

Los fitoquímicos pueden ser clasificados como carotenoides, compuestos fenólicos, alcaloides, compuestos que contienen nitrógeno y compuestos orgánicos de azufre compuestos. El grupo más estudiado de los fitoquímicos son los fenoles y carotenoides.

4.2.3 Compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos son compuestos que poseen uno o más anillos aromáticos con uno o más grupos hidroxilo y generalmente se clasifican como ácidos fenólicos, flavonoides, estilbenos, cumarinas, y los taninos. Los compuestos fenólicos son los productos del metabolismo secundario en plantas, proporcionando esenciales funciones en la reproducción y el crecimiento de las plantas; actuando como mecanismos de defensa

contra agentes patógenos, parásitos y depredadores, así como contribuyendo a la coloración de las plantas. Además de sus funciones en las plantas, los compuestos fenólicos en nuestra dieta pueden proporcionar beneficios para la salud asociados con un menor riesgo de las enfermedades crónicas. Entre las 11 frutas consumidas más comúnmente en los Estados Unidos, el arándano tiene el mayor contenido fenólico total, seguido de la manzana, uva roja, fresa, piña, plátano, melocotón, limón, naranja, pera y pomelo. Entre los 10 vehículos comunes que se consumen en los Estados Unidos, el brócoli posee el mayor contenido de fenoles totales, seguido de cebolla, espinacas, pimiento amarillo, rojo, zanahoria, repollo, papa, lechuga, apio y pepino. Se estima que los flavonoides representan aproximadamente dos tercios de los compuestos fenólicos en nuestra dieta y la tercera parte restante son de ácidos fenólicos.

4.2.4 Los flavonoides

Los flavonoides son un grupo de compuestos fenólicos con actividad antioxidante que se han identificado en frutas, verduras y otros alimentos vegetales, y que han sido vinculados a la reducción del riesgo de las principales enfermedades crónicas. Más de 4000 flavonoides distintos han sido identificados. Suelen tener una estructura genérica consistente en dos grupos aromáticos anillos (anillos A y B) unidas por 3 átomos de carbono que son por lo general un anillo heterocíclico oxigenado, o el anillo C. Las diferencias en la estructura genérica del anillo heterociclo C los hace clasificar de tal forma como flavonoles, flavonas, flavonoles (catequinas), flavanonas, antocianidinas, y las isoflavonas. Los flavonoles (quercetina, kaempferol y miricetina), flavonas (luteolina y apigenina), flavonoles (catequina, epicatequina, epigallocatequina, galato de epicatequina, y galato de epigallocatequina), flavanonas (naringenina), antocianidinas, e isoflavonoides (genisteína)

flavonoides son comunes en la dieta. Los flavonoides con mayor frecuencia se encuentran en la naturaleza en forma de conjugados o en formas glicosiladas o esterificados, pero pueden ocurrir como agliconas, especialmente como resultado de los efectos de la elaboración de alimentos. Muchos glucósidos diferentes se pueden encontrar en la naturaleza; 80 diferentes azúcares se ha descubierto que se pueden unir a los flavonoides. Las antocianidinas dan los colores rojo y azul en algunas frutas y verduras.

El consumo humano de todos los flavonoides se estima en unos pocos cientos de miligramos (650 mg/d). El promedio total de ingesta de flavonoles (quercetina, miricetina y kaempferol) y flavonas (luteolina y apigenina) se estimó como 23 mg/d, de quercetina que contribuyó 70%; kaempferol, 17%; miricetina, 6%; luteolina, 4%, y apigenina 3%.

Los ácidos fenólicos se pueden subdividir en dos grupos principales, ácidos hidroxibenzoico y ácidos hidroxicinámicos. Derivados de ácido hidroxibenzoico incluyen p-hidroxibenzoico, protocatéquico, vainillinico, siríngico y ácido gálico. Están comúnmente presentes en la forma unida y son típicamente un componente de una estructura compleja como ligninas y taninos hidrolizables. También se puede encontrar en forma de derivados de azúcares y ácidos orgánicos en alimentos de origen vegetal.

Derivados del ácido hidroxicinámico incluyen: p-cumárico, cafeico, los ácidos ferúlico y sinápico. Están presentes principalmente en la forma unida, ligada a los componentes estructurales de la pared celular, tal como celulosa, lignina y proteínas a través de enlaces éster. El ácido ferúlico esta principalmente en las semillas y las hojas de las plantas, principalmente como conjugados covalentemente unidos a mono-y disacáridos, pared

celular de plantas, polisacáridos, glicoproteínas, poliaminas, lignina y biopolímeros insolubles en hidratos de carbono. El salvado de trigo es una buena fuente de ácidos ferúlicos, que están esterificados a la hemicelulosa de las paredes celulares. Libre, soluble conjugado y unido al ácido ferúlico en los granos están presentes en la relación de 0.1:1:100.

El procesamiento de alimentos, tales como el tratamiento térmico, la pasteurización, fermentación, y la congelación, contribuye a la liberación de estos ácidos fenólicos enlazados. Los ácidos cafeico, ferúlico, p-cumárico, protocatéquico, y vainilínico están presentes en casi todas las plantas. Los ácidos clorogénicos y curcumina son también derivados principales de los ácidos hidroxicinámicos presentes en las plantas. Los ácidos clorogénicos son el éster del ácido cafeico y son el sustrato para la oxidación enzimática que conduce a pardeamiento, especialmente en las manzanas y las patatas. La curcumina es hecha de dos ácidos ferúlicos unidos por un metileno en una estructura de dicetona y es el principal pigmento amarillo de la mostaza.

4.2.5 Los carotenoides

Los carotenoides de los pigmentos han recibido atención también considerable ~~porque~~ tanto por su función de provitamina y funciones antioxidantes. Más de 600 carotenoides diferentes han sido identificados en la naturaleza. Ellos se producen ampliamente en plantas, microorganismos y animales. Los carotenoides tienen un esqueleto de 40 unidades de isopreno. La estructura se puede ciclar en uno o ambos extremos, puede tener distintos niveles de hidrogenación, o pueden poseer grupos funcionales con oxígeno. El licopeno y el caroteno son ejemplos de carotenoides aciclizado y ciclado, respectivamente. Los

compuestos carotenoides más comúnmente ocurren en la naturaleza en su forma trans. El rasgo más característico de los carotenoides es la larga serie de dobles enlaces conjugados que forman la parte central de la molécula. Esto les da su forma, la reactividad química, y propiedades de absorción de la luz. El caroteno, y la criptoxantina son capaces de funcionar como provitamina A.

La zeaxantina y luteína son los carotenoides principales en la región macular (mancha amarilla) de la retina en los seres humanos. Verduras y frutas anaranjadas, como las zanahorias, las batatas, calabaza, calabaza, papaya, mango y melón, son fuentes ricas de los carotenoides. Tomates, sandía, pomelo rosa, albaricoque, guayaba y rosas son las fuentes más comunes de licopeno. En el 85% de los Estados Americanos, su ingesta de licopeno proviene de productos de tomate procesados tales como salsa de tomate, pasta de tomate y sopa de tomate.

Su reactividad depende de la longitud de la cadena de los dobles enlaces conjugados y las características de los grupos terminales. Los radicales carotenoides son estables en virtud de la deslocalización de los electrones desapareados sobre la cadena de polieno conjugado de las moléculas. Esta deslocalización también permite que las reacciones de adición puedan ocurrir en muchos sitios en el radical. La astaxantina, zeaxantina, y luteína son excelentes antioxidantes liposolubles que limpian los radicales libres, especialmente en un entorno soluble en lípidos. Los carotenoides en concentración suficiente pueden evitar la oxidación de lípidos y el estrés oxidativo relacionado.

4.2.6 Papel de los fitoquímicos en la prevención del cáncer

Las células humanas y otros organismos están constantemente expuestos a una variedad de agentes oxidantes. Estos agentes pueden estar presentes en el aire, los alimentos y agua, o pueden ser producidos por la actividad metabólica dentro de las células. El factor clave es mantener un equilibrio entre oxidantes y antioxidantes para mantener óptimas condiciones fisiológicas. La sobreproducción de oxidantes puede causar un desequilibrio, lo que lleva a estrés oxidativo, especialmente en infecciones crónica bacteriana, viral, y parasitarias.

El estrés oxidativo puede causar daño oxidativo a las grandes biomoléculas tales como lípidos, proteínas y ADN, dando lugar a un aumento del riesgo de cáncer y enfermedades cardiovasculares. Para prevenir o retardar el estrés oxidativo inducido por radicales libres, suficientes cantidades de antioxidantes es necesario estar consumiendo. Las frutas, verduras y granos integrales contienen una amplia variedad de compuestos antioxidantes (fitoquímicos), tales como fenoles y carotenoides, y puede ayudar a proteger los sistemas celulares del daño oxidativo y también pueden reducir el riesgo de enfermedades crónicas.

4.2.7 Pruebas epidemiológicas convincentes de que el consumo regular de frutos y verduras puede reducir el riesgo de cáncer

En 128 de 156 estudios sobre la dieta, el consumo de frutas y verduras fue encontrado que tienen un efecto protector significativo. El riesgo de cáncer fue 2 veces mayor en las personas con un bajo consumo de frutas y vegetales que en aquellos con un alto consumo. Protección significativa se encontró en 24 de 25 estudios de cáncer de pulmón. Las frutas fueron significativamente protectoras en el cáncer de esófago, oral cavidad, y la laringe. Las frutas y verduras son de protección para el cáncer de páncreas y el estómago en 26 de 30 estudios y de colon y el cáncer de vejiga en 23 de 38 estudios. El estudio prospectivo de

9.959 hombres y mujeres en Finlandia mostraron una asociación inversa entre la ingesta de flavonoides y la incidencia de cáncer en todos los sitios combinados.

El consumo de quercetina de cebollas y manzanas se encontró que era inversamente asociado con el riesgo de cáncer de pulmón. El efecto de la cebolla era particularmente fuerte en contra de carcinoma de células cancerosas. Boyle et al. mostraron que los niveles plasmáticos elevados de quercetina después de comer cebollas fue acompañado por una mayor resistencia a rotura de hebra de ADN por linfocitos y disminución de los niveles de algunos metabolitos oxidativos en la orina.

La carcinogénesis es un proceso de múltiples etapas, y el daño oxidativo está ligado a la formación de tumores a través de varios mecanismos. El estrés oxidativo inducido por radicales libres provoca daño en el ADN, que, cuando se deja sin reparar, puede conducir a la mutación de una sola base y doble filamento, rompimiento de los enlaces cruzados del ADN, y roturas cromosómicas y el reordenamiento.

Esta daño oxidativo potencialmente cancerígeno podría ser impedido o limitado por la dieta de antioxidantes encontrados en frutas y verduras. Los estudios hasta la fecha han demostrado que los fitoquímicos en algunas frutas y verduras pueden tener mecanismos de acción complementarios, incluyendo la actividad antioxidante y la superposición de los radicales libres; regulación de la expresión génica en la proliferación celular, desdiferenciación de células, oncogenes y genes supresores de tumores, inducción de detención del ciclo celular y la apoptosis, la modulación de la actividad de las enzimas en la desintoxicación, oxidación y reducción, la estimulación del sistema inmune, la regulación del metabolismo de la hormona; y efectos antibacterianos y antivirales.

4.2.8 Beneficios para la salud de los fitoquímicos en los alimentos enteros

La hipótesis de que los antioxidantes de la dieta pueden disminuir el riesgo de enfermedad crónica se ha desarrollado a partir de estudios epidemiológicos. La pregunta clave aquí es si un fitoquímico purificado tiene el mismo beneficio de salud como el compuesto cuando su origen es un alimento o una mezcla de los alimentos. Ahora se cree ampliamente que las acciones de los suplementos dietéticos por sí solos no explican los beneficios observados para la salud de las dietas ricas en frutas, verduras, y porque, por sí solo, el antioxidante individual estudiado en los ensayos clínicos no parece tener efectos preventivos consistentes.

El compuesto puro aislado o bien pierde su bioactividad o no se comporta de la misma manera que el compuesto en los alimentos enteros. Por ejemplo, numerosas investigaciones han demostrado que el riesgo de cáncer está inversamente relacionado con el consumo de vegetales verdes y amarillos y frutas, debido a que el caroteno está presente en abundancia en estos vegetales y frutas, que ha sido ampliamente investigado como un posible agente preventivo del cáncer. Sin embargo, el papel de los carotenoides como suplementos anticancerígenos ha sido cuestionado recientemente como un resultado de varios estudios clínicos. En un estudio, la incidencia de cáncer de piel se mantuvo sin cambios en los pacientes que reciben un suplemento con caroteno.

Extractos fitoquímicos de las frutas y las verduras recientemente han demostrado tener potencial antioxidante y efectos antiproliferativos, y la combinación de fitoquímicos de las frutas y hortalizas se propuso para ser responsable de la potente actividad antioxidante y anticancerosa de estos alimentos. La actividad antioxidante total de los fitoquímicos en 1 g

de manzanas con cáscara es equivalente a 83,3 moles equivalentes de vitamina C; o dicho de otra manera, el valor antioxidante de las manzanas en 100 g es equivalente a 1500 mg de vitamina C. Esto es mucho más alto que la actividad antioxidante total de 0,057 mg de vitamina C (la cantidad de vitamina C en 1 g de manzanas con cáscara) que es equivalente a 0,32 equivalente mol de vitamina C. En otras palabras, la vitamina C en las manzanas contribuye con 0,4% de su actividad antioxidante total.

Por lo tanto, la mayor parte de la actividad antioxidante proviene de fitoquímicos, no de vitamina C. La combinación natural de fitoquímicos en frutas y verduras es responsable de su potente actividad antioxidante. Los extractos de manzana también contienen compuestos bioactivos que inhiben el crecimiento de células tumorales *in vitro*. Fitoquímicos en las manzanas con cáscara (50 g/L en base húmeda) inhiben la proliferación de células en un 43% en el cáncer de colon. Sin embargo, esto se reduce a 29% cuando la manzana no tiene cáscara.

Las diferentes especies y variedades de frutas, verduras y granos tienen diferentes perfiles fitoquímicos. La combinación de naranja, manzana, uva y arándano muestra un efecto sinérgico en la actividad antioxidante. Por lo tanto, es necesario que los consumidores de los fitoquímicos asimilen una amplia variedad de frutas, verduras y granos enteros para beneficios de salud óptimos. Se llega a la conclusión que la prevención del cáncer se logra mejor por el consumo de un amplia variedad de frutas y verduras, aunque un grupo de frutas y verduras puede dominar un determinado tipo de cáncer. Al mejorar la nutrición y la salud, los consumidores deben obtener los antioxidantes de la dieta y no de suplementos

dietéticos, que no contienen la combinación equilibrada de fitoquímicos que se encuentran en frutas y verduras y otros alimentos integrales.

Más importante aún, la obtención de antioxidantes a partir de la ingesta dietética por el consumo de una amplia variedad de alimentos es improbable que resulte en el consumo de cantidades tóxicas, porque los alimentos procedentes de plantas contienen muchos diversos tipos de fitoquímicos en diversas cantidades. Frutas y verduras que se consumen en las cantidades recomendadas (5-10 porciones de frutas y verduras al día) son seguras. Además, los beneficios para la salud del consumo de frutas y verduras se extienden más allá de reducir el riesgo de cáncer en vías de desarrollo y la ECV. Los beneficios también incluyen efectos preventivos sobre otras enfermedades crónicas, tales como catarata relacionada con la edad, degeneración macular, central y enfermedades neurodegenerativas, así como la diabetes.

Los efectos aditivos y sinérgicos de los fitoquímicos en frutas y verduras han sido propuestos por ser responsables de su potente actividad antioxidante y contra el cáncer. El beneficio de una dieta rica en frutas y vegetales se atribuye a la mezcla compleja de compuestos fitoquímicos presentes en estos alimentos integrales. Esto explica en parte por qué no solo un antioxidante puede sustituir la combinación de fitoquímicos naturales en frutas y verduras en el logro de los observados beneficios para la salud. Miles de fitoquímicos están presentes en alimentos integrales. Estos compuestos difieren en tamaño molecular, polaridad, y solubilidad, que puede afectar a la biodisponibilidad y distribución de cada fitoquímico en diferentes macromoléculas, orgánulos subcelulares, células, órganos

y tejidos. Esta equilibrada combinación natural de los fitoquímicos presentes en frutas y verduras no sólo tiene que ser imitado por las píldoras o comprimidos.

El uso de suplementos dietéticos está creciendo, especialmente entre los consumidores. Sin embargo, muchos de estos suplementos dietéticos se han desarrollado en base a la investigación de resultados derivados de los análisis bioquímicos y químicos y los estudios en cultivo celular *in vitro*, y en experimentos con animales *in vivo* y no de los estudios de intervención humana. Los beneficios de los fitoquímicos naturales en la salud a bajos niveles presentes en frutas y verduras no significan que estos compuestos sean más eficaces o seguros cuando se consume a una mayor dosis, incluso en una forma de suplemento dietético puro. En términos generales, dosis más altas aumentan el riesgo de toxicidad. El principio básico de toxicología es que cualquier compuesto puede ser tóxico si la dosis es lo suficientemente alta, y los suplementos dietéticos no son una excepción.

Por lo tanto, una comprensión completa de la eficacia y la seguridad a largo plazo de muchos suplementos dietéticos necesita más investigación. También es importante diferenciar la dosis farmacológica de la dosis fisiológica (o nutricional). Las dosis se utilizan clínicamente para tratar enfermedades específicas en ciertas situaciones y requieren de una receta médica, en cambio las dosis fisiológicas (o nutricional) se utilizan para mejorar o mantener la salud óptima, como en suplementos dietéticos o en los alimentos. En el caso de los nutrientes antioxidantes, la adecuada dosis fisiológica (o nutricional), debe seguir los aportes dietéticos recomendados. La dosis farmacológica no es igual a la dosis fisiológica (o nutricional) y, en algunos casos, puede ser tóxico para uso a largo plazo. Actualmente, no hay dietética recomendada de derechos de emisión para los fitoquímicos.

Por lo tanto, no es prudente tomar megadosis de fitoquímicos purificados como suplementos dietéticos antes de la aparición de un fuerte apoyo de pruebas científicas.

4.2.9 Los nutrientes que desempeñan un papel antioxidante

Los efectos beneficiosos potenciales de los antioxidantes en la protección contra las enfermedades han sido un argumento para recomendar el incremento de la ingesta de varios nutrientes por encima de los obtenidos por los métodos convencionales. Las propiedades antioxidantes deben ser consideradas en las decisiones relativas a las necesidades diarias de estos nutrientes.

Los miembros de la Junta de Alimentos y Nutrición del Consejo Nacional de Investigación de los Estados Unidos, definió recientemente un antioxidante como una sustancia en los alimentos que disminuye significativamente los efectos adversos de las especies reactivas de oxígeno, especies reactivas de nitrógeno, o ambos en la función fisiológica normal en el ser humano. Se reconoce que esta definición es algo estrecha, porque el mantenimiento de la estabilidad de la membrana es también una característica de la función antioxidante y una función importante y antioxidante de la vitamina A y el zinc.

4.2.10 La necesidad de antioxidantes biológicos

Actualmente está bien establecido que los radicales libres, especialmente superóxido ($O_2\cdot^-$), óxido nítrico ($NO\cdot$), y otras especies reactivas tales como H_2O_2 , se producen continuamente *in vivo*. El superóxido en particular se produce por la fuga de las cadenas de transporte de electrones dentro de los sistemas P450 de mitocondrias y microsomas o más

formadas deliberadamente, por ejemplo, por los fagocitos activados como parte de la defensa inmune primaria en respuesta a sustancias extrañas o para combatir la infección por microorganismos. El óxido nítrico se produce a partir de la L-arginina por la óxido nítrico sintasa, y estas enzimas se encuentran en prácticamente todos los tejidos del cuerpo de los mamíferos, aunque a niveles muy diferentes.

El óxido nítrico es un radical libre, pero se cree que es esencialmente un metabolito beneficioso y de hecho puede reaccionar con peróxidos de lípidos y ejercer una función como un antioxidante. El óxido nítrico también sirve como un mediador mediante el cual los macrófagos expresan actividad citotóxica contra los microorganismos y células neoplásicas. Si el óxido nítrico está en una concentración suficientemente alta, que puede reaccionar rápidamente con el superóxido en la ausencia de un catalizador para formar peroxinitrito. El peroxinitrito es una especie de nitrógeno potencialmente perjudicial que puede reaccionar a través de varios mecanismos diferentes, incluyendo la formación de un intermediario con la reactividad del radical hidroxilo.

Para hacer frente a especies oxidantes potencialmente perjudiciales reactivas (ROS), los tejidos aerobios contienen endógenamente enzimas antioxidantes tales como la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y la catalasa y varias sustancias exógenamente eliminadoras de tales radicales como las vitaminas E y C y los carotenoides. En condiciones normales, las altas concentraciones de SOD mantienen las concentraciones de superóxido demasiado baja para permitir la formación de peroxinitrito. También es importante mencionar al antioxidante glutatión reducido (GSH). El GSH es ubicuo en tejidos aerobios, y aunque no es un nutriente, que se sintetiza a partir de aminoácidos que

contienen sulfhidrilo y es muy importante en el metabolismo intermediario antioxidante.

Los componentes de los tejidos biológicos hacen una mezcla ideal de sustratos para la oxidación. Los ácidos grasos poliinsaturados, metales de oxígeno, y la transición están presentes en abundancia, pero se impide la reacción por la organización celular y la estructura. Los ácidos grasos poliinsaturados en membranas siempre se encuentran con metales de transición, en la vitamina E, particularmente en el hierro, están destinadas tanto al transporte y almacenamiento de proteínas; en abundantes sitios de unión de proteínas tales para prevenir la sobrecarga de la molécula de proteína con iones metálicos. Las estructuras de los tejidos, sin embargo, se descomponen durante la inflamación y la enfermedad, y liberación de hierro y otros metales de transición se han detectado. Metabolitos potencialmente dañinos pueden surgir de las interacciones entre los metales de transición y las ROS descritas anteriormente.

Durante la inflamación u otras formas de estrés y la enfermedad, las medidas que se adopten nuevas por el cuerpo para contrarrestar los daños potencialmente pro-oxidantes. El cuerpo altera el transporte y la distribución de hierro mediante el bloqueo de la movilización de hierro y la absorción de la absorción del hierro y estimulante del plasma por el hígado, el bazo y macrófagos.

4.2.11 Actividad biológica prooxidante de los antioxidantes

La mayoría de los antioxidantes son antioxidantes biológicos porque al aceptar un electrón no apareado, el radical intermediario libre formado tiene una larga vida relativamente media en el entorno biológico normal. La vida media larga significa que estos productos

intermediarios se mantienen estables durante el tiempo suficiente para interactuar de manera controlada con los compuestos intermediarios que impiden la autooxidación, y el exceso de energía del electrón excedente se disipa sin dañar a los tejidos. Así, se cree que el radical tocoferoxilo formado por oxidación de alfa-tocoferol es suficientemente estable para permitir su reducción por la vitamina C o el GSH para regenerar el quinol en lugar de oxidante de ácidos grasos circundantes. Asimismo las formas oxidadas de vitamina C, el ascorbil y deshidroascorbato, pueden reciclarse de nuevo a ascorbato por GSH reductasa o la enzima deshidroascorbato. La capacidad de reciclar estos antioxidantes en la dieta puede ser una indicación de su esencialidad fisiológica para funcionar como antioxidantes.

Los carotenoides son antioxidantes biológicos también, pero sus propiedades antioxidantes dependerán en gran medida de la tensión del oxígeno y la concentración. Palozza sugiere que las reacciones de autooxidación de beta-caroteno puede ser controlada por la presencia de otros antioxidantes (por ejemplo, vitaminas E y C) o de otros carotenoides. Hay algunas pruebas de que los suplementos grandes de nutrientes solubles en grasa tales como los carotenoides como el beta-caroteno y otros pueden competir entre sí durante la absorción y reducir las concentraciones plasmáticas de otros nutrientes derivados de la dieta. Sin embargo, la falta de otros antioxidantes es improbable que explique el aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en el estudio en una intervención con alfa-tocoferol y beta-caroteno, porque no había ninguna diferencia en la incidencia de cáncer entre el grupo que recibió tanto b-caroteno y alfa-tocoferol y los grupos que recibieron un tratamiento único.

El radical libre formado a partir de un antioxidante de la dieta es potencialmente un pro-

oxidante al igual que cualquier otro radical libre. En las condiciones biológicas que pueden desviarse de la norma, siempre existe la posibilidad de que un antioxidante de radicales libres para convertirse en un pro-oxidante si una molécula de receptor adecuado está presente para aceptar el electrón y promover la auto-oxidación. Los iones minerales son particularmente importantes pro-oxidantes. Por ejemplo, la vitamina C va a interactuar con el cobre y el hierro para generar iones cuprosos o ferroso, respectivamente, ambos de los cuales son potentes pro-oxidantes. Afortunadamente, los iones minerales están estrechamente ligados a las proteínas y son generalmente incapaces de reaccionar con los componentes del tejido a menos que haya una ruptura de la integridad del tejido. Tales circunstancias pueden ocurrir en asociación con la enfermedad y la activación de fagocitos en cantidades excesivas, pero incluso en estas circunstancias hay alojamiento metabólico rápido en la forma de la respuesta de fase aguda para minimizar los efectos potencialmente perjudiciales de un aumento de iones minerales libres en los líquidos extracelulares.

4.2.12 Vitamina C

Muchas, si no la totalidad de las propiedades biológicas de la vitamina C están relacionadas con sus propiedades redox. Por ejemplo, los defectos esenciales en el escorbuto, tales como la descomposición de las fibras del tejido conectivo y la debilidad muscular ambos están vinculados a reacciones de hidroxilación en el que el ascorbato mantiene débilmente unida en forma ferrosa para evitar su oxidación a la forma férrica.

El ascorbato exhibe funciones similares redox en la biosíntesis de catecolaminas y en la actividad microsomal de enzimas de tipo citocromo P450, aunque esta última sólo puede ser importante en los animales jóvenes. En el ojo, la concentración de vitamina C puede ser

50 veces mayor que en el plasma y puede proteger contra el daño oxidativo de la luz. La vitamina C también está presente en las gónadas, donde pueden jugar un papel crítico en la maduración del espermatozoide. La espermatogénesis implica muchas más divisiones celulares que lo hace la ovogénesis, resultando en un aumento del riesgo de mutación. Fraga *et al.* informaron que los niveles de espermatozoide oxidado nucleósido 8-OH-2'-desoxiguanosina (un indicador del daño oxidativo al ADN) variaron inversamente con la ingesta de vitamina C (5 a 250 mg/día). Frei también mostraron que la vitamina C era superior a todos los otros antioxidantes biológicos en el plasma en la protección de los lípidos expuestos *ex vivo* a una variedad de fuentes de estrés oxidativo. La importancia de la vitamina C en la estabilización de los diversos componentes del plasma, tales como el ácido fólico, la homocisteína, proteínas, otros micronutrientes, etc, no se ha evaluado adecuadamente. Cuando el plasma sanguíneo se separa de los eritrocitos, la vitamina C es el antioxidante primero que desaparece.

La vitamina C es un antioxidante de gran alcance, ya que puede donar un átomo de hidrógeno y formar relativamente radicales libres estables como el ascorbilo. Como secuestrante de ROS, el ascorbato ha demostrado ser eficaz contra el radical anión superóxido, peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo, y el oxígeno singlete. La vitamina C también neutraliza especies reactivas de óxido de nitrógeno para evitar la nitrosación de moléculas diana.

Por lo tanto, existen mecanismos para reciclar la vitamina C de manera similar a los de la vitamina E. En los tejidos atróficos o tejidos expuestos a la inflamación, la viabilidad celular puede fallar y con ella la capacidad de reciclar la vitamina C. En tal entorno, la

capacidad de los granulocitos recién liberados o macrófagos para remover la vitamina C del fluido circundante puede ser muy valiosa para la conservación de un nutriente esencial, así como para reducir el riesgo del ascorbato de convertirse en un prooxidante a través de su habilidad para reducir el hierro.

4.2.13 Un requisito para los nutrientes antioxidantes

Los radicales libres son un producto del metabolismo de los tejidos estresados, y el daño potencial que puede causar es minimizado por la capacidad antioxidante y los mecanismos de reparación dentro de la célula. Una importante fuente dietética de los nutrientes antioxidantes es la ingesta de frutas y verduras, y ahora está bien establecido que las personas que consumen cantidades abundantes de estos alimentos tienen un menor riesgo de enfermedades crónicas que aquellos cuyo consumo es menor. Estas observaciones sugieren que las necesidades de nutrientes antioxidantes de la población en general pueden ser atendidas por un consumo abundante de frutas y verduras y el lema "5 raciones al día" ha sido promovido para dar a conocer esta idea.

Pero surge una pregunta, ¿los efectos pueden ser minimizados por una ingesta abundante de antioxidantes de la dieta en forma de frutas y hortalizas, o son necesarios los suplementos?, la respuesta debe ser la correcta porque existen desafortunadamente muchos cambios irreversibles que conducen al estado de enfermedad crónica.

Es generalmente reconocido que ciertos grupos de personas tienen un riesgo aumentado de radicales libres. Los bebés prematuros, por ejemplo, están en mayor riesgo de daño oxidativo debido a que nacen con el estado antioxidante inmaduro y esto puede ser inadecuado para hacer frente con altos niveles de oxígeno y radiación de luz. Es importante

destacar características algunas características que producen especies reactivas de oxígeno en la salud: las personas que fuman están expuestas a los radicales libres así como las que inhalan el humo del tabaco y tienen un mayor riesgo de muchas enfermedades. Las personas que abusan del alcohol tienen que desarrollar una mayor capacidad metabólica para manejar la carga de alcohol extra. Riesgos similares se enfrentan las personas que trabajan en entornos donde hay niveles elevados de disolventes volátiles (por ejemplo, la gasolina y los líquidos de limpieza, en las destilerías, plantas químicas, etc.). Los conductores de automóviles y otras personas que trabajan en el tráfico denso pueden estar expuestos a niveles elevados de gases de escape. El metabolismo humano puede adaptarse a una amplia gama de sustancias xenobióticas, pero la actividad metabólica puede ser elevado con la consiguiente producción de más ROS que son potencialmente tóxicos para el metabolismo celular.

De los grupos anteriores, los fumadores son los más ampliamente afectados y esto los ha hecho blanco de varios grandes estudios de intervención de nutrientes antioxidantes. Además, los fumadores a menudo muestran bajas concentraciones plasmáticas de carotenoides y vitamina C. Sin embargo, hay beneficios obvios para la salud de los fumadores que han surgido a partir de estos estudios y, de hecho, el b-caroteno se asoció con un mayor riesgo de cáncer de pulmón en dos estudios separados y con más eventos cardíacos fatales en uno de ellos. Otros grupos de riesgo identificados, cuentan con una forma no maligna de cáncer, como el cáncer de piel o un adenoma colorrectal, no mostró efectos sobre las recurrencias posteriores después de varios años de ingestas elevadas de nutrientes antioxidantes. El uso de b-caroteno o la vitamina E solos o en combinación con la vitamina C no mostró beneficios. Por lo tanto, los resultados de estos ensayos clínicos

no apoyan el uso de la suplementación con micronutrientes antioxidantes como medio de reducir el cáncer o las tasas incluso aunque cardiovasculares en la población general, la toxicidad de estos suplementos es muy poco probable, por lo que sería sugerible el que hubiera una interacción con otros compuestos bioactivos para reducir los niveles de las tasas de cáncer.

Algunos ensayos de intervención sin embargo, han tenido más éxito en demostrar un beneficio para la salud. Stith y sus colegas dieron grandes cantidades de beta-caroteno y vitamina A en Kerala, India, y los inuit de Canadá con lesiones pre-malignas de las vías orales y mostraron reducciones en leucoplasia y de micronúcleos en la mucosa bucal. Blot y sus colaboradores reportaron una reducción (13 %) en la mortalidad por cáncer gástrico en personas que viven en la provincia de Linxian, República Popular de China, después de un tratamiento de b-caroteno, vitamina E y selenio. Estos estudios son difíciles de interpretar debido a que los sujetos pudiesen haber estado ligeramente desnutridos y los suplementos pueden simplemente restaurar su adecuación nutricional. Sin embargo, la corrección de la malnutrición es poco probable que sea la explicación para el estudio de suplementación de selenio altamente exitoso de pacientes en Estados Unidos con un historial de cáncer de células basales o escamosas de la piel. Curiosamente, la intervención con 200 mg/día de selenio durante un promedio de 4.5 años no tuvo ningún efecto en la recurrencia de los tumores de piel. Sin embargo, el análisis de variables secundarias mostraron reducciones significativas en la mortalidad total por cáncer y en la incidencia de cáncer de pulmón, colorrectal y de próstata. La edad media de este grupo fue de 63 años y, obviamente, no eran una población adulta normal, pero los resultados de nuevos estudios auguran un gran interés. Por último, los resultados del estudio de Cambridge Heart

Antioxidant mencionan y proporcionan una cierta ayuda de un efecto beneficioso de la vitamina E en personas que han sufrido un infarto de miocardio. Los reclutas para el estudio fueron asignados aleatoriamente para recibir vitamina E (800 o 400 mg/día) o un placebo. Los resultados iniciales del ensayo indicaron una reducción significativa en infartos de miocardio no-fatales, pero hubo un exceso de muertes cardiovasculares no significativas. Las cantidades de los suplementos utilizados han sido sin embargo grande y el efecto posiblemente ha sido farmacológico. Es necesario seguir trabajando para demostrar si los aumentos más moderados en la ingesta de nutrientes en las poblaciones de adultos sanos pueden retrasar o prevenir la aparición de enfermedades crónicas. La evidencia disponible sobre los beneficios de la salud que se deben alcanzar por medio del incremento de la ingesta a través de los nutrientes antioxidantes debería ayudar al parecer al establecimiento de las necesidades nutricionales.

Los patrones dietéticos han variado con el tiempo en función de las prácticas agrícolas y el tipo de cultivo, así como los cambios climáticos, ecológicos, y los factores socioeconómicos que determinan la disponibilidad de los alimentos. En la actualidad, prácticamente todos los patrones dietéticos adecuadamente satisfacen o incluso superan las necesidades nutricionales de los grupos de población. Esto es cierto, salvo que las condiciones socioeconómicas no limiten la capacidad de producir y comprar alimentos o prácticas culturales aberrantes que restringen la elección de los alimentos. Se cree que si la gente tiene acceso a una cantidad y variedad suficiente de alimentos, van a satisfacer sus necesidades nutricionales. La práctica actual de evaluar el valor nutritivo de las dietas debe incluir no sólo la adecuación de energía y proteínas, sino también la densidad de micronutrientes de la dieta.

Una dieta saludable puede ser alcanzada en más de una forma a causa de la variedad de alimentos, que pueden ser combinados. Por tanto, es difícil definir los rangos de la ingesta de una comida específica, que debe ser incluida en una combinación dada para cumplir con una nutrición adecuada. En la práctica, el conjunto de combinaciones de alimentos que es compatible con una adecuación nutricional están limitadas por el nivel de producción sostenible de alimentos en un determinado ecológico y ajuste de población. Además, hay limitaciones económicas, que limitan el suministro de alimentos en los hogares. El desarrollo de la base de directrices sobre régimen alimentario (DDBA) por parte de la FAO y de la OMS reconoce esto y se centra en la combinación de alimentos que pueden satisfacer las necesidades de nutrientes y no en cómo cada nutriente específico y que se debe proporcionar en cantidades adecuadas.

El primer paso en el proceso de establecer las directrices dietéticas es la definición de los importantes problemas relacionados con la dieta de la salud pública en una comunidad. Una vez que éstos se definen, la adecuación de la dieta se debe evaluar mediante la comparación de la información disponible sobre la ingesta alimentaria con la ingesta recomendada de nutrientes (RNI). Metas de ingesta de nutrientes en esta situación son específicos para un determinado entorno ecológico, y su propósito es el de promover la salud en general, el control de determinadas enfermedades nutricionales (si son inducidas por un exceso o deficiencia de ingesta de nutrientes) y tratar de reducir el riesgo de enfermedades multifactoriales relacionadas con la dieta. Las pautas dietéticas representan la forma práctica de alcanzar las metas nutricionales para una población dada. Se debe tomar en cuenta el patrón alimentario habitual e indicar qué aspectos deben ser modificados. Además

se deben considerar el ajuste ecológico, los factores socio-económicos y culturales, y biológico y finalmente el ambiente físico en el que vive la población.

El enfoque alternativo para definir la adecuación nutricional de las dietas se basan en las bases bioquímicas y fisiológicas de las necesidades humanas de nutrición de la salud y las enfermedades. La definición cuantitativa de las necesidades nutricionales y su expresión como RNI han sido instrumentos importantes de la política alimentaria y nutricional en muchos países y se ha centrado la atención por parte de los organismos internacionales. Este enfoque basado en nutrientes ha servido para muchos propósitos, pero no siempre ha fomentado el establecimiento de las prioridades nutricionales y dietéticas en consonancia con las prioridades generales de salud pública a nivel nacional e internacional. Ha permitido una definición más precisa de las necesidades de nutrientes esenciales al establecer RNIs pero desafortunadamente a menudo se ha centrado casi exclusivamente, concentrándose en la cantidad precisa mediante el requerimiento de nutrientes y no en la solución de los problemas nutricionales del mundo. En contraste con las INR, DDBA se basa en el hecho de que la gente come alimentos, si pero no nutritivos. Por lo que, se debe educar a los pueblos a través de los medios de comunicación y proporcionar una guía práctica para la selección de los alimentos mediante la definición de suficiencia alimentaria.

4.2.14 Consejos para una dieta saludable

Se debe de proporcionar una descripción cuantitativa y cualitativa de la dieta para que pueda ser entendido por las personas, en las que se les debe dar información tanto en tamaño y número de porciones por día. Los aspectos cuantitativos incluyen la estimación de la cantidad de nutrientes en los alimentos y su disponibilidad biológica en la forma que se consumen realmente. Por desgracia, los datos de composición de los alimentos disponibles

para la mayoría de los alimentos que se consumen actualmente en el mundo son incompletos, obsoletos o insuficientes para evaluar su verdadera biodisponibilidad. Los aspectos cualitativos se refieren a la utilización biológica de los nutrientes en los alimentos tal como se consumen por los seres humanos para poder así explorar las posibilidades de interacción entre los nutrientes. Tal interacción puede potenciar o inhibir la biodisponibilidad de un nutriente de un alimento determinado.

Incluyendo alimentos en la dieta, que tienen alta densidad de micronutrientes -como las legumbres, las hortalizas (incluso vegetales de hojas verdes) y frutas - es la mejor forma de garantizar una nutrición óptima adecuación de micronutrientes incluyendo a la mayoría de los grupos de población. La mayoría de los grupos de población afectados por la deficiencia de micronutrientes en gran medida subsisten con cereales refinados o dietas a base de tubérculos, que proporcionan energía y proteína (con un equilibrio inadecuado de aminoácidos), pero son insuficientes en micronutrientes esenciales.

Hay una necesidad de ampliar la base alimentaria y la diversificación de los alimentos en la dieta. Se puede obtener mucho de la adición de una cantidad razonable de estos alimentos, que se sumarán a la lista de micronutrientes de la dieta básica.

El reciente interés en el papel de los fitoquímicos y los antioxidantes en la salud y su presencia en los alimentos de origen vegetal prestan más apoyo a la recomendación de las verduras y frutas que cada vez se consumen en la dieta. La necesidad de la diversificación de la dieta se apoya en el conocimiento de las interrelaciones de los componentes de los alimentos, lo que puede mejorar a su vez el valor nutricional de los alimentos y evitar

desequilibrios indeseables, que pueden limitar la utilización de algunos nutrientes. Por ejemplo, frutas ricas en ácido ascórbico mejorará la absorción del hierro iónico.

Si el consumo de energía es bajo ($<8,368$ MJ/día), por ejemplo, en el caso de los niños pequeños, las mujeres sedentarias, o los ancianos, la dieta no puede proporcionar la ingesta de vitaminas y minerales suficientes para satisfacer las RNI. Esta situación puede ser de especial interés para las personas mayores, que están inactivas, han disminuido la masa corporal magra, y suelen disminuir su consumo de energía. Los niños pequeños, las mujeres embarazadas y mujeres en periodo de lactancia, que tienen mayores necesidades de micronutrientes en relación con sus necesidades de energía, también requerirán una mayor densidad de micronutrientes.

El hogar es la unidad básica para el consumo de alimentos en la mayoría de los ajustes, y si hay suficiente comida, los miembros individuales de la familia pueden consumir una dieta con las proporciones recomendadas de nutrientes y satisfacer sus RNIs específicos. Sin embargo, la distribución de alimentos apropiados dentro de la familia debe ser considerada para asegurar que los niños y las mujeres reciben una alimentación adecuada con alta densidad de micronutrientes (Figura 6).

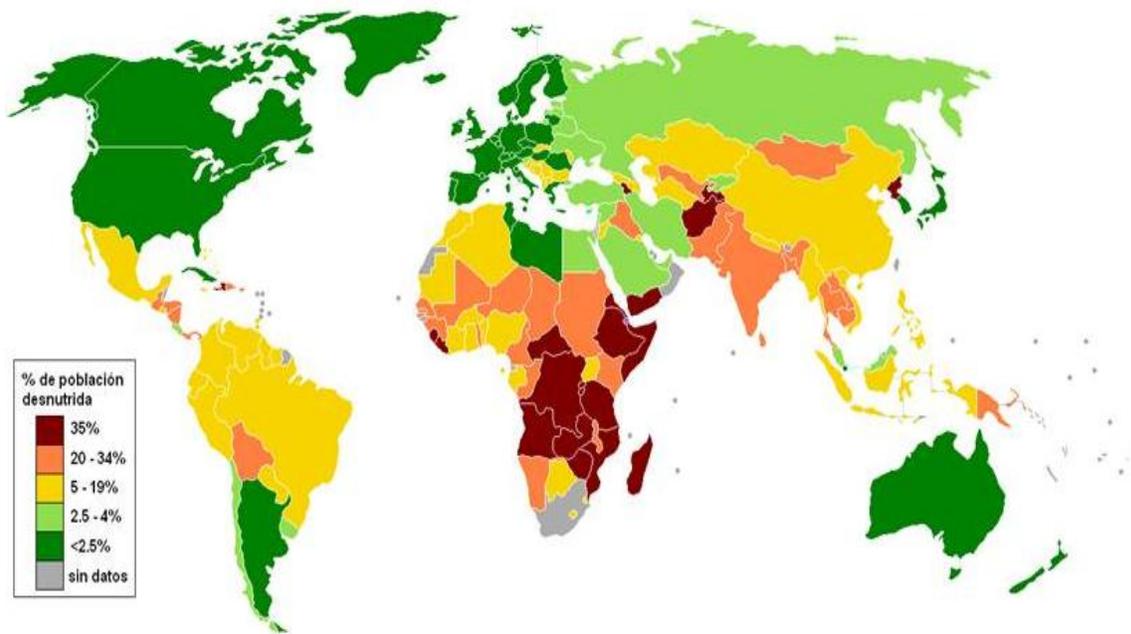


Figura 6. Los países industrializados (Europa, Norteamérica, Japón y Australia) y en algunas pocas naciones de Latinoamérica -Cuba, Argentina, Chile, Uruguay, Norte de África y Asia-, la desnutrición cubija a menos del 4% de su población. En África, una docena de países tienen una tasa de desnutrición del 35%, mientras que en la India, con una población superior a los 1000 millones, la desnutrición oscila entre el 20 y 34%. Solo China e India acumulan una población desnutrida que supera a los 250 millones de habitantes.

4.2.15 Productos naturales

Los productos naturales, como los extractos de plantas, ya sea como compuestos puros o en forma de extractos estandarizados, proporcionan oportunidades ilimitadas para el descubrimiento de nuevos medicamentos debido a la disponibilidad sin precedentes de la diversidad química (Cos et al., 2006).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más del 80% de la población mundial depende de la medicina tradicional para sus necesidades de atención médica primaria. El

uso de hierbas medicinales en Asia representa una larga historia de las interacciones humanas con el medio ambiente. Las plantas usadas en la medicina tradicional contienen una amplia gama de sustancias que pueden ser utilizadas para tratar enfermedades infecciosas crónicas (Duraipandiyan et al., 2006). Debido a la aparición de efectos secundarios y a la resistencia microbiana a los medicamentos sintetizados químicamente, los hombres se han vuelto a la etnofarmacognosia. Se han encontrado miles de fitoquímicos de plantas como alternativas seguras y eficaces en términos generales, con efectos menos adversos.

Muchos con actividad biológica beneficiosa, tales como los anticáncer, antimicrobianos, antioxidantes, actividad de curación de heridas, antidiarreicos, analgésicos. En muchos casos, las personas reclaman los beneficios de una buena dosis de productos naturales o de hierbas. Sin embargo, los ensayos clínicos son necesarios para demostrar la eficacia de un compuesto bioactivo para verificar esta afirmación tradicional. Los ensayos clínicos dirigidos hacia la comprensión de la farmacocinética, interacciones de biodisponibilidad, eficacia, seguridad y drogas a partir del nuevo desarrollo de compuestos bioactivos y sus formulaciones (extractos) requieren una evaluación muy cuidadosa.

En la Figura 7 se muestra un esquema en el cual se indica el análisis propuesto para la identificación de los compuestos bioactivos en frutas y hortalizas.



Figura 7. Esquema básico que muestra el flujo de trabajo propuesto para la identificación de compuestos bioactivos a partir de frutas y hortalizas.

Los ensayos clínicos están cuidadosamente planificados para proteger la salud de los participantes, así como para responder a las preguntas específicas de la investigación mediante la evaluación de los efectos secundarios a corto y largo plazo y sus resultados se miden antes de que el medicamento se aplique extensamente a los pacientes.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay cerca de 20.000 plantas medicinales existentes en 91 países, incluyendo en los 12 países donde se conjunta toda la megabiodiversidad. Los pasos principales para utilizar el compuesto biológicamente activo a partir de recursos vegetales son la extracción, selección farmacológica, aislamiento y caracterización del compuesto bioactivo, la evaluación toxicológica y la evaluación clínica.

Un breve resumen de los métodos generales de extracción, aislamiento y caracterización de compuestos bioactivos a partir de extracto de plantas se pueden encontrar en la Figura 8.

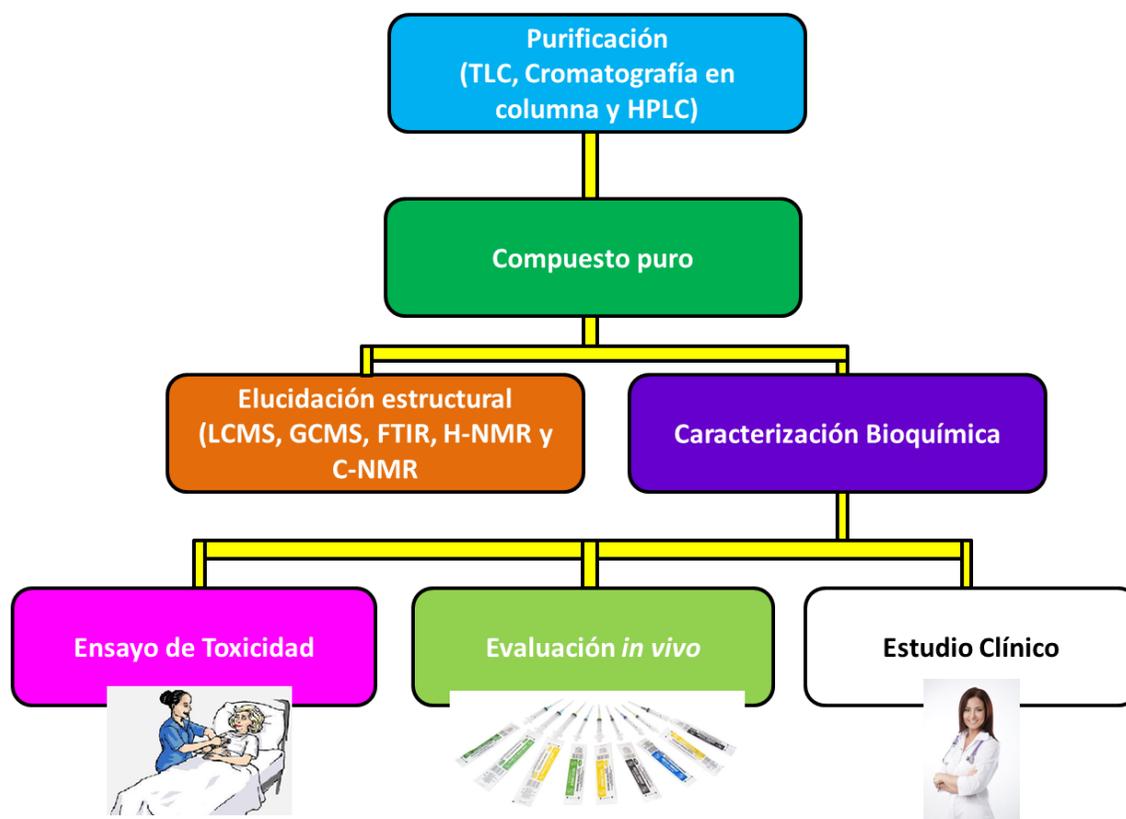


Figura 8. Resumen general de los pasos necesarios en la caracterización, aislamiento y extracción de un compuesto bioactivo a partir de fitoextractos de plantas.

4.2.16 Extracción

La extracción es el primer paso crucial en el análisis de las plantas medicinales, ya que es necesario para extraer los componentes químicos deseados a partir de los materiales de plantas para la separación y caracterización adicional. Los pasos básicos de funcionamiento

incluidos, tales como pre-lavado, el secado de los materiales vegetales o secado por congelación, moler para obtener una muestra homogénea y a menudo hacer mejoras en la cinética de la extracción analítica y aumentando también el contacto de la superficie de la muestra con el mejor sistema de disolvente.

Se deben tomar acciones apropiadas para seleccionar y asegurar que no se pierda el potencial de los constituyentes, ni que se destruyan o alteren durante la preparación del extracto de las muestras de plantas. Si la planta se seleccionó sobre la base de los usos tradicionales (Fabricant y Farnsworth, 2001), entonces es necesario realizar el extracto preparado como se describe por el médico tradicional con el fin de imitar lo más fielmente posible el método tradicional de “hierbas”.

La selección del sistema de disolvente depende en gran medida de la naturaleza específica del compuesto bioactivo como objetivo. Diferentes sistemas de disolventes están disponibles para extraer el compuesto bioactivo a partir de productos naturales. La extracción de los compuestos hidrófilicos utiliza disolventes polares tales como metanol, etanol o acetato de etilo. Para la extracción de los compuestos más lipofílicos, se utiliza una mezcla de diclorometano/metanol de 1:1 están en uso. En algunos casos, la extracción con hexano se utiliza para eliminar la clorofila (Cos et al., 2006).

Como los compuestos objetivos pueden ser de no polares a polares y térmicamente lábiles, la idoneidad de los métodos de extracción debe ser considerada. Diversos métodos, tales como la sonicación, calefacción por extracción de reflujo, soxhlet y otros son de uso común (United States Pharmacopeia y el Formulario Nacional, 2002; Farmacopea de la República

Popular de China, 2000, The Japanese Pharmacopeia, 2001) para la extracción de muestras de plantas.

Además, los extractos de plantas se preparan mediante maceración o percolación también de plantas verdes frescas o de material de planta seca, en polvo, en agua y/o sistemas de disolventes orgánicos. Un breve resumen de las condiciones experimentales para los diversos métodos de extracción se muestra en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Condiciones experimentales de varios métodos de extracción de material vegetal.

| | Extracción con Sonicación | Maceración |
|-------------------------------|--|---|
| | Soxhlet | |
| Solventes comunes utilizados | Metanol, etanol o una mezcla de alcohol y agua | Metanol, etanol, o una mezcla de alcohol y agua |
| Temperatura (°C) | Depende del solvente utilizado | Temperatura ambiente |
| Presión aplicada | No aplica | No aplica |
| Tiempo requerido | 3-18 H | 1 H |
| Volumen de solvente requerido | 150-200 | 50-100 |
| | | Depende del tamaño de muestra |

(mL)

| | | | |
|------------|------------------|------------------|--------------------------|
| Referencia | Zygmunt | y Zygmunt | y Prompittayarat et al., |
| | Namiesnik, 2003; | Namiesnik, 2003; | 2007; Sasidharan et |
| | Huie, 2002. | Huie, 2002. | al., 2008; Cunha et |
| | | | al., 2004; Woisky et |
| | | | al., 1998. |

Las otras técnicas modernas de extracción en fase sólida incluyen micro-extracción, extracción supercrítica de fluidos, extracción presurizada-líquida, extracción asistida por microondas, la extracción en fase sólida, y técnicas mediadas tensioactivamente, y poseen muchas ventajas. Por ejemplo, la reducción del consumo de disolvente orgánico y en la degradación de la muestra, la eliminación de pasos adicionales de limpieza y concentración antes del análisis cromatográfico, la mejora en la eficiencia de extracción, selectividad, y cinética de extracción. La facilidad de las técnicas de automatización permite también su utilización para la extracción de materiales de plantas (Huie, 2002).

4.2.17 Identificación y caracterización

Debido al hecho de que los extractos de plantas generalmente se presentan como una combinación de varios tipos de compuestos bioactivos o fitoquímicos con diferentes polaridades, la separación sigue siendo un gran reto para el proceso de identificación y caracterización de compuestos bioactivos.

Es una práctica común en el aislamiento de estos compuestos bioactivos mediante un número de diferentes técnicas de separación tales como TLC, cromatografía en columna, cromatografía flash, cromatografía en Sephadex y HPLC, las que se deben utilizar para obtener compuestos puros. Los compuestos puros se utilizan entonces para la determinación de la estructura y actividad biológica. Además de eso, existen métodos no cromatográficos tales como las técnicas de inmunoensayo, utilizan anticuerpos monoclonales (MAbs), ensayo de cribado fitoquímico, transformación de Fourier infrarrojo (FTIR), que también puede ser utilizados para obtener y facilitar la identificación de los compuestos bioactivos.

4.2.18 Las técnicas cromatográficas

Cromatografía en capa fina (TLC) y los métodos de de Bio-autografía
TLC es un procedimiento simple, rápido y barato que proporciona al investigador una respuesta rápida en cuanto a la cantidad de componentes en una mezcla. TLC también se usa para apoyar la identidad de un compuesto en una mezcla cuando el R_f de un compuesto se compara con el R_f de un compuesto conocido. Pruebas adicionales implican la pulverización de los reactivos de detección de fitoquímicos, que causan cambios de color de acuerdo con los fitoquímicos presentes en un extracto de plantas, o mediante la visualización de la placa bajo la luz UV. Esto también se ha utilizado para la confirmación de la pureza y la identidad de los compuestos aislados.

La Bio-autografía es una técnica útil para determinar compuestos bioactivos con actividad antimicrobiana del extracto de la planta. Métodos TLC bioautograficos combinados con la separación cromatográfica y en la determinación de la actividad *in situ* facilita la localización y aislamiento meta-dirigido de los constituyentes activos en una mezcla.

Tradicionalmente, la técnica bioautográfica se ha utilizado en la inhibición del crecimiento de microorganismos para detectar anticuerpos de componentes anti-microbianos de los extractos de cromatografía sobre una capa de TLC. Esta metodología ha sido considerado como el método de ensayo más eficaz para la detección de compuestos antimicrobianos (Shahverdi, 2007).

La Bio-autografía localiza la actividad antimicrobiana en un cromatograma usando tres enfoques: (i) bio-autografía directa, donde el microorganismo crece directamente en la cromatografía en capa fina (TLC), (ii) en contacto con la bio-autografía, donde los compuestos antimicrobianos se transfieren desde la placa de TLC a una placa de agar inoculada a través de contacto directo y (iii) agar de recubrimiento bio-autográfico, donde se aplica un medio de agar sembrado directamente sobre la placa de TLC (Hamburger y Cordell, 1987;. Rahalison et al, 1991).

Las zonas de inhibición en placas de TLC producidas por una de las técnicas anteriores será útil para visualizar la posición del compuesto bioactivo con actividad antimicrobiana en la huella digital del TLC con referencia a los valores de R_f (Homans y Fuchs, 1970).

Las placas de TLC preparativas con un espesor de 1 mm se preparan usando las mismas fases estacionarias y móviles, con el objetivo de aislar los componentes bioactivos que exhiban la actividad antimicrobiana frente a la cepa de prueba. Estas áreas se raspan de las placas, y la sustancia se eluye del sílice con etanol o metanol. Las muestras eluidas se purifican adicionalmente usando el método de cromatografía preparativa como se ha mencionado anteriormente.

Finalmente, los componentes se identificaron mediante HPLC, LCMS y GCMS. Aunque tiene una alta sensibilidad, su aplicabilidad se limita a los microorganismos que crecen fácilmente en placas de TLC. Otros problemas son la necesidad de la eliminación completa de los disolventes volátiles residuales, tales como n-BuOH, ácido trifluoroacético y amoníaco y la transferencia de los compuestos activos de la fase estacionaria en la capa de agar por difusión (Cos et al., 2006).

Finalmente, la bio-autografía permite localizar actividad antimicrobiana de un extracto en el cromatograma, y es compatible con una rápida búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos mediante bioensayo guiado por aislamiento (Cos *et al.*, 2006). El agar de bioautografía es un método de superposición ventajoso que, en primer lugar utiliza muy poca cantidad de muestra en comparación con el método de difusión en disco normal y por lo tanto, puede ser utilizado para bioensayo guiado en el aislamiento de los compuestos. En segundo lugar, puesto que el extracto crudo se resuelve en sus diferentes componentes, esta técnica simplifica el proceso de identificación y el aislamiento de los compuestos bioactivos (Rahalison *et al.*, 1991).

4.2.19 Cromatografía Líquida de Alta Resolución

La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) es una técnica versátil, robusta y ampliamente usada para el aislamiento de productos naturales (Cannell, 1998). Actualmente, esta técnica está ganando popularidad entre diversas técnicas analíticas como la elección principal para el estudio de toma de huellas dactilares para el control de calidad de las plantas a base de hierbas (Fan *et al.*, 2006).

Los productos naturales son frecuentemente aislados tras la evaluación de un extracto crudo en un ensayo biológico con el fin de caracterizar completamente la entidad activa.

La sustancia biológicamente activa se presenta a menudo solamente como componente menor en el extracto y el poder de resolución de HPLC es ideal para el procesamiento rápido de tales muestras de componentes múltiples sobre una escala analítica y escala de preparación. Muchos instrumentos del HPLC ahora son de diseño modular y comprenden una bomba de suministro de disolvente, un dispositivo de introducción de la muestra, tales como una válvula de inyección, muestreador automático o manual, una columna analítica, una columna de guarda, detector y un registrador o una impresora.

Las separaciones químicas se puede lograr usando HPLC con el fundamento de que ciertos compuestos tienen diferentes tasas de migración, a una determinada columna y fase móvil. La extensión o grado de separación está determinada principalmente por la elección de la fase estacionaria y la fase móvil. Generalmente, la identificación y separación de los fitoquímicos puede llevarse a cabo usando el sistema isocrático (utilizando un solo sistema invariable de fase móvil). Gradiente de elución en el que se altera la proporción del disolvente orgánico a agua con el tiempo y puede ser deseable si más de un componente de la muestra está siendo estudiada y difieren entre sí de manera significativa en la tasa de retención en las condiciones empleadas.

La purificación del compuesto de interés usando HPLC es el proceso de separar o extraer el compuesto objetivo (posiblemente de otros estructuralmente relacionados) de otros compuestos o contaminantes. Cada compuesto debe tener un pico característico bajo ciertas condiciones cromatográficas. Dependiendo del que tiene que ser separado y cómo está

estrechamente relacionada con las muestras, se deben de elegir ciertas características, por lo que el cromatógrafo puede elegir las condiciones, tales como la fase móvil adecuada, velocidad de flujo, detectores adecuados y columnas para obtener una separación óptima.

La identificación de compuestos mediante HPLC es una parte crucial de cualquier ensayo HPLC. Con el fin de identificar cualquier compuesto por HPLC, un primer detector debe ser seleccionado. Una vez que el detector se selecciona y se establece en la configuración óptima de detección, un ensayo de separación debe ser desarrollado. Los parámetros de este ensayo deben ser tales que un pico limpio de la muestra conocida se observa a partir del cromatógrafo.

El pico de la identificación debe tener un tiempo de retención razonable y deben estar bien separados de picos extraños en los niveles de detección que se realiza el ensayo. Detectores UV son populares entre todos los detectores, ya que ofrecen una alta sensibilidad (Lia et al., 2004) y también porque la mayoría de compuestos de origen natural encontrados se emiten a longitudes de onda bajas de absorbancia de UV (190 a 210 nm) (Cannell, 1998).

La alta sensibilidad de detección UV es confiable si un compuesto de interés sólo está presente en pequeñas cantidades dentro de la muestra. Además de la radiación UV, otros métodos de detección también están siendo empleados para detectar fitoquímicos entre los que se encuentra el detector de red de diodos (DAD) acoplado con espectrómetro de masas (MS) (Tsao y Deng, 2004). Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC/MS) es también una poderosa técnica para el análisis de complejos extractos botánicos (Cai *et al*, 2002; Él, 2000). Por lo tanto, la combinación de HPLC y MS facilita la

identificación rápida y precisa de los compuestos químicos de las hierbas medicinales, especialmente cuando un estándar puro no está disponible (Ye et al., 2007).

El procesamiento de un material para proporcionar una muestra adecuada debe ser a partir de una fuente cruda para el análisis de HPLC, así como la elección del disolvente para la reconstitución de la muestra puede tener una influencia significativa en el éxito general de aislamiento de productos naturales. El material fuente, por ejemplo, plantas, polvo seco, inicialmente tendrá que ser tratado de tal forma que se garantice que el compuesto de interés es eficazmente liberado en la solución. En el caso de material vegetal seco, un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, cloroformo) se puede utilizar como agente de extracción inicial y después de un período de maceración, el material sólido se separa por decantación del extracto por filtración. El filtrado se concentra a continuación y se inyecta en HPLC para la separación. El uso de las columnas de guardia es necesario en el análisis del extracto crudo. Muchos materiales de productos naturales contienen un nivel significativo de componentes de soporte, tales como la clorofila y otros materiales endógenos.

4.2.20 Ensayo de cribado fitoquímico

Los fitoquímicos son compuestos químicos derivados de plantas y el término se utiliza a menudo para describir la gran cantidad de compuestos metabólicos secundarios de las plantas. El ensayo de cribado fitoquímico es un procedimiento simple, rápido y de bajo costo que ofrece al investigador una respuesta rápida a los distintos tipos de fitoquímicos en una mezcla y es una herramienta importante en el análisis de compuestos bioactivos.

4.3 VITAMINAS

4.3.1 Vitamina C

La vitamina C (nombres químicos: ácido ascórbico o ascorbato) es una lactona de seis carbonos que se sintetiza a partir de la glucosa en muchos animales. La vitamina C se sintetiza en el hígado en algunos mamíferos y en el riñón de aves y reptiles. Sin embargo, varias especies -incluyendo seres humanos, primates no humanos, conejillos de indias- son incapaces de sintetizar la vitamina C. Cuando no hay suficiente vitamina C en la dieta, los seres humanos sufren de la enfermedad potencialmente letal denominada escorbuto por la deficiencia del ácido ascórbico. Los seres humanos y los primates carecen de la enzima terminal de la ruta biosintética del ácido ascórbico, la enzima es la L-gulonolactona oxidasa, debido a que el gen que codifica para la enzima ha sido objeto de mutación sustancial de modo que no se produce tal proteína.

4.3.2 Papel en los procesos metabólicos humanos

4.3.3 Antecedentes bioquímicos

La vitamina C es un donador de electrones (agente reductor o antioxidante), y probablemente todas sus funciones bioquímicas y moleculares puede ser explicado por esta función.

4.3.4 Funciones enzimáticas

La vitamina C actúa como un donador de electrones para 11 enzimas. Tres de estas enzimas se encuentran en los hongos, pero no en los seres humanos u otros mamíferos. Están implicados en las vías de reutilización para pirimidinas y el resto de desoxinucleósidos de desoxirribosa. De las 8 restantes enzimas humanas, tres participan en la hidroxilación del colágeno y dos en la biosíntesis de carnitina; de las tres enzimas que participan en la hidroxilación del colágeno, una es necesaria para la biosíntesis de la noradrenalina y las

catecolaminas, una enzima es necesaria para la amidación de hormonas peptídicas, y una última está involucrada en el metabolismo de la tirosina.

El ascorbato interactúa con enzimas que tienen ya sea actividad monooxigenasa o dioxigenasa. La dopamina monooxigenasa, b-monooxigenasa, y peptidil-glicina, una monooxigenasa, incorporan un solo átomo de oxígeno en un sustrato, ya sea una dopamina o un péptido de glicina-terminal. Las enzimas restantes son dioxigenasas las cuales incorporan dos átomos de oxígeno de dos maneras diferentes. La enzima 4-hidroxilfenilpiruvato dioxigenasa incorpora dos átomos de oxígeno en un solo producto. La dioxigenasa incorpora un átomo de oxígeno en el succinato y uno en el sustrato de la enzima específica.

4.3.5 Otras funciones

Las concentraciones de vitamina C en el jugo gástrico fueron varias veces más altas (mediana, 249 mmol/l, rango de 43-909 mmol/l) que las encontrados en el plasma de los mismos sujetos normales (39 mmol/l, 14-101 mmol/l). La vitamina C de los jugos gástricos puede prevenir la formación de compuestos N-nitrosos, que son potencialmente mutagénicos. El consumo elevado de vitamina C se correlaciona con un menor riesgo de cáncer gástrico, aunque una relación de causa y efecto no ha sido establecida. La vitamina C protege las lipoproteínas de baja densidad *ex vivo* contra la oxidación y puede funcionar de manera similar en la sangre.

Una característica común de la deficiencia de vitamina C es la anemia. Las propiedades antioxidantes de la vitamina C pueden estabilizar al ácido fólico en los alimentos y en el

plasma sanguíneo, y se ha reportado que provoca un aumento de la excreción de derivados oxidados de folato en el escorbuto humano.

4.3.6 Visión general de información científica significativa respecto al ácido ascórbico

Desde el siglo XV, el escorbuto era temido por marineros y exploradores que se veían obligados a subsistir durante meses a partir de dietas de carne seca y galletas. El escorbuto fue descrito por los cruzados, durante los asedios de numerosas ciudades europeas, y como consecuencia de la hambruna en Irlanda del siglo XIX. Tres importantes manifestaciones de escorbuto -cambios gingivales, dolor en las extremidades, y manifestaciones hemorrágicas- eran precedidas de edemas, ulceraciones, y finalmente la muerte. Las lesiones óseas y vasculares en el escorbuto probablemente surgen de la falta de formación de los osteoides. En el escorbuto infantil los cambios son principalmente en los sitios de crecimiento más activo de los huesos; signos característicos son una pseudoparálisis de las extremidades provocada por dolor extremo en movimiento y es causada por hemorragias bajo el periostio, así como la inflamación y las hemorragias en las áreas de las encías que rodean a los dientes en erupción.

4.3.7 Deficiencia de Vitamina C

La deficiencia de vitamina C puede ser detectada a partir de los primeros signos de deficiencia clínica, como la hiperqueratosis folicular, hemorragias petequiales, las encías inflamadas o sangrantes y dolor en las articulaciones, o tener muy bajas concentraciones de ascorbato en plasma, sangre o leucocitos. Los estudios de Sheffield y posteriores estudios en Iowa fueron los primeros intentos realizados para cuantificar los principales requerimientos de vitamina C. Los estudios indicaron que la cantidad de vitamina C que se

requiere para prevenir o curar los primeros signos de deficiencia fueron entre 6,5 y 10 mg/día. Este intervalo representa el menor requisito fisiológico. Los estudios de Iowa y Kallner *et al* establecieron que en la saturación del tejido, el contenido de vitamina C en el cuerpo entero es de aproximadamente 20 mg/kg, o 1500 mg, y que la vitamina C se pierde en 3 % de todo el contenido del cuerpo por día.

Los signos clínicos de escorbuto aparecen en los hombres en ingestas inferiores a 10 mg/día o cuando el contenido de todo el cuerpo cae por debajo de 300 mg. Esta toma está asociada con concentraciones de ascorbato en plasma por debajo de los 11 niveles de mmol/L en leucocitos o menos de 2 nmol/L en las células. Sin embargo, las concentraciones en plasma caen a alrededor de 11 mmol/L cuando la dieta de vitamina C es de entre 10 y 20 mg/día. En ingestas mayores a 25-35 mg/día, las concentraciones plasmáticas comienzan a subir bruscamente, lo que indica una mayor disponibilidad de la vitamina C para las necesidades metabólicas. En general, el ascorbato en el plasma refleja estrechamente la ingesta alimentaria y oscila entre 20 y 80 mmol/L.

La absorción intestinal de la vitamina C es por un mecanismo de transporte activo, dependiente del sodio, que requiere energía, y debido al aumento de la ingesta, los tejidos llegan a ser progresivamente más saturados. La eficaz fisiología del mecanismo renal tubular de reabsorción es quien conserva la vitamina C en los tejidos hasta un contenido de ascorbato en el cuerpo entero de aproximadamente 20 mg de peso corporal/kg.

4.3.8 Investigaciones futuras

Se necesita hacer investigación para obtener una mejor comprensión de los siguientes puntos en relación al ácido ascórbico:

- 1.- Conocer las funciones del ascorbato endógeno gástrico y su efecto sobre la absorción de hierro;
- 2.- Tener las mediciones funcionales del estado de la vitamina C, que reflejan el contenido en todo el cuerpo de la vitamina C y los contenidos que no están influenciados por la infección;
- 3.- Determinar las razones para la captación de vitamina C por granulocitos, que está asociada con la infección.

4.3.9 Papel de la vitamina A en los procesos metabólicos humanos

La vitamina A (retinol) es un nutriente esencial que se necesita en pequeñas cantidades por los humanos para el funcionamiento normal del sistema visual, el crecimiento y el desarrollo, y el mantenimiento de la integridad epitelial celular, la función inmune y la reproducción. Estas necesidades dietéticas de vitamina A son normalmente encontradas como retinol preformado (principalmente en forma de éster de retinol) y provitamina A, los carotenoides.

4.3.10 Visión general del metabolismo de la vitamina A

La vitamina A preformada en los alimentos de origen animal se produce en forma de ésteres de retinilo de ácidos grasos en asociación con los lípidos unidos a la membrana celular y que contienen grasas de almacenamiento. La Pro-vitamina A de los carotenoides en los alimentos de origen vegetal también se asocia con los lípidos celulares, pero están incrustados en las complejas estructuras celulares tales como la matriz que contiene celulosa en los cloroplastos o la porción que contiene pigmento en los cromoplastos.

Los productos de digestión de las grasas (por ejemplo, ácidos grasos, monoglicéridos, colesterol y fosfolípidos) y las secreciones en la bilis (por ejemplo, sales biliares y las enzimas hidrolíticas) son esenciales para la solubilización eficiente del retinol y especialmente para la solubilización de los carotenoides muy lipófilicos (por ejemplo, caroteno y criptoxantina y licopeno) en el medio intestinal acuoso. La solubilización micelar es un requisito previo para su paso eficiente a través de la membrana rica en lípidos de las células de la mucosa intestinal (es decir, los enterocitos).

Las dietas críticamente bajas en grasa (por debajo de aproximadamente 5-10 g diarios) o enfermedades pancreáticas, hepáticas y frecuentes gastroenteritis pueden impedir la eficiente absorción del retinol y de los carotenoides.

El retinol y los carotenoides se introducen en el borde de la superficie intestinal de la mucosa digestiva por difusión con el gradiente de concentración entre la micela y la membrana plasmática de los enterocitos. Algunos carotenoides pasan en el enterocito y se solubilizan en quilomicrones sin más cambios, mientras que algunos como los carotenoides se convierten en retinol por una enzima de corte de la superficie. El retinol se encuentra atrapado dentro de la célula por re-esterificación o mediante la unión a proteínas específicas de uniones intracelulares. Los ésteres de retinilo y carotenoides no convertidos, junto con otros lípidos se incorporan en quilomicrones, excretándose en los canales linfáticos intestinales, y pasando a la sangre a través del conducto torácico.

4.3.11 Mecanismos bioquímicos para la vitamina A. Funciones

La vitamina A tiene funciones en dos niveles del cuerpo. El primero está en el ciclo visual en la retina del ojo, y el segundo se encuentra en todos los tejidos corporales

sistémicamente para mantener el crecimiento y la solidez de las células. En el sistema visual, unido al vehículo del retinol éste es transportado al tejido ocular y en la retina por la unión intracelular y proteínas de transporte. La rodopsina, el pigmento visual crítico para atenuar la visión en la oscuridad, se forma en las células bastón después de la conversión de trans-retinol a retinaldehído, seguido de una isomerización para la forma 11-cis, y la unión a opsina.

La alteración de la rodopsina a través de una cascada de reacciones fotoquímicas son los resultados de una habilidad para ver objetos con poca luz. La velocidad a la que se regenera la rodopsina está en relación a la disponibilidad de retinol. La ceguera nocturna es generalmente un indicador de retinol disponible insuficiente, pero también puede ser debido a un déficit de otros nutrientes, que son críticos para la regeneración de la rodopsina, tal como la proteína y zinc, y para algunas enfermedades hereditarias, tales como la retinitis pigmentosa.

El crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales en todo el cuerpo se ven especialmente afectados por deficiencia de vitamina A (VAD). Los números de células caliciformes se reducen en los tejidos epiteliales. La consecuencia es que las secreciones de las mucosas con sus componentes antimicrobianos disminuyen. Las células que recubren las superficies protectoras de los tejidos no se regeneran y se diferencian, por lo tanto, se aplanan y se acumula queratina. Ambos factores -la disminución de las secreciones mucosas y la pérdida de la integridad celular- disminuyen la resistencia a la invasión por organismos potencialmente patógenos.

El sistema inmune también se ve fuertemente comprometido por la interferencia directa con la producción de algunos tipos de secreciones de protección y las células. Los síntomas clásicos de la xerosis (secado) y descamación de las células muertas de la superficie como se ve en el tejido ocular (es decir, xeroftalmia) son la evidencia externa de los cambios que se producen en diversos grados en los tejidos epiteliales internos.

El conocimiento actual del mecanismo de acción de la vitamina A dentro de las células fuera del ciclo visual es que las funciones celulares están mediadas por receptores nucleares específicos. Estos receptores se activan por la unión con isómeros específicos de ácido retinoico (es decir, trans y ácido 9-cis retinoico). Los receptores activados se unen a elementos de respuesta de ADN localizados hacia arriba del promotor de los genes específicos para regular el nivel de expresión de esos genes. La síntesis de un gran número de proteínas vitales para el mantenimiento de las funciones fisiológicas normales está regulada por estos genes a los retinoides activados. También puede haber otros mecanismos de acción que no son aún descubiertos.

4.3.12 Población en riesgo y las consecuencias de la deficiencia de vitamina A

La deficiencia de vitamina A (VAD) no se define simplemente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como concentraciones tisulares de vitamina A suficientemente bajas como para tener consecuencias adversas para la salud incluso si no hay evidencia de la xeroftalmía clínica. Además de los signos y síntomas de la xeroftalmía y el riesgo de ceguera irreversible, los síntomas no específicos incluyen aumento de la morbilidad y la mortalidad, la mala salud reproductiva, el aumento del riesgo de anemia, y las contribuciones al crecimiento se disminuyó. Debido a estas consecuencias adversas, pueden producirse a partir de otros déficits de nutrientes, y por lo tanto, es difícil atribuir síntomas

no oculares específicamente a las vitaminas A y D en ausencia de mediciones bioquímicas reflectantes de vitamina A.

4.3.13 Investigaciones futuras

Se necesita investigación adicional:

1.- En la interacción de la vitamina A y el hierro con infecciones, que se relacionan con los niveles séricos y la incidencia de la enfermedad y la prevalencia; sobre la relación entre la vitamina A, hierro y zinc y su papel en la gravedad de las infecciones;

2.- en el papel nutricional del ácido 9-cis retinoico y el mecanismo que regula su producción endógena;

3- sobre la biodisponibilidad de pro-vitamina A y los carotenoides en las diferentes clases de verduras de hoja verde y naranja y otros, tubérculos y frutas administradas normalmente en las dietas (por ejemplo, en relación con el nivel de grasa en la dieta o comida), y para identificar un indicador fiable del estado de vitamina A.

4.3.14 Vitamina D

La vitamina D es necesaria para mantener los niveles sanguíneos normales de calcio y fosfato, para la mineralización normal del hueso, la contracción muscular, la conducción nerviosa y la función celular general en todas las células del cuerpo. La vitamina D logra esto después de su conversión a la forma activa 1,25-dihidroxitamina D [1,25 - (OH) 2D], o calcitriol. Esta forma activa regula la transcripción de los genes que codifican para proteínas de transporte de calcio y proteínas de la matriz ósea.

La vitamina D también modula la transcripción de las proteínas del ciclo celular, que regulan la proliferación y la diferenciación celular aumentando un número de células especializadas del cuerpo (por ejemplo, precursores osteoclasticos, enterocitos, queratinocitos, etc.). Esta propiedad puede explicar las acciones de la vitamina D en la resorción ósea, el transporte de calcio intestinal y la piel. La vitamina D también posee propiedades inmunomoduladores que pueden alterar las respuestas a infecciones *in vivo*.

4.3.15 Descripción general de la función de la vitamina D

La vitamina D, se forma en la piel a partir de un precursor del colesterol como (7-dehidrocolesterol) por la exposición a la luz solar o puede proporcionarse pre-formada en la dieta. La versión de la piel se conoce como vitamina D₃ mientras que la forma dietética puede ser vitamina D₃ o una molécula estrechamente relacionada de origen vegetal conocido como vitamina D₂. Dado que la vitamina D puede ser hecha en la piel, no estrictamente debe ser llamada una vitamina, y algunos textos nutricionales se refieren a la sustancia como una prohormona y para las dos formas como colecalciferol (D₃) o ergocalciferol (D₂).

4.3.16 Poblaciones en riesgo de deficiencia de vitamina D

Los niños constituyen una población en riesgo de deficiencia de vitamina D debido a sus relativamente grandes necesidades de vitamina D producida por su alta tasa de crecimiento del esqueleto. Al nacer, los bebés han adquirido en el útero la vitamina D que debe llevar a cabo los primeros meses de vida. Los niños amamantados están particularmente en riesgo debido a las bajas concentraciones de vitamina D en la leche humana. Este problema se agrava aún más, por una restricción de la exposición a los rayos ultravioleta (UV) por razones estacionales, latitudinales, culturales o sociales. Los bebés nacidos en los meses de

otoño en los extremos de latitud están particularmente en riesgo porque pasan los primeros 6 meses de vida dentro de la placenta por lo que tienen poca oportunidad de sintetizar la vitamina D en la piel durante este período. En consecuencia, aunque la deficiencia de vitamina D es rara en los países desarrollados, los casos esporádicos de raquitismo se siguen denunciando en muchas ciudades del norte, pero casi siempre en los lactantes alimentados con leche humana.

Otro período de rápido crecimiento del esqueleto se produce en la pubertad y aumenta la necesidad no para la vitamina D en sí, sino por la forma activa 1,25 - (OH) 2D. Esta necesidad resulta de la mayor conversión de 25-OH-D con 1,25 - (OH) 2D en adolescentes. Además, a diferencia de los niños, los adolescentes están generalmente al aire libre, por lo que generalmente se exponen a la luz UV suficiente para la síntesis de vitamina D para sus necesidades. El exceso de producción de vitamina D en los meses de verano y principios del otoño se almacena principalmente en el tejido adiposo y está disponible para mantener altas tasas de crecimiento en los meses de invierno que siguen.

1.- si los suplementos de vitamina D durante el embarazo tiene efectos positivos más tarde en la vida; 2.- si la vitamina D tiene un papel en la lactancia; 3.- los efectos a largo plazo de un aumento ingesta de vitamina D; 4.- si suplementos dietéticos de vitamina D son tan buenos como la exposición a la luz UV; y 5.- si la vitamina D sólo es necesaria para la regulación del calcio y el fosfato.

4.3.17 Resumen de la función de la vitamina E en los procesos metabólicos humanos

Una gran cantidad de evidencia científica indica que los radicales libres reactivos están implicados en muchas enfermedades, incluyendo enfermedades cardíacas y el cáncer. Las células contienen muchos sustratos potencialmente oxidables tales como ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), proteínas y ADN. Por lo tanto, un sistema de defensa antioxidante complejo normalmente protege las células de los efectos perjudiciales de los radicales libres producidos endógenamente así como de especies de origen exógeno, tales como el humo del cigarrillo y contaminantes. Nuestra exposición a radicales libres excede la capacidad protectora del sistema de defensa antioxidante, un fenómeno a menudo referido como el estrés oxidativo. Hay pruebas considerables de que la enfermedad causa un incremento en el estrés oxidativo, por lo tanto, el consumo de alimentos ricos en antioxidantes, que son potencialmente capaces de apagar o neutralizar el exceso de los radicales, puede desempeñar un papel importante en la modificación de la evolución de estas enfermedades.

La vitamina E es el principal antioxidante liposoluble en el sistema de células de defensa antioxidante y se obtiene exclusivamente a partir de la dieta. El término "vitamina E" se refiere a una familia de ocho homólogos de origen natural que son sintetizados por las plantas. Todos son derivados de 6-cromanol y difieren en el número y posición de los grupos metilo en la estructura del anillo. Los cuatro homólogos del tocoferol (da, db, dg-y dd-) tienen un anillo saturado de 16 carbonos de cadena lateral fitil, mientras que los homólogos tocotrienoles (da, db, dg-y dd-) tienen tres enlaces dobles en la cadena lateral.

La vitamina E es un ejemplo de un antioxidante fenólico. Tales moléculas fácilmente donan el hidrógeno del hidroxilo (-OH) en la estructura del anillo de radicales libres, que luego se convierten en un compuesto no reactivo. En la donación de hidrógeno, el compuesto fenólico se convierte en un radical libre relativamente no reactivo porque el electrón desapareado en el átomo de oxígeno es generalmente deslocalizado en la estructura de anillo aromático aumentando así su estabilidad.

4.3.18 Definición de las poblaciones en riesgo de deficiencia de vitamina E

Hay muchos signos de deficiencia de vitamina E en animales, en la mayoría de ellos relacionados con el daño a las membranas celulares y de excreción de los contenidos de las celdas a fluidos externos. Trastornos provocados, por ejemplo, por los rastros de PUFAs peroxidados en la dieta de los animales con bajo nivel de vitamina E son miopatías cardíacas, neuropatías y necrosis hepática. Problemas musculares y neurológicos son también una consecuencia de la deficiencia de vitamina E humana. Los primeros signos de diagnóstico de la deficiencia incluyen fuga de enzimas musculares como la creatina quinasa y la quinasa de piruvato en plasma, aumento de los niveles de los productos de peroxidación de lípidos en plasma, y el aumento de la hemólisis de eritrocitos. La evaluación de las necesidades de vitamina E para los seres humanos es confundida por la aparición poco frecuente de los signos clínicos de la deficiencia ya que estos por lo general sólo se desarrollan en adultos con síndromes de mala absorción de grasa o enfermedad hepática y en individuos con anomalías genéticas en las proteínas de transporte o unión, y posiblemente en bebés prematuros. Esto sugiere que las dietas contienen vitamina E suficiente para satisfacer las necesidades nutricionales.

4.3.19 Las investigaciones futuras

Más investigación se requiere de la función de la vitamina E en los procesos biológicos que no implican necesariamente su función antioxidante. Estos procesos incluyen:

- 1.- conocer los papeles estructurales en el mantenimiento de la integridad de la membrana celular;
- 2.- conocer los efectos anti-inflamatorios por interacción directa y regulador con el complejo prostaglandina de enzimas sintetasas, que participan en el metabolismo del ácido araquidónico;
- 3.- conocer la síntesis de ADN;
- 4.- conocer la estimulación de la respuesta inmune, y regulación de la señalización intercelular y la proliferación celular a través de la modulación de la proteína quinasa C.

De manera similar, se requiere más investigación de la evidencia creciente de que el estado insuficiente de vitamina E puede aumentar la susceptibilidad a la infección en particular al permitir que los genomas de ciertos virus relativamente benignos se puedan convertir en cepas más virulentas. Hay una necesidad importante de definir las concentraciones óptimas de ingesta de vitamina E. Los ensayos de intervención con criterios de valoración de morbilidad y mortalidad puede tomar años en completarse. Un enfoque para evitar este retraso puede ser evaluar los efectos de la ingesta de diferentes concentraciones de la vitamina E en los biomarcadores de daño oxidativo a lípidos, proteínas y ADN, ya que su aparición en vivo está implicada en muchas enfermedades, incluyendo enfermedades vasculares y ciertos tipos de cáncer.

4.3.20 Vitamina K

La vitamina K es un elemento esencial soluble en grasas, es un micronutriente que es necesario para una modificación química única después de la traducción en un pequeño grupo de proteínas con propiedades de unión a calcio, conocidos colectivamente como proteínas dependientes de vitamina K.

Hasta ahora, la única función inequívoca de la vitamina K en la salud es en el mantenimiento de la coagulación normal. La vitamina K y las proteínas de la coagulación se sintetizan en el hígado y comprenden los factores II, VII, IX y X, que tienen una función hemostática (es decir, son procoagulantes que detienen y previenen la hemorragia) y las proteínas C y S, que tienen una función anticoagulante (es decir, inhiben el proceso de coagulación). A pesar de esta dualidad de funciones, el efecto principal de la deficiencia de vitamina K nutricional es para inclinar la balanza en la coagulación hacia una tendencia a la hemorragia causada por la inactividad relativa de las proteínas procoagulantes. La Vitamina K y las proteínas dependientes sintetizadas por otros tejidos incluyen la proteína ósea osteocalcina y la proteína Gla de matriz; sus funciones quedan por aclarar.

4.3.21 Función biológica de la vitamina K

La vitamina K es el nombre de una familia para una serie de compuestos solubles en grasa, que tienen un núcleo común de 2-metil-1, 4-naftoquinona, pero difieren en la estructura de una cadena lateral en la 3-posición. Son sintetizados por las plantas y bacterias. En las plantas la forma molecular más importante es la filoquinona (vitamina K1), que tiene una cadena lateral fitilo. Las bacterias sintetizan una familia de compuestos denominados

menaquinonas (vitamina K₂), que tienen cadenas laterales insaturadas basado en la repetición de unidades de 5-carbono (prenilo).

4.3.22 Visión general del metabolismo

4.3.23 Absorción y transporte

La vitamina K, principalmente como filoquinona, se absorbe químicamente inalterado desde el intestino proximal después de la solubilización de las micelas mixtas compuestas de sales biliares y los productos de la lipólisis de páncreas. En los adultos sanos la eficiencia de la absorción de filoquinona en su forma libre es de aproximadamente 80 %.

Dentro de la mucosa intestinal, la vitamina es incorporado en los quilomicrones, se secreta en la linfa, y entra en la sangre a través de los lactíferos. Una vez en la circulación, la filoquinona se elimina rápidamente a una velocidad consistente con su continua asociación con quilomicrones y remanentes de quilomicrones, las asociaciones son producidas por las lipoproteínas de hidrólisis por la lipasa en la superficie de las células endoteliales capilares. Después de una noche de ayuno, más de la mitad de la filoquinona circulante está todavía asociado a las lipoproteínas ricas en triglicéridos, y el resto se distribuye por igual entre las lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad. La filoquinona es la principal forma circulante de la vitamina K, pero MK-7 está presente en el plasma a concentraciones más bajas y tiene una distribución similar a la lipoproteína de filoquinona. Aunque la filoquinona en sangre debe haber sido derivada exclusivamente de la dieta, no se sabe si menaquinonas circulantes tales como MK-7 se derivan de la dieta, la flora intestinal, o una combinación de estas fuentes.

4.3.24 Tejidos y distribución

Hasta la década de 1970, el hígado es el único sitio conocido de la síntesis de la vitamina K y las proteínas dependientes y por lo tanto se presume que es el único sitio de almacenamiento de grandes cantidades de la vitamina.

El hígado humano normalmente comprende aproximadamente 90 por ciento de menaquinonas y 10 por ciento de filoquinona. Hay pruebas de que las reservas hepáticas de filoquinona son muy lábiles, y bajo condiciones de mínima reserva, las concentraciones en el hígado se redujó a alrededor del 25 por ciento de los niveles iniciales después de sólo 3 días.

El conocimiento de reservas hepáticas de filoquinona en diferentes grupos de población es limitada. Las concentraciones de adultos hepáticos en un estudio del Reino Unido fueron de 11 pmol/g, mientras que en un estudio realizado en Japón eran aproximadamente dos veces más alto. Tales reservas son aproximadamente 20 000 a 40 000 veces más bajas que las de retinol para el paciente que consuma ingestas diarias de filoquinona que sólo son aproximadamente 10-veces más bajas que los de la vitamina A.

4.3.25 Tiamina (Deficiencia, toxicidad, funciones e indicadores bioquímicos)

La función requerida de la tiamina en los procesos metabólicos humanos

La deficiencia de tiamina (vitamina B1) da lugar a la enfermedad llamada beri-beri, que ha sido considerada clásicamente que existen 2 tipos: en seco (paralítica) y húmedo (edematosa). El Beri-beri ocurre en bebés humanos alimentados con leche cuyas madres lactantes son deficientes. También ocurre en los adultos con la ingesta de hidratos de

carbono, principalmente de arroz elaborado y con la ingesta de factores anti-tiamina. Beri-beri sigue siendo una enfermedad endémica en Asia. En los países industrializados, relativamente, los reflejos neurológicos del síndrome de Wernicke-Korsakoff están frecuentemente asociados con el alcoholismo crónico con un consumo limitado de alimentos. Algunos casos de deficiencia de tiamina se han observado en pacientes que son hipermetabólicos, son en materia de nutrición parenteral, se someten a diálisis renal crónica, o han sido sometidos a una gastrectomía. La deficiencia de tiamina también se ha observado en los nigerianos que comieron los gusanos de seda, los escolares rusos (en Moscú), Tailandia rural, cubanos ancianos, personas de edad avanzada, japonés, brasileño indios Xavante, francés Guyanense, Sudeste de Asia escolares que fueron infectados por anquilostomas, los presos detenidos de Malasia, y las personas con alcoholismo crónico.

La toxicidad no es un problema con la tiamina debido a que se asimila rápidamente en los riñones. La tiamina funciona como pirofosfato de coenzima de tiamina (TPP) en el metabolismo de los hidratos de carbono y aminoácidos de cadena ramificada. Específicamente el Mg^{2+} coordinado con TPP participa en la formación de un azúcar cetosa (por ejemplo, entre hexosa y fosfatos de pentosa) catalizada por la transcetolasa y la oxidación de un ceto-ácido (por ejemplo, piruvato, alfa-cetoglutarato, y de cadena ramificada, un -ceto ácido) por complejos deshidrogenasa. Por lo tanto, cuando hay tiamina insuficiente, la disminución general en el metabolismo de carbohidratos y su interconexión con el metabolismo de aminoácidos (a través de un ceto-ácido) tienen consecuencias graves, tales como una disminución en la formación de acetilcolina para la función neural.

Los indicadores utilizados para estimar las necesidades de tiamina son la excreción urinaria, coeficiente de actividad transcetolasa eritrocitaria, eritrocitos de tiamina, piruvato y lactato de la sangre, y cambios neurológicos. La tasa de excreción de la vitamina y sus metabolitos, y la validez de la evaluación de tiamina del estado nutricional se mejora con la carga de prueba. El coeficiente de actividad transcetolasa eritrocitaria refleja los niveles de TPP y puede indicar defectos genéticos raros. La tiamina en eritrocitos es principalmente una medida directa de TPP, pero también es una medida de monofosfato de tiamina y tiamina por cromatografía líquida de alto rendimiento de separación (HPLC).

El estado de tiamina se ha evaluado mediante la medición de la excreción urinaria de tiamina en condiciones basales o después de carga de tiamina, la actividad de transcetolasa, y formas libres y fosforilados en sangre o suero. Aunque se superponen con los valores basales de tiamina urinaria se encontró en dosis orales por debajo de 1 mg, una correlación de 0,86 entre cantidades orales y excretada fue encontrado por Bayliss *et al.*

4.3.26 Riboflavina (Deficiencia, toxicidad, funciones e indicadores bioquímicos)

Las funciones requeridas de la riboflavina en los procesos metabólicos humanos. La riboflavina (vitamina B2). La deficiencia se refleja en la condición de hipo o arriboflavinosis, con dolor de garganta, edema, hiperemia de las membranas mucosas faríngeas y orales; queilosis angular, estomatitis, glositis, dermatitis seborreica, y normocítica, normocrómica de médula ósea. Debido a que la deficiencia ocurre casi invariablemente con una deficiencia de otras vitaminas del complejo B, algunos de los síntomas (por ejemplo, glositis y dermatitis) pueden resultar de otras deficiencias de

complicación. La principal causa de hipo-riboflavinosis es la ingesta dietética inadecuada como consecuencia de la escasez de alimentos, que a veces se ve agravada por la mala alimentación. Los niños en países en vías de desarrollo comúnmente demuestran signos clínicos de deficiencia de riboflavina durante los períodos del año en que las infecciones gastrointestinales son prevalentes. Disminución de la asimilación de riboflavina también resulta de la digestión anormal, tal como la que ocurre con intolerancia a la lactosa. Esta condición es más alta en poblaciones de África y Asia y puede conducir a una disminución de la ingesta de leche, así como una absorción anormal de la vitamina. La absorción de la riboflavina también se ve afectada en algunas otras condiciones, por ejemplo, en zonas tropicales: enfermedad celíaca (no pueden digerir el gluten, porque son alérgicos y es mejor consumir amaranto que harinas de cereales), enfermedad maligna y la resección del intestino delgado, y la disminución de la velocidad de tránsito gastrointestinal.

La toxicidad por riboflavina no es un problema debido a la absorción intestinal limitada. Conversión de riboflavina a mononucleótido de flavina (FMN) y además a la predominante dinucleótido de flavina adenina (FAD) se produce antes de que estas flavinas formen complejos con numerosas deshidrogenasas flavoproteínas y oxidasas. Estas enzimas flavoco-(FMN y FASD) participan en las reacciones de oxidación-reducción en las vías metabólicas y en la producción de energía a través de la cadena respiratoria.

Los indicadores utilizados para estimar los requerimientos de riboflavina son la excreción urinaria de flavina, coeficiente de actividad de eritrocitos por la glutatión reductasa, y

flavina eritrocitos. La excreción urinaria de tipo flavina y metabolitos de la vitamina refleja la ingesta; validez de la evaluación de la adecuación de riboflavina se mejora con la prueba de carga. El coeficiente de actividad glutatión reductasa eritrocitaria refleja los niveles de FAD, los resultados son confusos por tales defectos genéticos como la deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato y heterocigotos talasemia b.

4.3.27 Niacina (Deficiencia, toxicidad, funciones e indicadores bioquímicos)

La niacina (ácido nicotínico) clásicamente su deficiencia resulta en pelagra, que es una enfermedad debilitante crónica asociada con una dermatitis eritematosa característica que es bilateral y simétrica, una demencia después de cambios mentales, incluyendo insomnio y apatía que precede a una encefalopatía abierta, y la diarrea resultante de la inflamación de la intestinales superficies mucosas. En la actualidad, la pelagra presenta de forma endémica en las zonas más pobres de la India, China y África. Su causa se ha atribuido principalmente a una deficiencia de niacina, sin embargo, su bioquímica inter-relación a la riboflavina y vitamina B6, que son necesarios para la conversión de L-triptófano a equivalentes de niacina (NES), sugiere que las insuficiencias de estas vitaminas también pueden contribuir a la pelagra.

Aunque de utilidad terapéutica en la reducción de colesterol en suero, la administración de altas dosis orales crónicas de ácido nicotínico puede conducir a la hepatotoxicidad, así como manifestaciones dermatológicas. Un límite superior (UL) de 35 mg/día según lo propuesto por los EE.UU. *Food and Nutrition Board* fue adoptado por esta consulta.

La niacina es sinónimo químicamente de ácido nicotínico, aunque el término se utiliza también para su amida (nicotinamida). La nicotinamida es la otra forma de la vitamina A, que no tiene la acción farmacológica del ácido que se administra en dosis altas. Es la forma de amida que existe dentro de las coenzimas activas redox, dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) y su fosfato (NADP), que funcionan en los sistemas de reductasa deshidrogenasa-que requieren la transferencia de un ion hidruro. NAD también es necesario para reacciones de transferencia no-redox de adenosina difosfato ribosa-implicadas en la reparación del ADN y la movilización de calcio. NAD funciones en la respiración intracelular y con las enzimas involucradas en la oxidación de sustratos de combustible tales como la gliceraldehído 3-fosfato, lactato, alcohol, 3-hidroxibutirato, y Piruvato, funciones de NADP en la biosíntesis reductoras tales como ácidos grasos y síntesis de esteroides y en la oxidación de la glucosa-6-fosfato de ribosa-5-fosfato en la vía de la pentosa fosfato.

Los indicadores utilizados para estimar las necesidades de niacina son la excreción urinaria, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos, y los nucleótidos eritrocíticos de piridina. La tasa de excreción de metabolitos, principalmente N'-metil-nicotinamida y su 2- y 4-piridonas, refleja la ingesta y se expresa generalmente como una proporción de las piridonas a N'-metil-nicotinamida. Las concentraciones de metabolitos, en especial 2-piridona, se miden en plasma después de una prueba de carga. Eritrocitos nucleótidos piridina miden cambios en la concentración de NAD.

4.3.28 Vitamina B6 (Deficiencia, toxicidad, funciones e indicadores bioquímicos)

Una deficiencia de vitamina B6 por sí sola es poco común porque normalmente se produce en asociación con un déficit en otras vitaminas del complejo B. Los primeros cambios bioquímicos incluyen disminución de los niveles de ácido 4-piridóxico en orina. Estos son seguidos por una disminución en la síntesis de las transaminasas (aminotransferasas) y otras enzimas del metabolismo de aminoácidos de tal manera que hay un urinaria aumentada y una conversión de glutamato se redujo a la anti-gamma-aminobutirato de neurotransmisor. La hipovitaminosis B6 pueden ocurrir a menudo con deficiencia de riboflavina, porque la riboflavina es necesaria para la formación del PLP co-enzima. Los niños son especialmente susceptibles a las ingestas insuficientes, lo que puede conducir a convulsiones epileptiformes. Cambios en la piel incluyen dermatitis con queilosis y glositis. Generalmente hay una disminución en los linfocitos circulantes y posiblemente una anemia normocítica, microcítica, o sideroblástica. La sensibilidad de los sistemas tales como el metabolismo de aminoácidos con azufre a la vitamina B6 disponibilidad se refleja en homo-cisteinemia. Una disminución en el metabolismo del glutamato en el cerebro, que se encuentra en la insuficiencia de vitamina B6, refleja una disfunción del sistema nervioso.

El uso de dosis elevadas de piridoxina para el tratamiento del síndrome pre-menstrual, síndrome del túnel carpiano, y algunas enfermedades neurológicas ha dado como resultado neurotoxicidad. A UL de 100 mg/día según lo propuesto por los EE.UU. Food and Nutrition Board fue adoptado por esta consulta.

Hay tres vitámeros naturales (diferentes formas de la vitamina) de vitamina B6, a saber, la piridoxina, piridoxamina y piridoxal. Estos deben ser fosforilados y los fosfatos 5' de los dos primeros oxidados a la PLP funcional, que sirve como un carbonilo reactivo con coenzima para diversas enzimas implicadas en el metabolismo de los aminoácidos. Tales enzimas incluyen aminotransferasas, descarboxilasas, y deshidratasas, aminolevulinato sintasa en la biosíntesis de hemo, la fosforilasa en la degradación del glucógeno, y la biosíntesis de base esfingoide.

Los indicadores utilizados para estimar las necesidades de vitamina B6 son la excreción de PLP, urinario, eritrocitos coeficientes de actividad aminotransferasas, catabolitos triptófano, PLP sangre de eritrocitos y entera, plasma y homo-cisteína. PLP es la principal vitamina B6 que se forma en el tejido y refleja PLP hígado, sino que cambia muy lentamente en respuesta a la ingesta de vitaminas. La tasa de excreción de la vitamina y en particular 4-piridoxato refleja la ingesta. Los eritrocitos de aminotransferasas de aspartato y alanina reflejan los niveles de PLP y muestran grandes variaciones en los coeficientes de actividad.

4.3.29 Pantotenato (Deficiencia, toxicidad, funciones e indicadores bioquímicos)

La amplia presencia de ácido pantoténico liberable en la comida hace improbable una deficiencia en la dieta. Si se produce una deficiencia, por lo general está acompañado por un déficit de otros nutrientes. El uso de animales de experimentación, un análogo antagonista (w-metil-pantotenato) dado a los seres humanos, y más recientemente la

alimentación de dietas semisintéticas virtualmente libres de pantotenato han ayudado a definir los signos y síntomas de la deficiencia. Los sujetos se convierten en irascibles, desarrollan hipotensión postural, taquicardia de esfuerzo, malestar epigástrico con anorexia y estreñimiento, sensación de entumecimiento y hormigueo en las manos y los pies (síndrome de "pies ardientes"), y tienen reflejos tendinosos profundos hiperactivos así como debilidad de los músculos extensores de los dedos. Algunos casos de deficiencia de pantotenato se han observado en pacientes con condiciones dermatíticas como el acné y otras.

No es un problema la toxicidad con pantotenato. El ácido pantoténico es un componente de la CoenzimaA, un cofactor que lleva grupos acilo para muchos procesos enzimáticos, y de fosfopanteteína, una proteína portadora de acilo, un componente del complejo de ácido graso sintasa. Pantotenato es más especialmente implicado en el metabolismo de ácidos grasos pero tiene una función amplia como un grupo prostético que añade especificidad a la unión con las enzimas apropiadas. Los indicadores utilizados para estimar las necesidades de pantotenato son la excreción urinaria y los niveles sanguíneos. La tasa de excreción refleja consumo. La sangre entera, que contiene metabolitos de la vitamina y pantotenato que contienen, tiene una correlación general con la ingesta; niveles de eritrocitos parece más significativo que los niveles séricos o plasmáticos.

4.3.30 Biotina (Deficiencia, toxicidad, funciones e indicadores bioquímicos)

La deficiencia de biotina en los seres humanos se ha documentado claramente con el

consumo prolongado de clara de huevo, que contienen unión a biotina avidina. La deficiencia de biotina también se observó en los casos de nutrición parenteral con soluciones que carecen de biotina a los pacientes con síndrome de intestino corto y otras causas de malabsorción. Algunos casos de deficiencia de biotina se observaron en niños con dermatitis intratable y en aquellos alimentados con fórmulas especiales. La deficiencia dietética en personas normales es probablemente raro. Algunos pacientes tienen múltiples deficiencias de carboxilasa y hay ocasionales deficiencias de biotinidasa. Los signos clínicos de deficiencia incluyen: dermatitis de tipo eritematoso y seborreica, conjuntivitis, alopecia y alteraciones centrales del sistema nervioso, tales como hipotonía, letargia y retraso en el desarrollo en niños y la depresión, alucinaciones y parestesias de las extremidades en adultos.

La toxicidad no es un problema debido a la limitada absorción intestinal de biotina. Las funciones de biotina como coenzima ocurre en varias carboxilasas después de la función carboxilo de la vitamina se convierte en amida ligada a la amino de residuos específicos de lisilo de la apoenzimas. En los seres humanos y otros mamíferos, la biotina funciona dentro de las cuatro carboxilasas. Tres de los cuatro biotina-dependientes carboxilasas son mitocondrial (piruvato carboxilasa, carboxilasa metilcrotonil-CoA y propionil-CoA carboxilasa), mientras que la cuarta (acetil-CoA carboxilasa) se encuentra tanto en la mitocondria y el citosol. En todos estos casos, la biotina sirve como vehículo para la transferencia de bicarbonato activo en un sustrato para generar un producto carboxilo.

Los indicadores utilizados para estimar las necesidades de biotina son la excreción urinaria y la excreción de 3 hidroxiiisovalerato. La tasa de excreción de la vitamina y metabolitos en la orina se evaluó mediante avidina basado radioinmunoensayo con HPLC. 3-hidroxiiisovalerato excreción inversamente refleja la actividad de b-metil-crotonil-CoA carboxilasa, que está implicado en el metabolismo de la leucina. Los indicadores actuales de la condición de la biotina son su excreción urinaria, como se evaluó con un radioinmunoensayo basado en avidina con HPLC, y excreción de 3-hidroxiiisovalerato.

4.4 COMPUESTOS FENÓLICOS

Los compuestos fenólicos, comúnmente conocidos como polifenoles, están presentes en todas las plantas y, por lo tanto, se consumen en la dieta mexicana. Hay 8,000 estructuras fenólicas que han sido identificadas y que varían estructuralmente por ser moléculas simples (por ejemplo, ácidos fenólicos con una estructura de anillo C6) a compuestos altamente polimerizados (es decir, taninos). Más de 10 clases de polifenoles se han definido en base a la estructura química (Figura 9).

¿QUÉ SON LOS COMPUESTOS FENÓLICOS?



8.000 compuestos distintos
Diferentes estructuras químicas, funciones y actividad

Metabolitos esenciales para el crecimiento y reproducción

Agentes protectores frente a la acción de patógenos

Interviene en la calidad sensorial de los alimentos



Figura 9. Los flavonoides son los compuestos polifenólicos más comunes presentes en alimentos vegetales.

Sampson et al., informaron recientemente que en un análisis de flavonoides específicos de frutas y verduras cultivadas en los Estados Unidos y los Países Bajos se encuentran en elevadas concentraciones. Los flavonoides se pueden clasificar en 13 clases que comprenden 5.000 compuestos. Los flavonoides más comunes son las flavonas, flavonoles, y sus glicósidos (unión de un flavonol a un azúcar). La gran mayoría de los compuestos fenólicos vegetales son los fenoles simples y flavonoides (Figura 10).

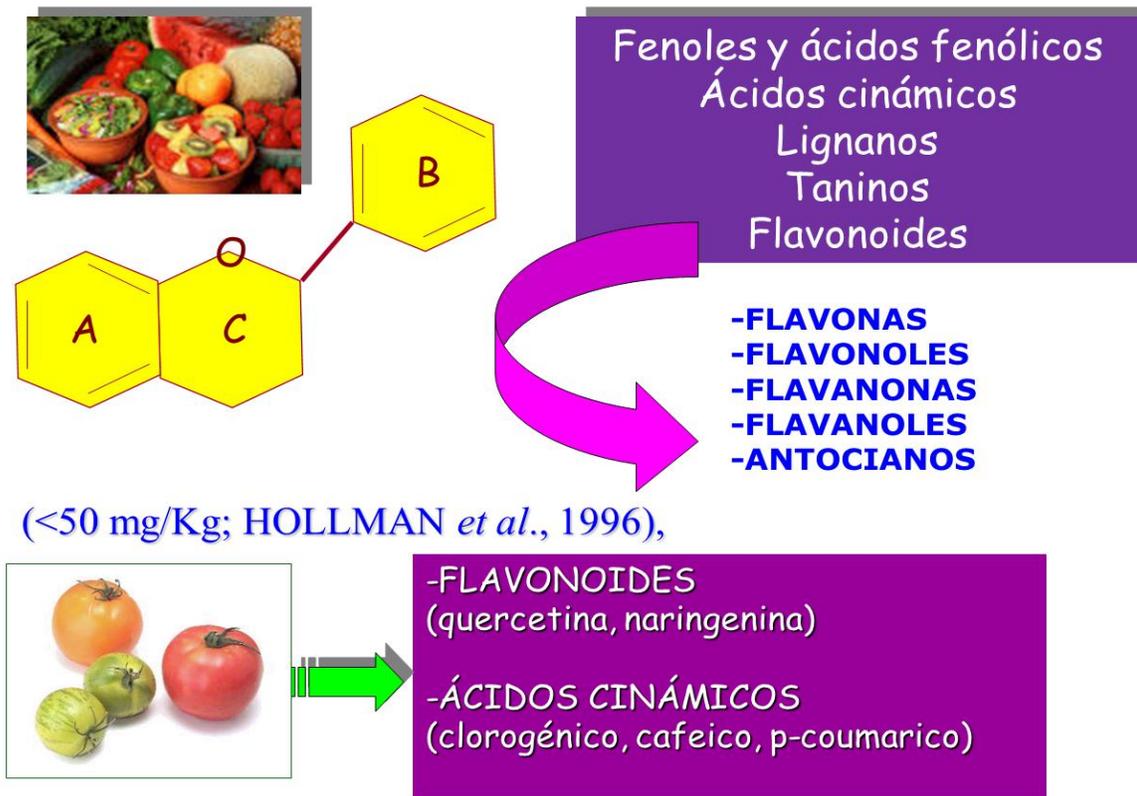


Figura 10. Los polifenoles están presentes en prácticamente todos los alimentos vegetales, sus niveles varían enormemente entre las dietas, en función del tipo y cantidad de los alimentos vegetales consumidos en la dieta.

Por ejemplo, algunos alimentos y bebidas que son particularmente ricos en polifenoles son el vino tinto, manzana y naranja, jugos y legumbres. También se puede marcar una extensa variabilidad en los compuestos polifenólicos en un alimento; por ejemplo, los compuestos polifenólicos en el sorgo pueden variar aproximadamente 6 veces. La variabilidad se ve influenciada en gran parte por factores genéticos y condiciones ambientales. Los fenoles primarios existen en los cereales y las legumbres, que contienen flavonoides, ácidos fenólicos y taninos. Los polifenoles más importantes en el vino son los ácidos fenólicos,

antocianinas, taninos, y otros flavonoides. El compuesto fenólico más abundante en las frutas es el flavonol. Los frutos secos son ricos en taninos. El aceite de oliva contiene ambos ácidos: fenólicos y taninos hidrolizables. El flavonoide predominante en las cebollas es el glicósido de quercetina, mientras que en el té y manzanas es la quercetina-3-rutinósido. Los datos sobre ingesta alimentaria para los compuestos polifenólicos, aunque limitada, muestran que la ingesta reportada es altamente variable entre los grupos de población estudiados. Por otra parte, estos datos son cuestionables debido a la omisión de compuestos polifenólicos en muchas de las bases de datos de nutrientes. Sin embargo, a pesar de que en la actualidad tienen una pobre comprensión de la ingesta de compuestos polifenólicos totales, así como las clases específicas y polifenoles individuales, es evidente que una dieta rica en alimentos vegetales y bebidas será alta en estos compuestos. Varios estudios de población han reportado una asociación inversa entre la ingesta de flavonoides y el riesgo de enfermedad coronaria y cáncer. En el Estudio de Ancianos Zutphen, una alta ingesta de flavonoides (aproximadamente 30 mg/día) se asoció con una reducción de aproximadamente 50% en la tasa de mortalidad por CHD en comparación con los individuos que tenían un bajo ingesta de flavonoides (19 mg/día). Por lo tanto, gran parte de la evidencia epidemiológica (aunque limitada) sugiere que los flavonoides tienen un efecto protector contra la mortalidad coronaria. Supuestos mecanismos de acción incluyen la inhibición de la oxidación de LDL (medida *in vitro*) y la inhibición de la agregación y adhesión plaquetaria. Sin embargo, un reciente estudio informó que no hubo efecto de cebolla (220 g/día) o perejil (5 g secos/día) en la agregación plaquetaria.

El vino tinto es una fuente rica y concentrada de sustancias polifenólicas y 200 compuestos fenólicos individuales se han identificado a la fecha. Estudios han mostrado que el vino

tinto inhibe la oxidación de LDL *in vitro* y aumenta la capacidad antioxidante del plasma. Los antioxidantes en el vino tinto identificado incluyen ácidos fenólicos, flavonoles, catequinas monoméricas y antocianidinas poliméricas. Catequina, un compuesto flavan-3-ol, es uno de los compuestos fenólicos más abundantes en el vino rojo y está presente en concentraciones de hasta 300 mg/L. En contraste, el vino tinto contiene alrededor de 30 mg / L de flavonoles (Quercetina y kaempferol) y 140 mg / L de ácidos fenólicos. Todos estos compuestos fenólicos, incluido el resveratrol y extracto de uva, se han demostrado que tienen propiedades antioxidantes *in vitro*. Colectivamente, hay nuevas pruebas de que los compuestos fenólicos tienen efectos antitrombóticos que parecen ser el resultado de la reducida susceptibilidad de la agregación plaquetaria, reducción de la síntesis de mediadores proinflamatorios y protrombóticos, mediante la disminución de la expresión de moléculas de adhesión, y la actividad del factor tisular (revisado por Rotondo y Gaetano y de Wollin y Jones).

Además, hay algunas pruebas de que los polifenoles del vino pueden modular la producción de óxido nítrico por el endotelio vascular, que resulta en la vasorrelajación. Los efectos de los polifenoles son independientes de si la fuente de alimentación es vino o zumo de uva. Freedman et al., encontró que el jugo de uvas moradas (7 ml/kg de peso corporal por día durante 14 días) disminuyó la agregación de plaquetas (58% vs 39%), aumento óxido nítrico liberado de plaquetas (3,5 vs 6,0 pmol/108 plaquetas pmol/108 plaquetas), y suprimió la producción de superóxido (30 frente a 19 UI (Unidades internacionales). Así, la inhibición de las plaquetas mediada por trombosis fue independiente del consumo de alcohol. El cacao y chocolate también son fuentes ricas en compuestos polifenolicos.

De hecho, 41 g de chocolate con leche contienen casi la misma cantidad de fenol como 140 ml de vino rojo. Los principales compuestos fenólicos incluyen quercetina, epicatequina, procianidina, y el cacao-rojo, el componente de color de cacao (que también se encuentra en el vino tinto). El chocolate también contiene polifenoles del licor de cacao, un polifenol enriquecido de la fracción purificada del licor de cacao, un constituyente mayor de chocolate. Tanto el cacao en polvo y el chocolate tienen actividad antioxidante. Un estudio reciente encontró que el consumo de chocolate (80 g semidulce) resultó en una disminución en los productos de oxidación basal del plasma. Varios estudios han demostrado que el chocolate disminuye la oxidación de LDL.

El polifenol del licor de cacao se ha descrito que inhibe tanto al peróxido de hidrógeno y a la producción del anión superóxido en los seres humanos, posiblemente por remoción de especies reactivas de oxígeno en exceso. Además de los efectos antioxidantes, la polifenoles del cacao y el chocolate se ha demostrado que inhiben la actividad de la ciclooxigenasa, reduciendo así la agregación plaquetaria y las tendencias trombóticas. Además, un estudio reciente encontró que la alta cantidad de procianidina en chocolate aumenta la prostaciclina del plasma y una disminución de los leucotrienos del plasma, modificando de forma favorable la síntesis de eicosanoides. En los humanos, los eicosanoides son hormonas locales liberadas por la mayoría de las células, actuando sobre la misma célula u otras cercanas para ser luego rápidamente inactivadas. Son potentes en concentraciones nanomolares, no son almacenadas dentro de las células y su biosíntesis es activada solo según sea requerida (Cuadro 3).

Cuadro 3. Acciones metabólicas de ciertos prostanoides y leucotrienos.

| Acciones metabólicas de ciertos prostanoides y leucotrienos [†] | | | |
|---|---|----------------------|---|
| PGD ₂ | Promueven el sueño | TXA ₂ | Estimulación de agregación plaquetaria; vasoconstricción |
| PGE ₂ | Contracción de musculatura lisa; inducen dolor, calor, fiebre; broncoconstricción | 15d-PGJ ₂ | Diferenciación de Adipocitos |
| PGF _{2α} | Contracciones uterinas | LTB ₄ | Quimiotaxis de leucocitos |
| PGI ₂ | Inhibición de la agregación plaquetaria; vasodilatación; implantación del embrión | LT-Cisteinilos | Anafilaxis; contracción de la musculatura lisa bronquial. |
| † Los eicosanoides aquí señalados son derivados del AA; los derivados del EPA generalmente tienen actividad más débil | | | |

La quercetina es el flavonoide predominante en la dieta y se encuentra en las frutas, verduras, nueces, semillas, flores, y corteza. Existe evidencia epidemiológica de un efecto protector contra la CVD de alimentos que proporcionan de 16 a 24 mg/día de quercetina. La quercetina inhibe la agregación plaquetaria *in vitro* y reduce la síntesis de tromboxano *in vivo*. La investigación actual sugiere un papel principal para la quercetina y otros flavonoides en la prevención del cáncer. Epidemiológicamente los estudios han demostrado consistentemente una relación inversa entre el consumo de flavonoides y el riesgo para ciertos tipos de cáncer. Varios estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los flavonoides pueden interrumpir varias etapas en el avance progresivo del cáncer. Parece que estos fitoquímicos poseen actividad antioxidante, así como otras propiedades anticancerígenas.

Los flavonoides pueden ejercer su actividad antioxidante de varias maneras. Ellos directamente pueden recoger algunas especies de radicales al romper la cadena antioxidante. Pueden suprimir la peroxidación lipídica mediante el reciclaje de otros

antioxidantes, mediante la liberación de derivados del óxido nítrico derivado y suprimiendo la producción de superóxido (30 frente a 19 U).

4.4 COMPUESTOS FENÓLICOS

4.4.1 Compuestos fenólicos en aceite de oliva

El aceite de oliva ha demostrado que reduce los niveles de colesterol. El tocoferol también puede contribuir a los efectos antioxidantes de aceites vegetales de oliva y otros. El efecto antioxidante del aceite de oliva también parece ser causado por sus compuestos fenólicos. El aceite de oliva, en particular, la de primera prensada o mejor conocido tipo "extra virgen", tiene un alto contenido de componentes fenólicos, que han sido demostrado ser potentes antioxidantes. Los fenoles del aceite de oliva son una mezcla compleja de compuestos que incluyen 3,4-dihidroxifeniletanol (hidroxitirosol), 4-hidroxifeniletanol (tirosol), ácido 4-hidroxifenilacético, ácido protocatecuico, ácido siríngico, ácido vainílico, cafeico y ácido p-cumárico. La concentración de la fracción fenólica del aceite de oliva varía dependiendo de la variedad, clima, y el grado de madurez de la fruta, el promedio de su concentración es de 500 mg / L en el de aceite de oliva extra virgen. De los constituyentes fenólicos del aceite de oliva, el hidroxitirosol parece estar entre los más importantes. Está presente en forma libre y también como un constituyente de moléculas complejas (es decir, la oleuropeína). Además, los fenoles de aceite de oliva tienen una mayor potencia antioxidante que otros aceites vegetales, el alto contenido de compuestos fenólicos en el aceite de oliva es superior al aceite de girasol, debido a que el ácido oleico redujo el colesterol LDL en mujeres posmenopáusicas.

4.4.2 Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos, o compuestos estrogénicos en las plantas, son divididos en 3 clases principales: cumestanos, isoflavonones, y lignanos. Estructuralmente, todos son compuestos difenólicos que son similares a los estrógenos y, como era de esperar, se unen al receptor de estrógeno. Sorprendentemente, sin embargo, se actúan tanto como agonistas estrogénicos parciales y antagonistas, así que tienen acciones similares y opuestas en comparación con los estrógenos. Las isoflavonas genisteína y daidzeína, se encuentran principalmente en las legumbres, a saber, la soja. El Coumestrol se encuentra en la alfalfa, y tréboles y en bajas concentraciones en los frijoles y chicharos. Los lignanos son los fitoestrógenos más ubicuos, porque existen como constituyentes secundarios de muchas plantas, ya que están involucrados en la formación de la pared celular vegetal.

La primaria fuente dietética de lignanos es el aceite de linaza, pero pueden ser encontrados en concentraciones variables en la soja, algas, granos enteros, frutas y vegetales. Los isoflavonoides son los fitoestrógenos más extensamente estudiados con respecto a las enfermedades cardiovasculares. Debido a que los alimentos de soja son la fuente más importante de las isoflavonas, muchos estudios con seres humanos y primates han sido llevados a cabo bajo la evaluación de los efectos de los alimentos de soja y componentes de alimentos de soja sobre numerosos factores de riesgo de ECV. Los alimentos de soja se ha demostrado que tienen efectos favorables en los lípidos plasmáticos y lipoproteínas. Los componentes activos de proteína de soja que se cree producen estos efectos son las isoflavonas genisteína y daidzeína.

Sin embargo, hay informes que muestran que una isoflavona complementada en genisteína más daidzeína no tuvo ningún efecto sobre los niveles de colesterol en plasma de sujetos sanos, ni en mujeres con colesterolemia posmenopáusicas. En contraste, Crouse et al., encontraron que las isoflavonas de soja contienen proteínas que redujeron significativamente los niveles totales de colesterol LDL en un 4% y 6%, respectivamente, en sujetos con hipercolesterolemia (colesterol LDL, 140 a 200 mg/dL). Es importante señalar que la biodisponibilidad de isoflavonas depende de la actividad de la microflora intestinal. Por lo tanto, la absorción de isoflavonas y sus efectos beneficiosos puede ser muy variable y podría explicar resultados de estudios discrepantes. Los fitoestrógenos de la soja disminuyen el grado de formación de la lesión aterosclerótica en primates y reducen la susceptibilidad oxidativa de LDL en humanos, así como la disminución de la formación de la trombina. Respecto a la genisteína, ésta también aumenta la actividad de un número de enzimas antioxidantes, incluyendo catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, y superóxido dismutasa.

A pesar de los efectos protectores reportados de los fitoestrógenos contra el desarrollo del cáncer, algunos estudios indican una necesidad de ser cautelosos cuando se analizan con estos fitoquímicos. La evidencia actual sugiere que los fitoestrógenos pueden desempeñar un papel en la prevención y tratamiento de varios tipos de cáncer. Muchos de estos efectos se consideran de naturaleza protectora, aunque con pocos efectos potencialmente adversos. Es de destacar que muchos de los efectos, positivos y negativos, se han mostrado con muy altas concentraciones y no en niveles que puedan lograrse por el consumo de alimentos que contienen fitoestrógenos. Además, el papel de los factores tales como la biodisponibilidad,

la absorción fitoestrógena, la duración de la exposición y el potencial de la influencia de otros componentes de la dieta sigue siendo incierto en este momento.

4.4.3 Resveratrol

El resveratrol es un polifenol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno), se piensa que es una fitoalexina, uno de los grupos de compuestos producido en momentos de estrés ambiental o ataque por patógenos. Se encuentra principalmente en las semillas de uvas y se produce en otras plantas, incluyendo los cacahuates. El vino tinto es una rica fuente de resveratrol y se cree que confiere los efectos cardioprotectores asociados con un consumo moderado de vino. Hay pruebas que sugieren que el resveratrol inhibe tanto la susceptibilidad a la oxidación LDL *in vitro* y agregación plaquetaria, así como a la síntesis de eicosanoides. El resveratrol también se ha demostrado que inhibe la expresión del gen de factor tisular que inicia la cascada de coagulación resultante en la formación de trombos. Por lo tanto, la evidencia hasta la fecha sugiere que el resveratrol puede reducir el riesgo de ECV por múltiples mecanismos.

Otras funciones del resveratrol han sido como agente quimiopreventivo. Se ha demostrado que inhibe la ribonucleótido reductasa y otros eventos celulares asociados a la iniciación, promoción y progresión de carcinogénesis. La administración de resveratrol redujo el número de tumores de piel en ratones en un 98% y en general redujo el número de tumores en ratones en un 88%. El resveratrol sirve, de una manera dependiente de la dosis, tanto como un antioxidante y un antimutageno.

El resveratrol también ha sido clasificado como un fitoestrógeno, porque a bajas concentraciones es un estrógeno parcial agonista del receptor, aún en los niveles superiores, en presencia del estradiol (E2). Como un compuesto antiestrógeno, ha demostrado que inhibe la proliferación de receptor de estrógeno positivo en células de cáncer de mama humano MCF-7. Aunque el metabolismo del resveratrol no es claro, se ha sugerido que 2 vasos de vino tinto pueden elevar las concentraciones plasmáticas de resveratrol en el rango micromolar, donde la mayoría de estos efectos farmacológicos han sido observados.

4.4.4 Licopeno

El licopeno es un carotenoide acíclico que se encuentra principalmente en tomates y en los productos de tomate (aproximadamente 80% de licopeno dietético en Estados Unidos) (Figura 11).

FUNCIONALIDAD

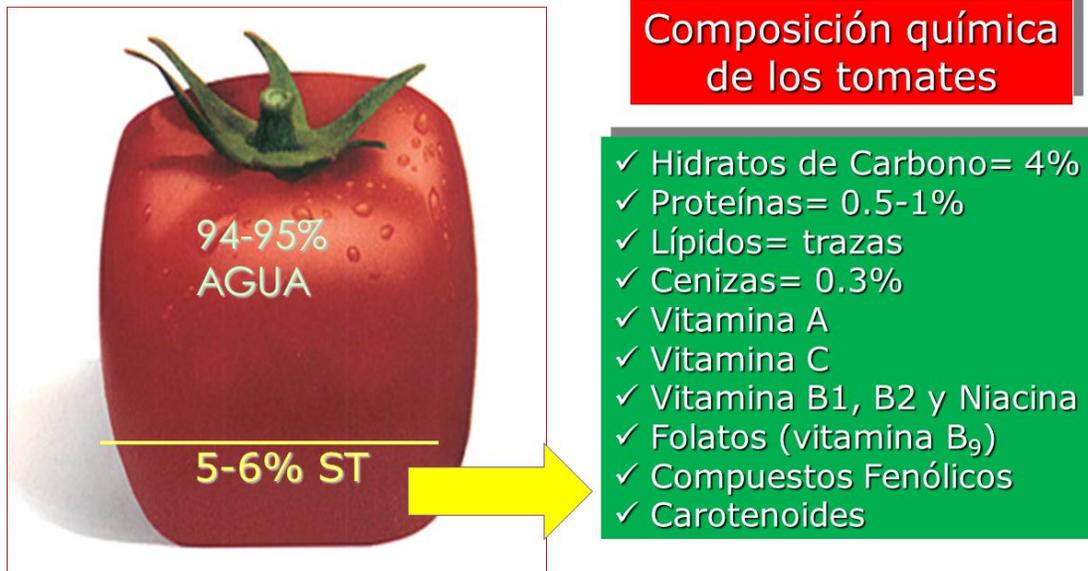


Figura 11 Funcionalidad química de los tomates.

Otras fuentes de alimento menores incluyen los albaricoques, pomelo, guayaba, sandía y papaya. Los niveles de licopeno de tomate varían ampliamente entre las diferentes variedades. La biodisponibilidad es mejorada por las fuentes de alimentos en cocción o en particular en presencia de aceite o grasas. Hay algunas pruebas de que el licopeno puede tener un efecto protector contra las enfermedades cardiovasculares. Además, el licopeno reduce la actividad oxidativa de LDL y su susceptibilidad in vitro. Existe también una evidencia de que la ingesta de licopeno, medida por concentraciones en el tejido adiposo, se asocia con un espesor reducido de pared endotelial del corazón y bajo riesgo de infarto (Figura 12).



EFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS TOMATES:

Efecto Antioxidante del Licopeno

Efecto sinérgico de otros antioxidantes

Reducir los procesos de envejecimiento
Prevención de la enfermedad cardiovascular
-Reduce la oxidación de la LDL
Prevención de distintos tipos de cáncer
Bloquean la actividad de determinadas bacterias y virus

Figura 12. Efectos beneficiosos de los tomates.

Los estudios experimentales se limitan en este punto, pero estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de licopeno también puede proteger contra diversas formas de cáncer, incluyendo cáncer de la próstata, cuello uterino, faringe, esófago, estómago, vejiga, colon y recto.

Curiosamente, parece que el licopeno también puede desempeñar un papel protector contra la luz ultravioleta y la exposición al humo del cigarrillo, aunque más investigaciones son necesarias. Los mecanismos anticancerígenos del licopeno permanecen como especulativos, pero sus propiedades antioxidantes se cree que desempeñan un gran papel, ya que el estrés oxidativo está relacionado con la carcinogénesis. Parece que esto podría interferir con el daño oxidativo a los lípidos, ADN y lipoproteínas. El licopeno ha demostrado ser un inhibidor más potente que los beta-

carotenos en el crecimiento de células tumorales y la proliferación en cultivos celulares y en modelos animales (Figura 13).

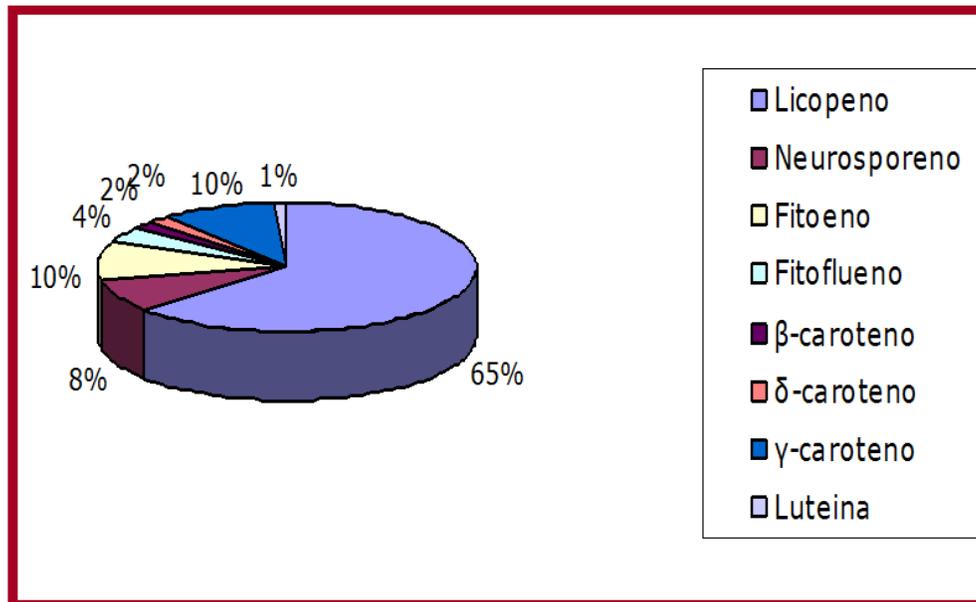


Figura 13. Distribución de los carotenoides del tomate.

Los principales factores que afectan y que se asocian con el contenido de los compuestos activos se muestran en la Figura 14.



Figura 14. Factores que afectan al contenido de los compuestos bioactivos.

4.4.5 Compuestos Organosulfurados

La mayor parte de la investigación realizada con fuentes de alimentos de compuestos orgánicos de azufre, han sido evaluados principalmente los efectos del ajo y del aceite de ajo en varios factores de riesgo. Un numeroso grupo de estudios han mostrado, en general, que el ajo afecta favorablemente importantes factores de riesgo de ECV (enfermedades cardiovasculares). El consumo de ajo y aceite de ajo demuestra que disminuye el total de colesterol y triglicéridos. El consumo de 0,5 g de diente de ajo al día disminuye los niveles de colesterol aproximadamente 10%. Los mecanismos que explican los efectos observados del ajo incluyen una disminución en el colesterol (Figura 15) y síntesis de ácidos grasos y absorción del colesterol.

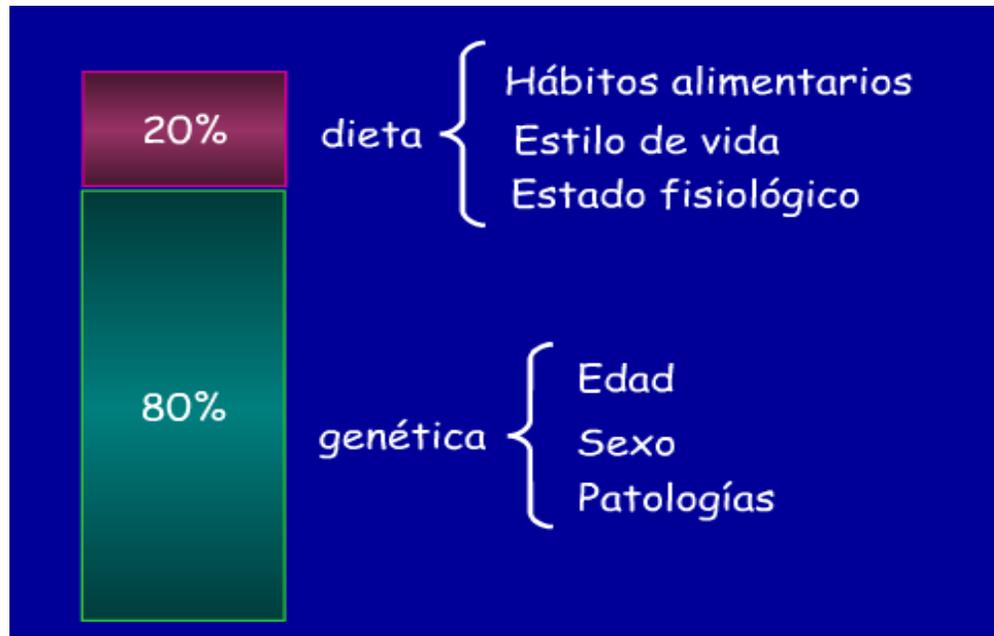


Figura 15. Niveles plasmáticos de colesterol.

Sin embargo, hay evidencias de que el ajo en polvo no baja los niveles de colesterol, lo que puede reflejar importantemente una pérdida durante el procesamiento del compuesto activo o la inhibición de una enzima en la liberación de los componentes activos del ajo. La formación de estos compuestos activos se ve influenciada por la trituración del ajo, la duración del proceso de secado, la temperatura en la que el ajo se seca, y la humedad del ajo. Los extractos también han mostrado tener efecto antitrombótico y disminuye modestamente la presión arterial (es decir, 5,5% disminución de la presión arterial sistólica y una ligera disminución en la presión sanguínea diastólica). También hay evidencia de que extractos de ajo tienen propiedades y efectos antioxidantes. El extracto de ajo envejecido y los resultados de la extracción prolongada de ajo fresco a temperatura ambiente contiene derivados alílicos de aminoácidos, lípidos estables solubles en sulfuros de alilo, flavonoides y saponinas solubles en agua así como compuestos orgánicos de azufre, S-alilcisteine y S-

alilmercaptociteina, que tienen propiedades potentemente antioxidantes. Además, el extracto de ajo envejecido contiene compuestos liposolubles que tienen efectos antioxidantes. Estos incluyen sulfuro de dialilo, el sulfuro de trialilo, disulfuro de dialilo, polisulfuros de dialilo, y otros. Sin embargo, la variabilidad se ha observado entre diferentes estudios debido a las diferencias en la duración de tratamiento con el ajo, la cantidad total consumida de ajo, y la falta de consistencia en la preparación.

El uso del ajo como un remedio eficaz para los tumores se ha documentado ya en 1550. Más recientemente, los estudios en animales y cultivos celulares han demostrado ser un potente inhibidor de la tumorigenesis. Sin embargo, hasta el momento, los estudios epidemiológicos no han demostrado un fuerte efecto de ingesta de ajo sobre la prevención del cáncer. Disulfuro de dialilo y sulfuro de dialilo parecen ser los componentes bioactivos de ajo que ejercen los efectos anticancerígenos. Estos compuestos alílicos estimulan la glutatión S-transferasa en el hígado. Esta transferasa se une y desintoxica los compuestos carcinogénicos.

El potencial de la alicina se ha encontrado que causa una disminución transitoria en el glutatión (GSH), que se correlaciona con su acción antiproliferativa. El Sulfuro de dialilo pueden funcionar para suprimir la promoción de tumores en la fase de la carcinogénesis mediante la reducción de poliamina por medio de la inhibición de la ornitina descarboxilasa y, posiblemente, mediante la estimulación de reparación del ADN. En contraste, Fukushima et al., informaron que el sulfuro de dialilo promovió en vez de inhibir la carcinogénesis hepática. Un adicional mecanismo por el que el ajo puede suprimir carcinogénesis es a través de una disminución en la formación de nitrosamina. Aunque muchos estudios

informan los efectos quimiopreventivos del ajo, se necesitan más estudios para aclarar su papel en la prevención del cáncer.

4.4.6 Esteroles vegetales y componentes bioactivos

Los fitosteroles son esteroides vegetales de origen natural que están presentes en la fracción no-saponificable de los aceites de plantas. Estructuralmente, los esteroides vegetales son similares al colesterol, excepto que siempre hay algunas sustituciones en el lado de la cadena del esteroide en la posición C24 (Figura 16).

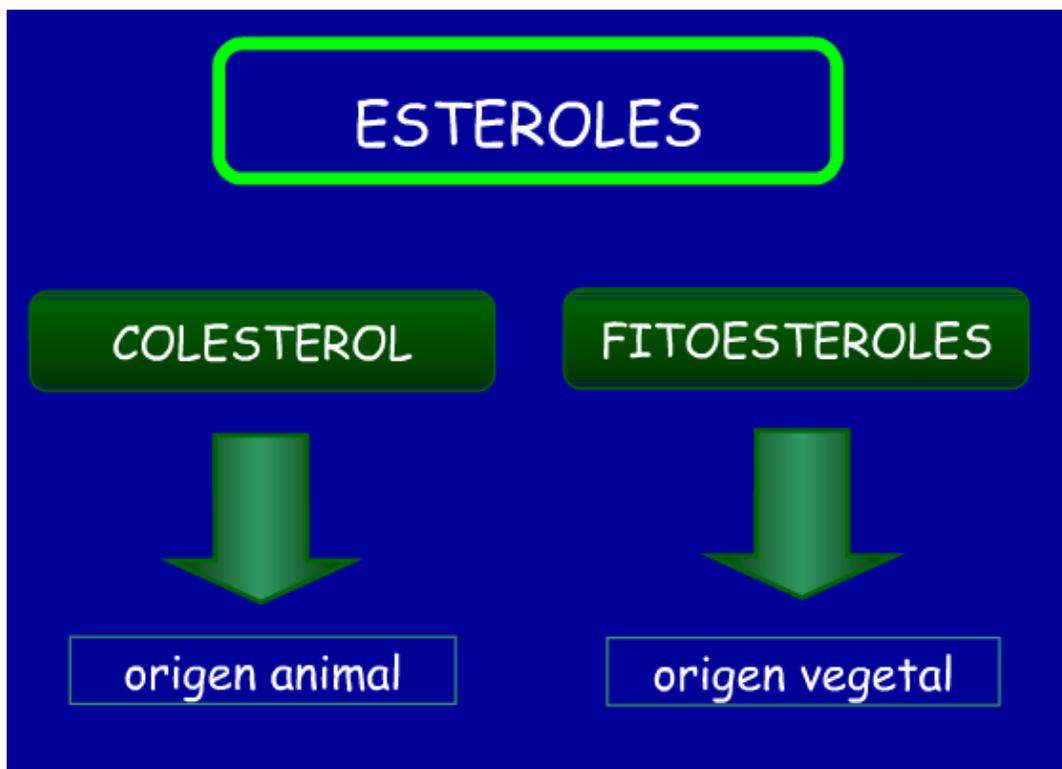


Figura 16. Tipos de esteroides de origen animal y vegetal.

Ellos no son sintetizados en los seres humanos, se absorben mal, y se excretan rápidamente desde el hígado de colesterol, lo que explica su baja abundancia en tejidos humanos. Los esteroides vegetales primarios en la dieta son sitosterol, estigmasterol y campesterol. El

consumo típico de esteroides vegetales es de aproximadamente 200 a 400 mg/día. El esteroide vegetal más abundante en las dietas occidentales es el Sitosterol. Los estudios con sitosterol o mezclas de esteroides de plantas (aproximadamente 1 g/día) han demostrado que reducen los niveles de suero del colesterol en los seres humanos por aproximadamente 10%. Este descubrimiento ha dado lugar a la investigación posterior en el aspecto de evaluar los efectos de los derivados de sitosterol sobre la absorción del colesterol y niveles de colesterol sérico (Figura 17).

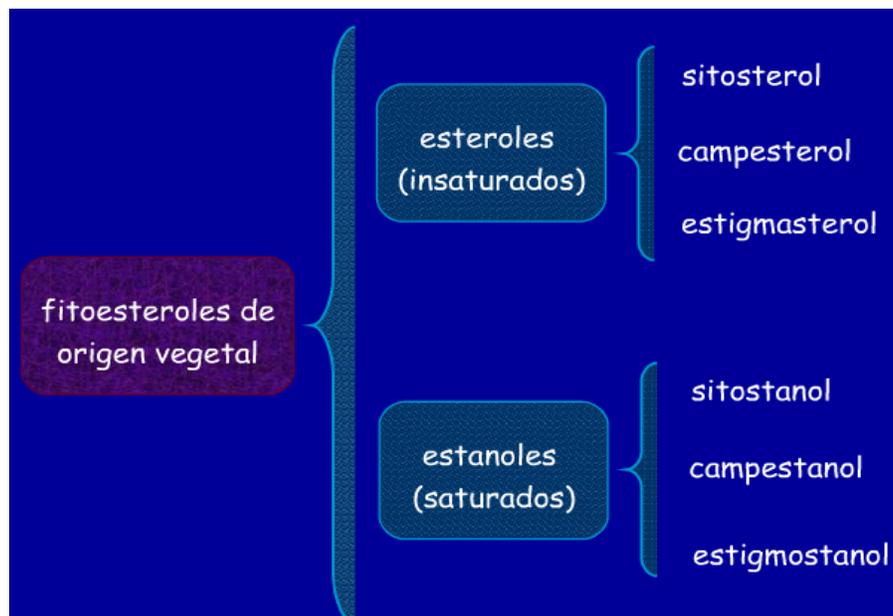


Figura 17. Fitoesteroides de origen vegetal.



Figura 17. Estructura química básica de los esteroides.

Sitostanol demostró ser más potente en la reducción de la absorción de colesterol y los niveles séricos de colesterol que el sitosterol. Estos hallazgos proporcionan la base para la era actual de la investigación para evaluar los efectos de ésteres de sitostanol y sitostanol de aceite vegetal de diferentes fuentes. Margarinas especiales son la fuente primaria de alimento de esteroides y estanoles vegetales. Las mezclas de esteroides vegetales se derivan a partir de fuentes de petróleo diferentes, incluyendo la pulpa de madera de pino (aceite del tallo), aceite de soja, aceite de salvado de arroz y aceite de nuez de karité. Margarina Benecol (Raisio Inc, Raisio, Finlandia) se compone de ésteres de estanol derivados de aceite de resina. Típicamente, hay una reducción aproximada del 10% en el colesterol total y aproximadamente una disminución del 14% en el colesterol LDL y ningún cambio en los niveles de colesterol HDL o triglicéridos. Con una extensión reducida en grasa (40% de

grasa) que proporciona 1,1 o 2,2 g/día de ésteres de esteroles vegetales. Así, tanto el esteroles vegetal y ésteres de esteroles (Figura 18) evocan un significativo suero para reducir el colesterol.

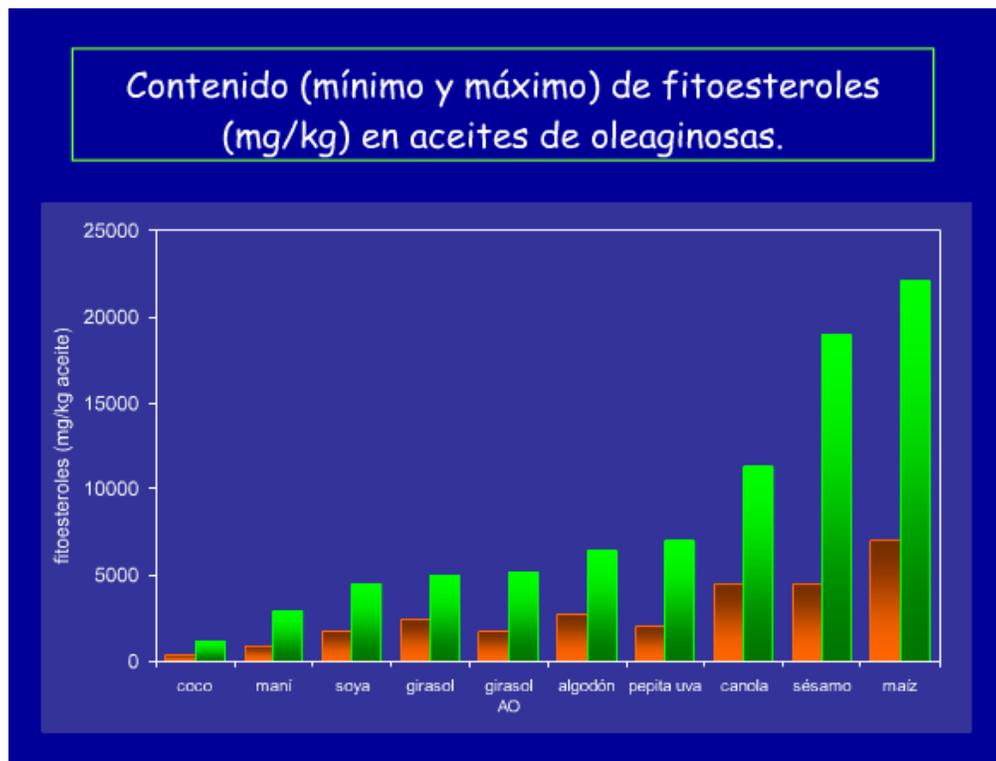


Figura 18. Contenido de fitoesteroles en aceites de oleaginosas.

4.4.7 Isotiocianatos

Los isotiocianatos se encuentran en un número de crucíferas y verduras como el brócoli, las coles de Bruselas, repollo, y la coliflor. Algunas formas de origen natural de este fitoquímico incluye al 2-fenil isotiocianato, isotiocianato de bencilo, y sulforafanos. Estos compuestos han ganado mucha atención debido a su capacidad quimiopreventivo marcada en animales y cultivos celulares de humanos. Naftilo-Naftilo, 2-fenil isotiocianato, isotiocianato de bencilo, y otros isotiocianatos de arilalquilo se han reportado para proteger contra la tumorigénesis en el pulmón, mama, hígado, estómago, esófago junto con los

isotiocianatos, particularmente 2-fenetil isotiocianato, se han recomendado como una estrategia para reducir el cáncer de pulmón actuando como un agente quimiopreventivo en fumadores. Los efectos específicos de isotiocianatos, sin embargo, parecen ser dependientes de las condiciones experimentales, de las formas de isotiocianato, régimen de tratamiento, y el objetivo que se demande.

4.4.8 Monoterpenos

Los monoterpenos son de origen natural y se encuentran en formas de isoprenoides en los aceites esenciales de cítricos, cerezas, menta y hierbas. D-limoneno comprende 90% a 95% de naranja aceite y es un agente aromatizante prevalente en muchos alimentos y bebidas. Los monoterpenos, limoneno y alcohol perilílico, han demostrado eficacia en la prevención del cáncer y en las terapias.

Los monoterpenos (Figura 19), se han reportado por disminuir la incidencia de los tumores inducidos químicamente en la piel, del hígado, pulmón, de mama, aunque aún falta conocer el mecanismo inhibitorio. El uso quimioterapéutico de estos compuestos es alentador, porque evitaron causar la regresión completa en 80% de tumores de carcinomas mamarios en ratas.

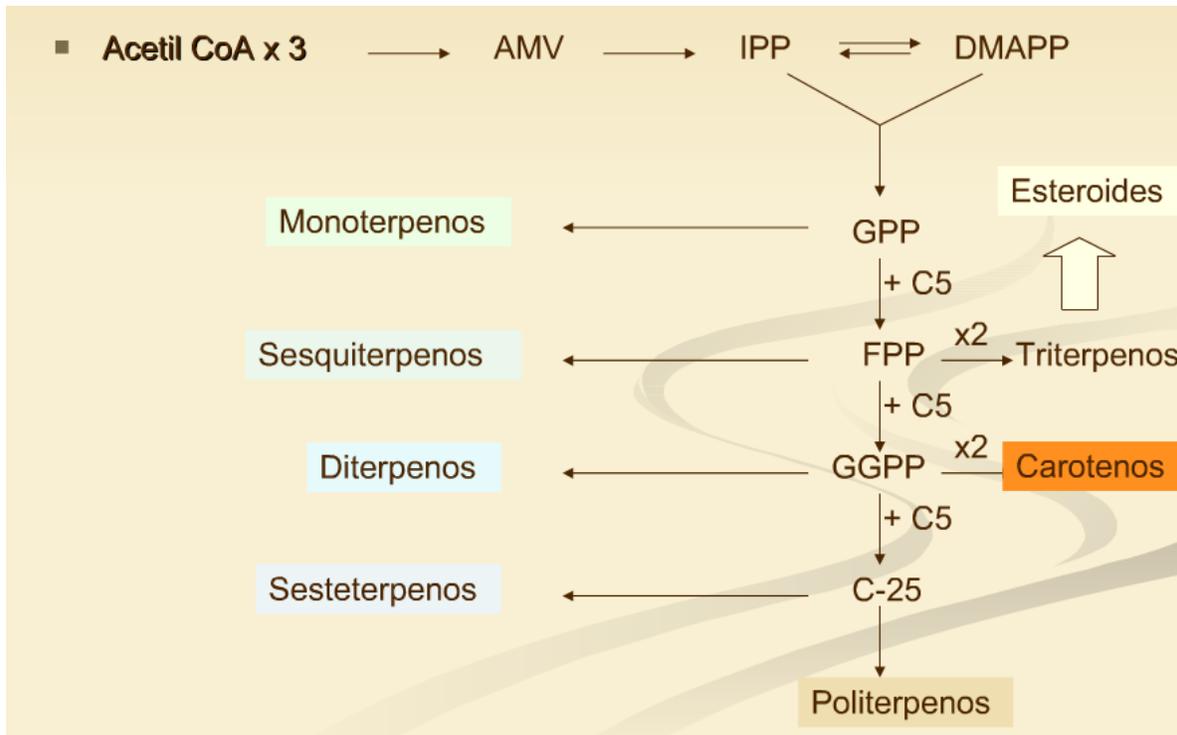


Figura 19. Filiación del conjunto de terpenos.

4.5 INCIDENCIA DEL CÁNCER EN LA POBLACIÓN MUNDIAL

4.5.1 Cáncer

El cáncer sigue siendo una causa principal de muerte en todo el Mundo. Cada año se producen 2,7 millones de casos nuevos y 1,7 millones de defunciones por esta enfermedad (Ferlay et al. 2007) (Figura 20). En los últimos años, la incidencia de cáncer por edad estandarizada en general ha ido disminuyendo en la mayoría de los países europeos, con la notable excepción de pulmón cáncer en la mujer, que sigue aumentando y refleja las tendencias en el tabaquismo.

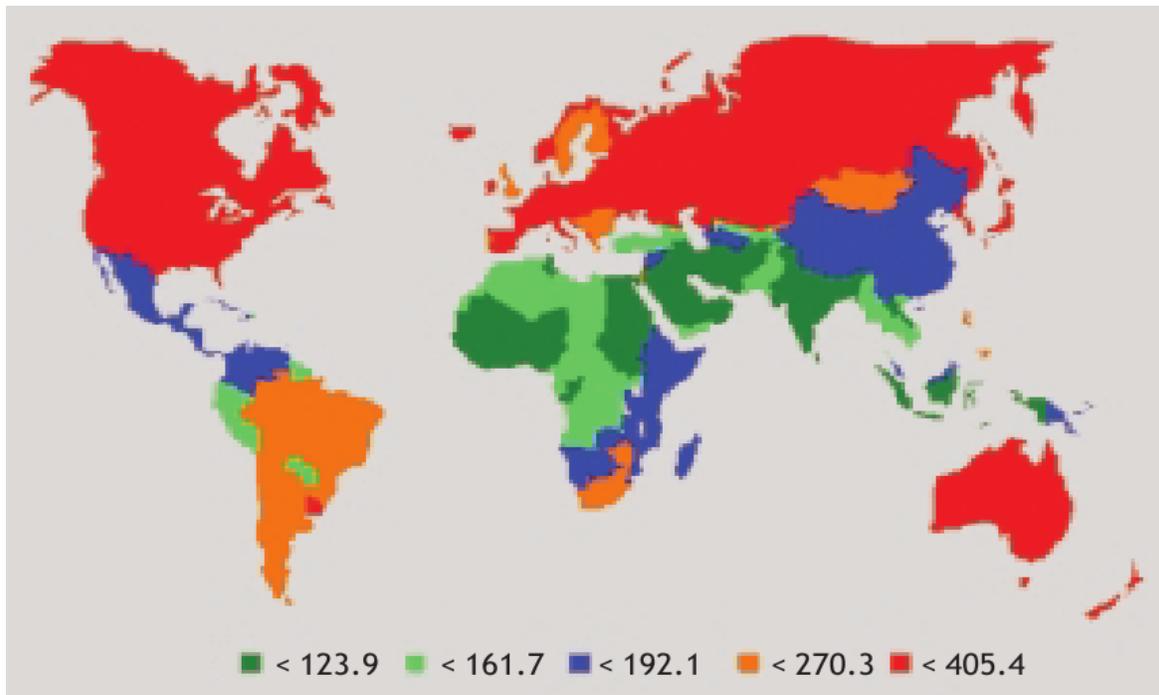


Figura 20. Incidencia de cáncer en el mundo-hombres. Tasas estandarizadas x 100.000 habitantes. Globocan 2000. Versión 1.00 unidad de epidemiología descriptiva. Agencia internacional para la investigación del cáncer. Diciembre, 2000.

Desde hace tiempo se reconoce que factores de la dieta y estilo de vida pueden influir en el riesgo de cáncer, con asociaciones de cáncer más fuertes que con otros. Se ha estimado que aproximadamente el 30% de los cánceres podrían evitarse por medio de la dieta en los países europeos (Key et al. 2002), por lo que si un continente de primer Mundo como Europa refleja que el consumo de frutas y vegetales es de incidencia positiva, cuanto más en México se debe de reflejar esta situación en donde hay altas tasas de mortalidad de cáncer. El exceso de peso y la inactividad física se estima que representan

aproximadamente el 20-30% de la tasa de incidencia de esos cánceres comúnmente encontrados en los países desarrollados (Key et al. 2004a) (Figura 21).

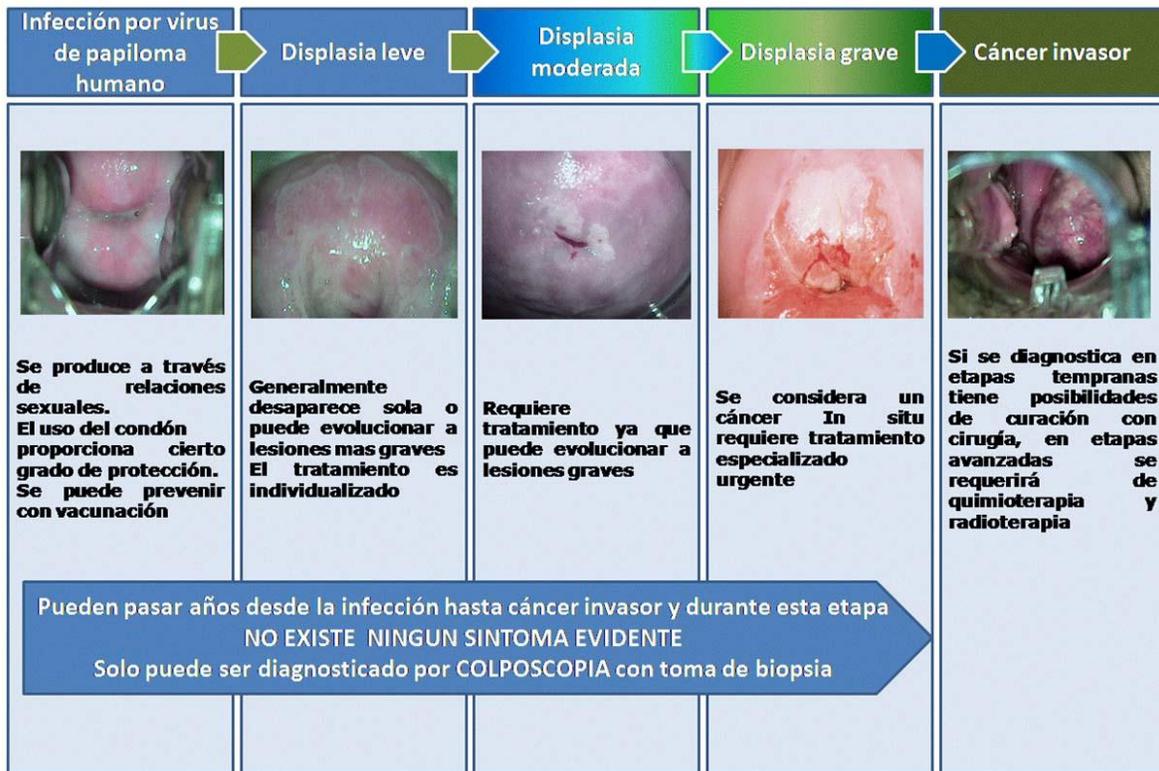


Figura 21. Ejemplo de cáncer invasor cuando no es detectado a tiempo o no se contrarresta la infección por virus de papiloma humano.

4.5.2 Las frutas y verduras y el riesgo de cáncer

El World Cancer Research Fund (WCRF)/Instituto Americano de Cáncer Research (AICR) (World Cancer Research Fund 1997) y el Reino Unido COMA, Grupo de trabajo sobre los aspectos nutricionales del Cáncer (Departamento de Salud 1998), revisó la evidencia sobre el efecto de la dieta sobre el riesgo de cáncer alrededor de 10 años atrás. Ambos paneles se llegó a conclusiones similares en la fuerza de la evidencia de un efecto del consumo de

frutas y verduras reducen el riesgo de cáncer en un número de sitios de órganos del cuerpo humano (Figura 22).

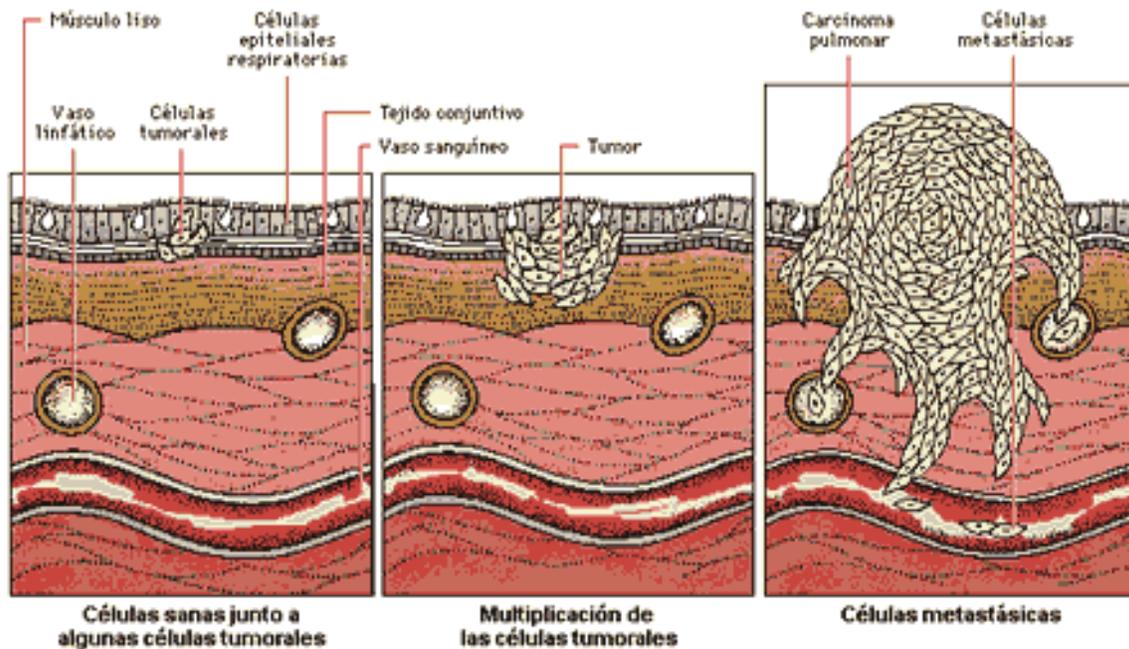


Figura 22. Origen de las células metastásicas.

En general, aunque las pruebas no eran concluyentes de un efecto protector, en muchos casos se observó una tendencia de que el aumento en el consumo de frutas y verduras está asociado con un riesgo reducido de cáncer. Una revisión más reciente de las pruebas, en forma de un meta-análisis, fue llevada a cabo por Riboli y Norat en 2003. En el momento de esta revisión, más estudios se habían publicado, por lo que era una menor dependencia de evidencia a partir de estudios de casos y controles. Los resultados de la revisión sugieren que la evidencia de un efecto protector del consumo de frutas y hortalizas en

el riesgo de cáncer era por entonces más débil de lo que parecía en el momento de las opiniones de WCRF y COMA.

El estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC), ha sido la recopilación de datos sobre los hábitos alimentarios y la incidencia del cáncer en 9 países europeos desde 1992, algunas de las cuales se refiere a las frutas y vegetales. Algunos hallazgos recientes indica que la disminución del consumo de frutas conlleva al riesgo de cáncer de próstata (Key et al. 2004 b), existe una relación entre la ingesta de frutas y verduras y la disminución del riesgo de cáncer de mama (van Gils et al. 2005) y entre la ingesta de vegetales y el riesgo de cáncer de pulmón (Miller et al. 2004). Un estudio a gran escala dentro de EPIC ha demostrado que el ácido ascórbico (vitamina C), las concentraciones son inversamente relacionada con la mortalidad por cáncer (es decir, más alto es el nivel, bajo el riesgo) en hombres pero no en mujeres (Khaw et al. 2001).

4.5.3 Cereales integrales y el riesgo de cáncer

De acuerdo con WCRF / AICR revisión (World Cancer Research Fund, 1997) en 1997, las dietas ricas en cereales integrales posiblemente reducen el riesgo de cáncer de estómago (basada en la evidencia de seis casos estudios de control), pero se encontró una evidencia insuficiente para apoyar una asociación inversa contra el cáncer de colon. Un estudio más reciente estudio prospectivo de EE.UU. (McCullough et al. 2001) apoya un papel modesto para alimentos de origen vegetal (incluyendo cereales integrales) para reducir el riesgo de muerte cáncer de estómago. Levi et al. (2000) han informado de efectos protectores de los cereales integrales en el riesgo para los cánceres de la cavidad oral, faringe, esófago y la laringe.

En el Estudio de Salud de las Mujeres de Iowa, Jacobs et al. (1999) reportaron una reducción en el riesgo de cáncer para todos los tipos de cáncer estudiados, entre los participantes que tenían un alto consumo de cereales integrales. Resultados similares fueron reportados entre consumidores de pan integral en el estudio noruego en el Condado (Jacobs et al. 2001), aunque la frecuencia de consumo utilizado en el estudio contenía poca información sobre la ingesta de frutas o vegetales. Una revisión realizada por Smith et al. (2003) ofrece evidencia de una asociación inversa entre el consumo de cereales integrales y varios cánceres. Los autores de la nota de opinión mencionan que, si bien el apoyo a una relación dosis-respuesta entre el consumo de cereales integrales y el cáncer es sólo modesto, confusión con la dieta y otros factores de estilo de vida no parece explicar la relación entre los cereales integrales y el riesgo de cáncer.

4.5.4 Conclusiones para el cáncer

En general, hay algunas evidencias epidemiológicas de que el consumo de fruta y hortalizas está inversamente relacionado con el riesgo de cáncer, pero ahora parece que el beneficio de las frutas y verduras pueden haber sido exagerado en relación con algunos tipos de cáncer. Sin embargo, estos resultados no descartan un beneficio específico de los alimentos vegetales.

4.6 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

4.6.1 La enfermedad cardiovascular (enfermedad cardiaca y accidente cerebrovascular)

La enfermedad cardiovascular (ECV, que incluye la enfermedad cardiaca y accidente cerebrovascular) es una de las principales causas de muerte y enfermedades en Europa y en México. Casi la mitad de todas las muertes en Europa (49%) son causadas por

enfermedades cardiovasculares y, aunque la incidencia de las enfermedades cardiovasculares y mortalidad están disminuyendo en la mayor parte del Norte, del Sur y de Europa Occidental las tasas de los países, la incidencia y la mortalidad están disminuyendo más lentamente en el centro y los países de Europa del Este (Petersen et al. 2005).

Entre los factores importantes de riesgo para las enfermedades cardiovasculares son la obesidad, el alto nivel de colesterol en sangre, presión arterial alta y la diabetes tipo 2. Comer una dieta saludable, evitar el alcohol (no beber en exceso), realizar actividad física, no fumar, puede todo esto ayudar a reducir el riesgo de una persona de sufrir alguna de las enfermedades cardiovasculares (BNF, 2005).

La apolipoproteína A1 (ApoA1) juega un papel central en el metabolismo lipídico y en el desarrollo de la enfermedad coronaria. El cambio de una guanina por una adenina (A-G) en el promotor del gen APOA1 está asociado con un incremento de las concentraciones del colesterol- HDL, mientras que el alelo A se relaciona con menores niveles de colesterol- HDL. Por ejemplo, las mujeres que ingieren de forma preferente ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) sobre ácidos grasos saturados (SF) y monoinsaturados (MUFA) tienen mayores niveles de HDL. El efecto del tipo de grasa es muy significativo en hombres sobre todo cuando se considera también el consumo de alcohol y el tabaquismo.

Los individuos con partículas de LDL densas y pequeñas (fenotipo B) tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades coronarias que aquellos individuos que muestran partículas de LDL mayores y menos densas (fenotipo A). En un estudio clásico del entrecruzamiento de genes, Krauss y cols. muestran que los patrones de LDL están influenciados por las

dietas bajas en grasas. Treinta y ocho hombres que mostraban el fenotipo A de LDL fueron asignados de una dieta de un 32% grasa a una dieta que contenía un 10% de grasa. Doce de estos 38 mostraron un fenotipo B de LDL después de 10 días en la dieta baja en grasa sugiriendo que para esos 12, la dieta baja en grasa no era beneficiosa. Los resultados sugieren la existencia de tres genotipos distintos.

4.6.2 Límite superior

La Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, después de revisar la literatura, se ha sugerido un nivel superior de 1000 mg. Así, 400 mg/día de ácido fólico, además de folato en la dieta, parecen seguros. Probablemente no hay gran riesgo de toxicidad en un rango entre 400 y 1000 mg de ácido fólico por día.

4.6.3 Las investigaciones futuras

Hay muchas áreas para futuras investigaciones:

El nivel de folato puede estar relacionado con el peso al nacer. Por lo tanto, es importante estudiar la relación entre el folato y el peso al nacer, especialmente en poblaciones donde el bajo peso al nacer es frecuente.

El folato probablemente difiere considerablemente entre los países en desarrollo. Se necesita una red de los niveles de folato como un factor determinante de una condición excelente de salud. Estas estimaciones de poblaciones representativas determinarían si algunas comunidades están en riesgo de menores cantidades de folato.

La relación entre la deficiencia de folato y la incidencia de defectos del tubo neural en los países en vías de desarrollo necesita más investigación. La cuantificación del contenido de folato de los alimentos que normalmente se consumen en los países en desarrollo debe ser establecida para las diferentes regiones del mundo.

Un número de estudios han analizado la relación entre el consumo de alimentos vegetales enteros (por ejemplo, frutas y verduras, frutos secos, legumbres, cereales integrales) y el riesgo de ECV, y entre los componentes de los alimentos derivados de las plantas (por ejemplo, fibra dietética) y el riesgo de ECV. Los datos de tendencias de las frutas y verduras y el riesgo de ECV, demuestran una relación inversa entre el declive del consumo de frutas y verduras y aumentando las tasas de enfermedades coronarias del corazón (CHD), se concluye que las tasas de mortalidad por enfermedades del corazón son más altas en las zonas donde el consumo de frutas y verduras era más bajo.

En años más recientes, el interés creciente en la prevención de ECV usando alimentos vegetales ha generado numerosos estudios epidemiológicos (Hu et al. 2002) y, en los últimos cinco años, una serie de grandes estudios prospectivos a largo plazo para investigar la relación entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de ECV se han publicado. A continuación se resumen algunos de estos trabajos.

4.6.4 Las frutas y verduras y su relación con la disminución del riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular

He et al. (2006) recientemente han evaluado la relación entre las frutas y vegetales en la dieta y la incidencia de accidente cerebrovascular en un meta-análisis de nueve estudios independientes. Los estudios fueron ajustados e incluyó 257.551 personas, con un promedio seguimiento de 13 años. Los autores informaron de una reducción del 11% en el

riesgo de accidente cerebrovascular en los consumidores de 3-5 porciones de frutas y verduras por día en comparación con menos de 3 porciones, y una reducción en el riesgo de 26% en los consumir más de 5 porciones.

Uno de los factores de riesgo más importantes para el accidente cerebrovascular es la presión arterial alta (hipertensión). Los efectos beneficiosos de una mayor ingesta de frutas y hortalizas sobre la presión arterial se ha demostrado en varios ensayos clínicos (Appel et al 1997; John et al 2002). Las frutas y verduras contienen una variedad de nutrientes y no nutrientes que pueden ser protectores contra las enfermedades cardiovasculares, que es casi difícil pero no imposible identificar los nutrientes exactos o de otros constituyentes que son responsables de estos efectos protectores. El estudio de intervención más citada para cambiar temas de régimen patrones como un todo, y por lo tanto demostrar un efecto de frutas y hortalizas sobre la presión arterial, es el ensayo DASH (Appel et al., 1997). Este estudio mostró que una dieta rica en frutas y verduras, baja en grasa e incorporando bajos niveles de grasa de los productos lácteos, sin cambios en la pérdida de sal o peso, podría reducir la presión arterial. Otros estudios han apoyado ampliamente las conclusiones de DASH, que muestra que los hábitos alimentarios se deben encauzar hacia una ingesta de alimentos en la que se asocia con una presión arterial más baja. Además de la hipertensión, el colesterol sérico total elevado es un factor importante de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (particularmente para CHD) y los efectos beneficiosos de las frutas y verduras en el riesgo de ECV son principalmente mediadas a través de un efecto sobre el nivel LDL del colesterol.

En un estudio de corte transversal, Djousse et al. (2004) encontraron que los sujetos del grupos con mayor ingesta de frutas y verduras tenían concentraciones de LDL que fueron 7.6% más bajas que los de los grupos de más bajos consumos. Este efecto sobre el colesterol LDL es probable que sea al menos parcialmente atribuible al contenido de fibra de frutas y hortalizas; el ácido propiónico producido por la fermentación de fibra en el intestino grueso se cree que ayuda a reducir el colesterol en sangre por efecto de la fibra sobre la absorción de ácidos biliares (Lunn y Buttriss 2007).

4.6.5 Frutos secos y el riesgo de ECV

Existe un cuerpo sustancial de evidencia que sugiere que el consumo frecuente de frutos secos se asocia a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular (ver Aisbitt 2007). Los frutos secos son una buena fuente de fibra dietética, ácidos grasos esenciales y proteínas. También proporcionan vitaminas, incluyendo ácido fólico, niacina, vitaminas E y B6 y minerales, como el hierro, magnesio, zinc, selenio, fósforo y potasio. Además, que son una fuente de bioactivos de plantas que puede tener importantes beneficios para la salud. A pesar de que son altos en grasa y por lo tanto la energía, los ácidos grasos son predominantemente insaturados (dobles y triples enlaces). Una serie de grandes estudios epidemiológicos han encontrado que los individuos que frecuentemente consumen frutos secos tienen un menor riesgo de enfermedad cardíaca que aquellos que no lo hacen. La reducción de los rangos de riesgo de 25-55% (Kris-Etherton et al. 2001). También ha habido una serie de estudios de intervención donde los efectos de incluir los frutos secos en la dieta sobre los factores de riesgo cardiovascular, en particular en la sangre los niveles de colesterol, se han investigado.

En general, estos estudios han demostrado un efecto beneficioso del efecto que contienen las dietas sobre los niveles de colesterol. Algunos, pero no todos, de los estudios que compararon las dietas de nueces con otras dietas libres de nueces que eran altos en ácidos grasos insaturados. Además, cuando los cambios esperados en CHD se calcularon de acuerdo con el perfil de la grasa de los frutos secos, los cambios reales en el riesgo de enfermedades del corazón reportado en estudios epidemiológicos fueron mayores de lo esperado, lo que sugiere que las nueces tienen efectos más allá de su contribución de ácidos grasos insaturados en la dieta (Kris-Etherton et al. 2001).

4.6.6 Conclusiones para la enfermedad cardiovascular

Dietas basadas en vegetales están asociadas con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular). El consumo de frutas y verduras en general está asociado a otros comportamientos que promueven la salud, por ejemplo, hacer más ejercicio y no fumar, así como un mayor consumo de cereales integrales y menor consumo de alto contenido de grasa de productos derivados de animales.

Incluso cuando tales factores se tienen en cuenta, sin embargo, una asociación entre el alto contenido de fruta y verduras, y la reducción del riesgo de ECV, es vigente, mientras que los patrones específicos de los componentes de las plantas responsables de esta asociación aún no se han establecido, no hay evidencia de un efecto mayor en los niveles de consumo mayor de frutas y verduras, de acuerdo con las actuales recomendaciones para aumentar el consumo de frutas y verduras se necesita un mínimo de 400 g de frutas y verduras por día (OMS, 2002).

4.7 PAPEL DEL ÁCIDO FÓLICO EN LOS PROCESOS METABÓLICOS HUMANOS

Los folatos aceptan unidades de un carbono de moléculas donantes y los pasa a través de diversas reacciones biosintéticas (Figura 23). En la función celular en su forma reducida los folatos conjugados se unen a una cadena de poliglutamato. Estos folatos son una mezcla de tetrahydrofolatos poliglutamilos no sustituidos y diversos carbonos sustituidos de una forma de tetrahydrofolato (por ejemplo, 10-formilo, 5,10-metileno, y 5 metil-). Las formas reducidas de la vitamina, particularmente las formas no sustituidas dihidro y tetrahydro, son químicamente inestables. Son fáciles de dividir entre el C-9 y N-10 para dar un enlace sustituido pteridina y p-aminobenzoilglutamato, que no tienen actividad biológica. Sustituyendo un grupo de carbono en N-5 o N 10-disminuye la tendencia de la molécula a la división, sin embargo, las formas sustituidas son también susceptibles a reordenamientos químicos oxidativas y, en consecuencia, la pérdida de actividad. Los folatos se encuentran en alimentos que consisten de una mezcla de reducción de poliglutamatos de folato.

A pesar de que los folatos naturales pierden rápidamente su actividad en los alimentos durante períodos de días o semanas, el ácido fólico (por ejemplo, en alimentos fortificados) es casi completamente estable durante meses o incluso años. La labilidad química de todos los resultados de los folatos naturales es una pérdida significativa de actividad bioquímica durante la recolección, almacenamiento, procesamiento y preparación. La mitad o incluso tres cuartas partes de la actividad del folato inicial pueden perderse durante estos procesos.

Esto está en contraste con la estabilidad de la forma sintética de esta vitamina el ácido fólico. En esta forma el anillo la pteridina (2-amino-4-hidroxipteridina) no se reduce, lo que hace que sea muy resistente a la oxidación química. Sin embargo, el ácido fólico se reduce en las células por la enzima dihydrofolato reductasa para las formas di y tetrahydro. Esto

tiene lugar dentro de las células de la mucosa intestinal, y 5-metiltetrahidrofolato se libera en el plasma.

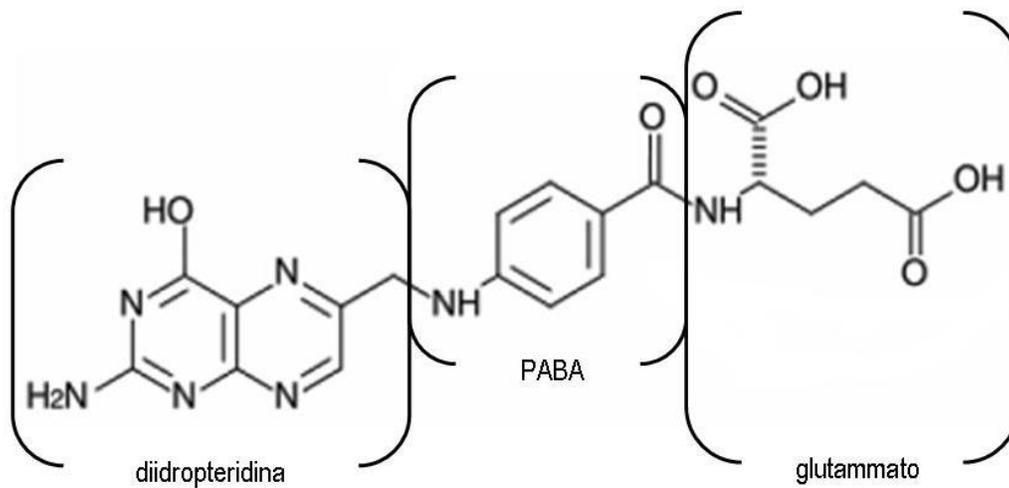


Figura 23. Estructura química del ácido fólico.

Los folatos naturales que se encuentran en los alimentos son todos conjugados a una cadena de poliglutamilo que contienen diferentes números de ácidos glutámico en función del tipo de alimento. Esta cadena de poliglutamilo se elimina en la superficie de las células de la mucosa por la enzima conjugasa de la folato, y el monoglutamato folato es posteriormente absorbido. La forma primaria del folato es entrar en la circulación humana de las células intestinales como 5-metiltetrahidrofolato monoglutamato. Este proceso es, sin embargo, limitado en su capacidad. Si el ácido fólico suficiente se administra oralmente, el ácido fólico aparece inalterado en la circulación, se toma por las células, y se reduce por la enzima reductasa de dihidrofolato a tetrahidrofolato

En la deficiencia de folato, el flujo a través del ciclo de metilación se disminuye pero el ciclo de ADN puede ser más sensible. La expresión más evidente de la disminución en el ciclo de metilación es una elevación de homocisteína en plasma. Esto es debido a una disminución de la disponibilidad de grupos metilos nuevos proporcionados como 5-metiltetrahidrofolato, necesario para la remetilación de la homocisteína en el plasma.

4.7.1 Poblaciones con riesgo de deficiencia de folato

La deficiencia nutricional de folato es común en las personas que consumen una dieta limitada. Esto puede ser exacerbado por las condiciones de mala absorción, incluyendo la enfermedad celíaca. Las mujeres embarazadas están en riesgo de deficiencia de ácido fólico porque el embarazo aumenta significativamente el requisito de ácido fólico, especialmente durante períodos de rápido crecimiento fetal (es decir, en el segundo y tercer trimestre). Durante la lactancia, pérdidas de folato en la leche también aumenta el requisito de folato.

Durante el embarazo hay un aumento del riesgo de defectos del tubo neural del feto (DTN), con aumento del riesgo 10 veces mayor si los niveles de folato son bajos. Entre los días 21 y 27 después de la concepción, la placa neural se cierra para formar lo que será la médula espinal y del cráneo. La espina bífida, anencefalia y otras condiciones similares se conocen colectivamente como defectos del tubo neural. Son el resultado de cierre inapropiado de la médula espinal y del cráneo, respectivamente, y son las anomalías congénitas más comunes.

4.7.2 Delimitación de las fuentes dietéticas

Aunque el folato se encuentra en una amplia variedad de alimentos, está presente en una densidad relativamente baja excepto en el hígado. Las dietas que contienen cantidades

adecuadas de verduras frescas (es decir, más de tres porciones por día) son una buena fuente de folato. Las pérdidas de folato durante la cosecha, el almacenamiento, la distribución y la cocción pueden ser considerables. Del mismo modo, los derivados de folato de los animales están sujetos a pérdida durante la cocción. Algunos alimentos básicos, como el arroz y el maíz blanco fortificado, son bajos en folato.

Teniendo en cuenta el aumento de las necesidades de ácido fólico durante el embarazo y la lactancia y por grupos de población seleccionados y en vista de su baja biodisponibilidad, puede ser necesario considerar la fortificación de los alimentos o suplementos seleccionados para mujeres en edad de procrear.

La evidencia sobre la cual basar una ingesta está recomendada en 1988 por La Organización de Alimentos y Agricultura de las Naciones Unidas y el Banco Mundial de la Salud (FAO/OMS) Expertos indicaron que había tres estados de la nutrición de folato: adecuación de folato, la deficiencia de folato inminente, y la deficiencia de folato manifiesta. Esto representó el pensamiento en el tiempo con respecto al estado del folato como una condición innecesaria para prevenir deficiencias clínicas por lo que estaba claramente presente la adecuación folato y además de que la mejora en el nivel de folato no tendría ningún beneficio. Actualmente, se sabe que si es importante el folato, por tanto, sería conveniente aumentar la ingesta en personas con deficiencia de folato o inminente y que es más importante en los pacientes con deficiencia de folato abierta pero que no había nada que ganar con el aumento de la situación de los que tenían un estatus adecuado.

El biomarcador de homocisteína en plasma es un indicador muy sensible del estado de folato y se debe añadir a los indicadores de la adecuación de folato. Esto se aplica no sólo a

la gama deficiente de folato de células rojas de la sangre pero incluye a niveles normales e incluso por encima de los niveles normales de folato en glóbulos rojos. También hay evidencia muy fuerte de que la homocisteína en plasma es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular.

Cualquier elevación en los niveles homocisteína, incluso a niveles donde la deficiencia de folato abierta no es un problema, puede ser indeseable debido a que es un factor de riesgo para enfermedades crónicas. Por lo tanto, las nuevas ingestas requerirán la consideración de una ingesta de folato que reduzca la homocisteína del plasma a un nivel mínimo de menos de 7,0 mmol/l. Previamente niveles aceptables de folato en glóbulos rojos, por lo tanto, pueden estar asociados con un aumento creciente de la enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular.

4.7.3 Estado de concentraciones bajas de folato, incluyendo los niveles de glóbulos rojos en el rango normal, aumenta el riesgo de cáncer colorrectal

En 1998, la Academia Nacional de Ciencias de los EE.UU. analizó la ingesta de ácido fólico, el estado y la salud de todos los grupos de edad y también revisó la literatura sobre los requisitos adicionales durante el embarazo y la lactancia. Esta revisión dio lugar a cálculos para un requerimiento promedio estimado (EAR) y una estimación posterior de la Cantidad Diaria Recomendada (RDA) del EAR más 2 desviaciones estándar. Esta definición de la RDA está de acuerdo con la definición de la FAO/OMS que recomienda la ingesta de nutrientes (RNI), y los miembros del grupo de expertos de la FAO/OMS convino en que los valores publicados por la Academia Nacional de Ciencias de EE.UU. fueron las mejores estimaciones de las necesidades de folato en base en la literatura actual. Por lo tanto, la Comisión del grupo de expertos FAO/OMS adoptó el mismo enfoque, y las RNI

sugeridos se basaron en las ingestas diarias recomendadas por la Academia Nacional de Ciencias de los EE.UU. Estas recomendaciones se aplican a las personas sanas y a las poblaciones en general.

4.7.4 Defectos del tubo neural

Ahora se acordó que un suplemento de 400 mg de ácido fólico tomado cerca del momento de la concepción puede prevenir los defectos del tubo neural (DTN). La recomendación para prevenir la recurrencia de NTD en mujeres con un parto debe consumir 4,0 mg/día debido a la alta tasa de riesgo en los casos y porque esa era la cantidad utilizada en la prueba más definitiva. La Figura 24 muestra unas imágenes referentes a la espina bifida en niños con deficiencia de ácido fólico.

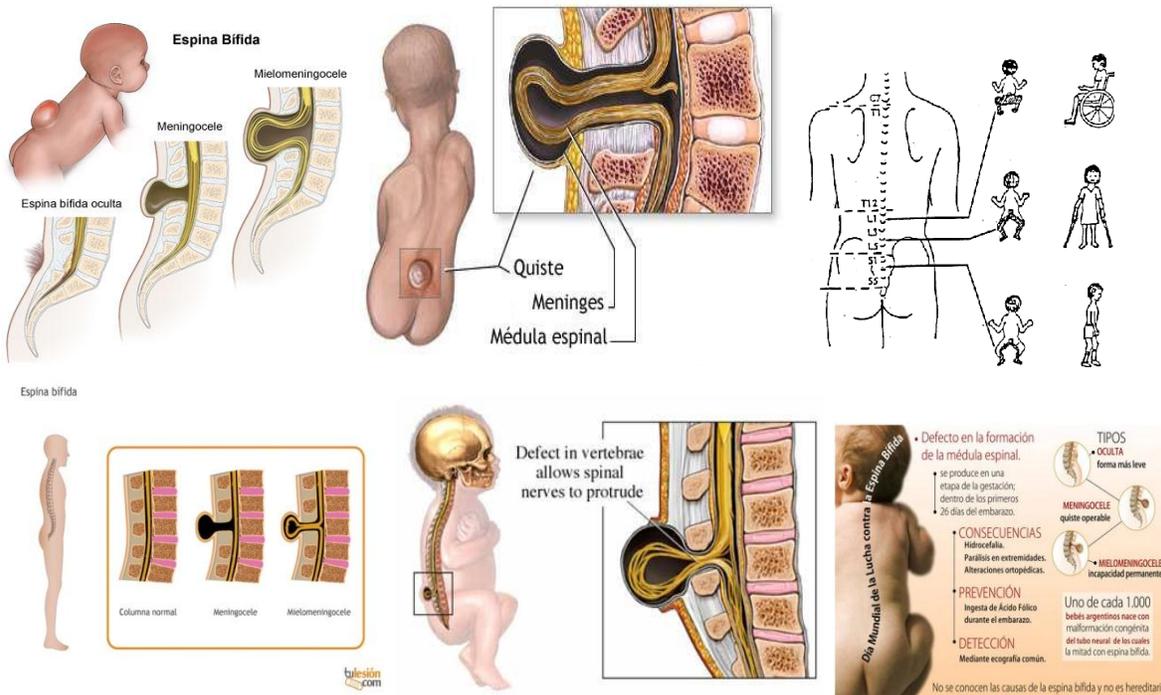


Figura 24. Complicaciones en la salud respecto a la deficiencia de ácido fólico. Fuente: Hospital ABC.

Debido a la pobre biodisponibilidad y estabilidad del folato en los alimentos, una dieta basada en alimentos de folato no será óptima para una prevención adecuada. Un estudio determinó que el riesgo de defectos del tubo neural es 10 veces mayor en las personas con el nivel bajo de folato que en aquellos con alto estatus normal de folato. Un estudio sugiere además que un extra de 200 mg/día o posiblemente 100 mg/día si se toman habitualmente en alimentos enriquecidos sería prevenir la mayoría si no todos, algunos prevenibles defectos del tubo neural.

Idealmente, un extra de 400 g/día debe ser proporcionado porque esta es la cantidad utilizada en los ensayos de intervención diferentes y se puede lograr por la suplementación. Esta cantidad no puede ser introducida a través de la fortificación, ya que la exposición a una ingesta elevada de ácido fólico por parte de personas que consumen una gran ingesta de harina se corre el riesgo de impedir el diagnóstico de anemia perniciosa en los ancianos. Se sugiere que una dosis de 100 mg/día, aunque no sea óptima, evitará la mayoría de los defectos del tubo neural.

4.8 PRODUCTOS NATURALES

Es un hecho bien conocido que las plantas terrestres son proveedoras de una gran cantidad de compuestos naturales con potencial alelopático y son usadas en el manejo de plagas y enfermedades. La mayoría de las plantas han evolucionado defensas para minimizar el impacto negativo de otras especies de plantas, de herbívoros y patógenos, ya sea produciendo químicos, o estructuras que detengan el ataque enemigo.

Pero no solamente las plantas tienen estas propiedades. Así una revisión en la base de datos del “Institute for Scientific Information (ISI)” de 19 meses (marzo 2002 – septiembre

2003), señala 253 publicaciones con las palabras claves “Natural Products”, de las cuales 102 corresponden a trabajos generales, metodológicos y síntesis de compuestos en plantas y animales terrestres y acuáticos. Descartando estas últimas, las 151 publicaciones restantes aluden a plantas terrestres en un 31,8% y a invertebrados marinos en un 31.1%. Las remanentes están referidas a bacterias, hongos y algas marinas (en un orden decreciente en el número de publicaciones), a peces (una) y a insectos (una). Es de resaltar que entre los invertebrados marinos, se destacan las esponjas; al respecto, Burns et al. (2003) señala que las esponjas producen el mayor número y la mayor diversidad de metabolitos secundarios novedosos, algunos de los cuales son empleados como defensa contra la predación.

Los productos naturales o metabolitos secundarios, ya sea de microbios, plantas u organismos marinos, son el resultado de presiones evolutivas para preservar y mejorar la vida de los organismos que las producen. Ellos han evolucionado productos complejos con bioactividades específicas (Kingston *et al.*, 2002).

4.8.1 Valoración de la flora y la fauna

La flora y fauna contienen sustancias interesantes que constituyen sus defensas contra diferentes agentes del medio. Estas defensas químicas en las plantas incluyen:

a. Metabolitos secundarios de bajo peso molecular producidos por las vías del acetato y del ácido siquímico, metabólicamente activos y liberados al ambiente a través de volatilización, lavado, exudación o descomposición; los cuales pueden actuar como aleloquímicos, inhibiendo la germinación y el crecimiento de otras plantas, como atrayentes de insectos

para la polinización y dispersión de las semillas y como defensa contra microbios, insectos y herbívoros (Stepp & Moerman, 2001).

b. Compuestos de elevado peso molecular metabólicamente no activos, como los taninos y ligninas, cuya función es disminuir la digestibilidad, pero no actúan como toxinas biológicas (Stepp & Moermann, 2001). Se calcula que en las plantas, el número de compuestos químicos podría sobrepasar el millón, de los cuales se han identificado unos 10.000. Entre los compuestos pueden citarse: terpenos, cianidas, esterés de isocianato, derivados de purina, esteroides, alcaloides, soralenos, fenoles y taninos (Coley & Barone, 1996).

Los pesticidas obtenidos de las plantas tienen un amplio espectro de actividad, son seguros, relativamente específicos en el modo de acción, sencillos de procesar y usar, y son fácilmente producidos por agricultores y pequeños industriales. Al menos 2.000 especies de plantas tienen compuestos con actividad pesticida, cuya acción posee diferentes mecanismos: repelente, antialimentario, inhibidor de las hormonas del crecimiento, de la función reproductora y de la ovoposición (Thioxazo Biotech Lab., 2003). Algunas de importancia se aluden a continuación:

Neem (*Azadirachta indica*). El compuesto más activo es la azadiractina (AZA), un triterpeno que se presenta en las semillas, sus cáscaras o el aceite obtenido de éstas, el cual ha sido tradicionalmente extraído en agua o alcohol.

Derris, Rotenona (*Derris* spp.), Ahipa (*Pachyrhizus ahipa*). En estas especies el compuesto activo como pesticida es rotenona. Tradicionalmente, se ha usado el extracto crudo en agua o el polvo de las raíces de derris, y en el caso de ahipa, se ha utilizado el extracto crudo de las semillas. Actualmente, existen varios productos comerciales que contienen rotenona. Esta es tóxica para un gran rango de pestes humanas, de animales domesticados y de cultivos agrícolas.

Piretrum (*Chrysanthemum cinerariaefolium*, *C. coccineum*). Los compuestos activos presentes en las flores secas de estas plantas son piretrinas. Tradicionalmente las flores son maceradas hasta polvo, el cual puede ser usado directamente o disuelto en agua. Las piretrinas producen la paralización instantánea de la mayoría de las especies de insectos, no es tóxica para humanos, ni para los animales de sangre caliente; además, se descompone fácilmente en presencia de luz solar, como también en medios ácidos o alcalinos. Es considerada por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA, por sus siglas en inglés) como el insecticida más seguro de usar sobre plantas alimenticias. Sin embargo, puede producir reacciones alérgicas, dolor de cabeza, descoordinación, náuseas y diarrea en adultos, y envenenamiento severo en infantes, por su incapacidad de metabolizar eficientemente las piretrinas.

Los compuestos bioactivos derivados de las plantas, además de su empleo en la agricultura, también, son utilizados en medicina humana y animal. El interés por las plantas medicinales, sus extractos crudos o ingredientes activos ha resurgido en años recientes en todo el mundo debido al limitado horizonte de los productos farmacéuticos sintéticos para

controlar las principales enfermedades, y a la necesidad de descubrir nuevas moléculas base para la síntesis de compuestos bioactivos. El redescubrimiento de las virtudes de las plantas medicinales es particularmente evidente a nivel mundial por el incremento de las publicaciones en esta materia y a la gran venta de medicamentos vegetales.

Algunos compuestos producidos por microalgas han servido en estudios médicos y han permitido la comprensión de ciertos mecanismos de acción. Como ejemplo cabe mencionar, la saxitoxina, y la tetradoxina, elaboradas por dinoflagelados y que provocan el envenenamiento paralítico, son utilizadas en los estudios neurofisiológicos y neurofarmacológicos y han permitido entender el papel de los canales de sodio y la fisiología del potencial de acción en los nervios (Carte, 1996).

No podemos dejar a un lado el aporte de los microorganismos en la producción de compuestos bioactivos útiles y como base de la biotecnología. En este contexto se han evaluado microorganismos, se han aislado y caracterizado química y biológicamente metabolitos secundarios y se ha estudiado el papel que éstos juegan en el control de enfermedades y en las respuestas de defensa. Se han aislado numerosos compuestos con actividad biológica, entre los que se incluyen: antibióticos, inhibidores enzimáticos, agentes farmacológicos e inmunológicamente activos, toxinas, pesticidas, herbicidas, antiparasitarios, sinérgicos, hormonas, factores de crecimiento, ionóforos, antioxidantes, biosurfactantes y radioprotectores, que han servido de sustento a la industria agrícola, farmacológica y biotecnológica.

4.9 COORDINACIÓN METABÓLICA, CONTROL METABÓLICO Y TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL

Las concentraciones de metabolitos constituyen un mecanismo de control intracelular importante. Las principales reservas de combustible son los triacilglicéridos (tejido adiposo), las proteínas (musculo) y el glucógeno (musculo e hígado). Una de las funciones más importantes del hígado es la de actuar como un “glucostato, controlando y estabilizando la concentración de glucosa en sangre. El mantenimiento de la concentración de glucosa en sangre dentro de unos límites estrechos es crucial para el funcionamiento del cerebro (Melo y Cuamatzi, 2008).

Las hormonas clave que regulan el metabolismo de los combustibles son la insulina, que impulsa la estabilización de la glucosa, y el glucagón y la adrenalina, que aumentan la concentración de glucosa en sangre. Las adaptaciones metabólicas impulsan el empleo de combustibles alternativos durante la inanición, con lo que la homeostasis de la glucosa se mantiene durante varias semanas. La diabetes es consecuencia bien de un déficit de insulina o de defectos del mecanismo de respuesta a la insulina (Melo y Cuamatzi, 2008)..

La transducción de señal comporta la comunicación entre células, a través de neurotransmisores, hormonas, factores de crecimiento y feromonas.

La acción hormonal puede influir sobre (1) la actividad enzimática (a través de segundos mensajeros), (2) la síntesis de proteínas específicas, o (3) la permeabilidad de la membrana a iones o metabolitos pequeños (Melo y Cuamatzi, 2008)..

Los factores liberados de hormonas específicas del hipotálamo controlan la liberación y, por tanto, la acción de otras hormonas. La unión de las hormonas a los receptores es

saturable, comparable a la unión de los sustratos a las enzimas. Un agonista hormonal mimetiza a la hormona al unirse productivamente a un receptor. Un antagonista se une de manera no productiva, inhibiendo la acción de la hormona natural (Melo y Cuamatzi, 2008)..

Las hormonas que actúan a través de segundos mensajeros utilizan un módulo de tres proteínas: receptor, transductor (proteína g) y efector (adenilato ciclasa o enzima relacionada). Muchos procesos intracelulares están controlados a su vez por la concentración del segundo mensajero. Entre los segundos mensajeros se encuentran el AMP cíclico, el GMP cíclico, el ion calcio, el inositol trifosfato y el diacilglicerol. El receptor de insulina y varios receptores de proliferación relacionados contienen un dominio transmembrana por cadena polipeptídica y tienen una actividad intrínseca de tirosina quinasa proteica. Las hormonas que actúan a través de receptores nucleares tienen efectos más duraderos que las que interactúan con receptores de membrana. Los receptores de membrana incluyen: (1) proteínas que influyen en la síntesis de segundos mensajeros, (2) canales iónicos y (3) proteínas con una actividad enzimática intrínseca (Melo y Cuamatzi, 2008)..

El resultado final de muchos fenómenos de transducción de señal es la Fosforilación o desfosforilación de proteínas diana.

4.9.1 Transducción de señal, oncogenes y cáncer

Uno de los campos de investigación más fructíferos e importantes en las ciencias biológicas ha sido el de los estudios que se están realizando sobre las diferencias genéticas entre las células cancerosas y las células normales. Estas investigaciones han revelado, en una

amplia gama de células tumorales, formas de proteínas alteradas por mutaciones que intervienen en la transducción de señal, como proteínas quinasas, proteínas G, receptores de esteroides, factores de proliferación y receptores de factores de proliferación alterados (Melo y Cuamatzi, 2008).

Algunas células tumorales contienen una proteína de transducción de señal normal, pero en cantidades excesivas. Los genes responsables de estas alteraciones se denomina oncogenes. Los estudios de los productos proteicos de los oncogenes, denominados oncoproteínas, han aclarado las funciones de las formas normales de estas proteínas en la regulación del metabolismo y la proliferación celulares y han aportado luz sobre la forma en que los mecanismos de control normales pueden alterarse en una célula cancerosa (Melo y Cuamatzi, 2008).

Los oncogenes víricos son protooncogenes celulares errantes, que en su mayor parte codifican elementos de transducción de señal que se han introducido en genomas víricos y han sufrido mutaciones posteriores (Cuadro 4).

Cuadro 4. Productos de oncogenes como elementos de las rutas de transducción de señal.

| Elemento de transducción de señal | de Oncogén | Aislado de | Producto génico |
|--|-------------------|-------------------|---|
| Factores de proliferación | Sis | Retrovirus | Factor de proliferación que deriva de las plaquetas |
| Receptores de factores | erbB, neu | Retrovirus | Receptor del factor de |

| | | | |
|-------------------------------------|-----|-------------------|--|
| de proliferación | | | proliferación epidérmico |
| | Fms | Retrovirus | Receptor del factor estimulador de colonias 1 |
| | Trk | tumor | Receptor del factor de proliferación nervioso |
| | Ros | Retrovirus | Receptor de insulina |
| | Kit | Retrovirus | Receptor PDGF |
| | Flg | Retrovirus | Receptor del factor de proliferación fibroblástico |
| Transductores intracelulares | Src | Retrovirus | Tirosina quinasa proteica |
| | Abl | Retrovirus | Tirosina quinasa proteica |
| | raf | Retrovirus | Serina quinasa proteica |
| | Gsp | tumor | Subunidad alfa de proteína g |
| | ras | Tumor, Retrovirus | Proteína de unión de GTP/GDP |
| Factores de transcripción nucleares | jun | Retrovirus | Factor de transcripción (AP-1) |
| | fos | Retrovirus | Factor de transcripción (AP-1) |

| | | |
|------|-------------------|--------------------------|
| myc | Tumor, retrovirus | Proteína de unión al ADN |
| erbA | Retrovirus | Receptor tiroideo. |

Tomado de: (Melo y Cuamatzi, 2008).

Se han aislado de tumores humanos oncogenes activados, muy relacionados con los oncogenes víricos. Los tumores humanos contienen una serie de mutaciones que afectan a los componentes de transducción de señal y a los genes supresores de tumores y productos génicos (Figura 25) (Melo y Cuamatzi, 2008).

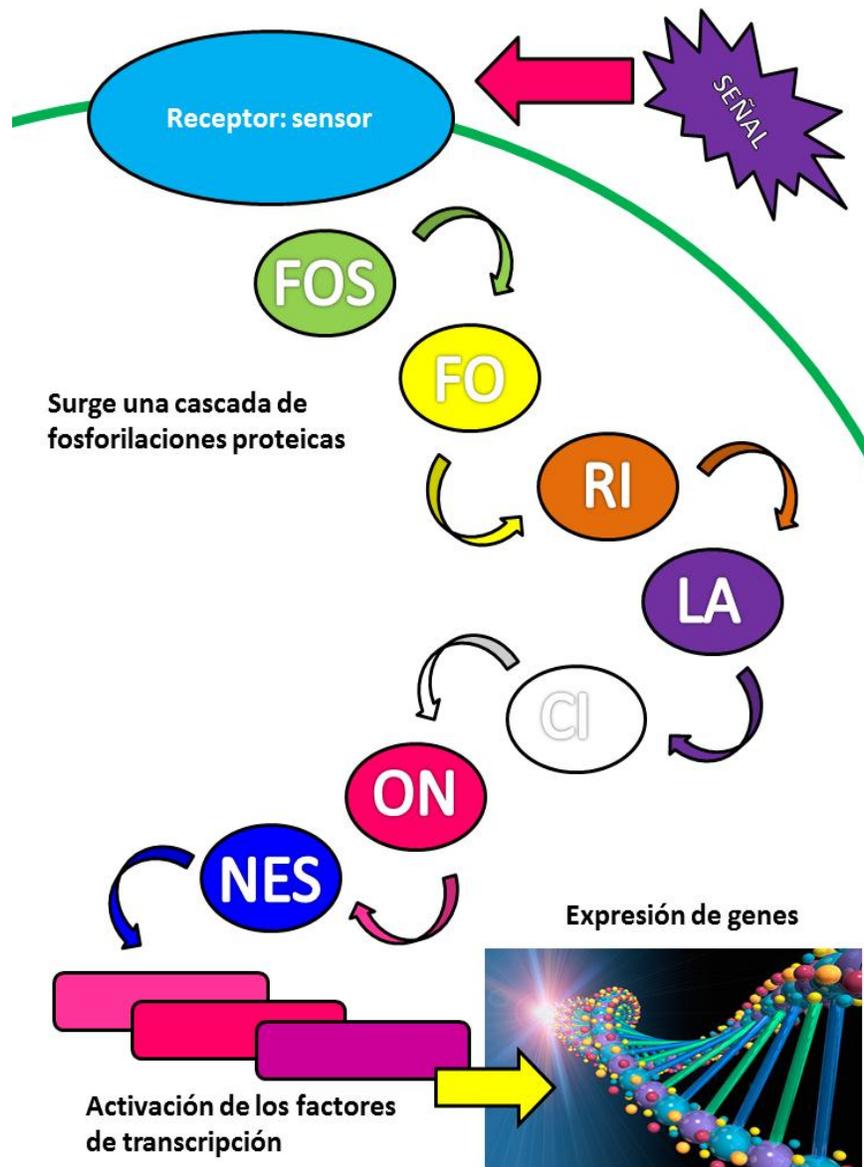


Figura 25. Cascada de señalización generalizada. Adaptado de: Melo y Cuamatzi, 2008.

Existen 3 receptores transmembranales:

- 1.- canales iónicos
- 2.- receptor unión hormonal/actividad enzimática

3.- receptores que actúan a nivel de concentración y tipos de segundos mensajeros (Melo y Cuamatzi, 2008).

4.10 METABOLÓMICA

El análisis metabolómico consiste en una secuencia de pasos incluyendo preparación de la muestra, extracción del metabolito, la derivatización, la separación del metabolito, detección y tratamiento de los datos. Sin embargo, no todos los pasos son siempre necesarios. Sólo la detección y análisis de los datos han sido pasos esenciales en todos los estudios respecto a la metabolómica.

Los análisis metabolómicos han sido generalmente clasificados como dirigidos o no selectivos. Los análisis específicos se centran en un grupo específico de metabolitos destinados en la mayoría de los casos exigir la identificación y cuantificación de muchos metabolitos dentro del grupo (Ramautar, Demirci, y Jong, 2006).

Los análisis específicos, son importantes para evaluar el comportamiento de un grupo específico de compuestos en la muestra bajo determinadas condiciones. La metabolómica dirigida típicamente requiere un alto nivel de purificación y selectividad en la extracción de metabolitos. En contraste, el método metabolómico no directo se centra en la detección de algunos grupos de metabolitos como posible obtención de patrones o huellas digitales sin necesidad de identificar ni cuantificar un compuesto específico. (Monton y Soga, 2007).

4.10.1 Método indirecto

Los análisis se han utilizado en la identificación de las huellas posibles de los fenómenos biológicos como las enfermedades de plantas (Cevallos Cevallos, Rouseff, y Reyes-De Corcuera, 2009). Basado en el análisis de la manipulación de datos, la mayoría de estudios metabolómicos también puede ser clasificada como informativos, discriminativos, y predictivos.

Los análisis discriminativos se han dirigido a encontrar diferencias entre muestras de poblaciones sin necesariamente la creación de modelos estadísticos o evaluación de posibles vías que pueden dilucidar esas diferencias. El vino ha sido clasificado por la variedad de uvas y área de producción por técnicas metabolómicas. La discriminación se logra usualmente mediante el uso de análisis de datos multivariados (MVDA), que son técnicas destinadas a maximizar la clasificación.

Los caminos posibles del descubrimiento de nuevos compuestos bioactivos, descubrimiento de biomarcadores, la creación especializada de bases de datos de metabolitos, y estudios de la funcionalidad de metabolitos también puede llevarse a cabo por la metabolómica informativa. Finalmente, algunos informes han sido de tipo metabolómico predictivo. En este caso, los modelos estadísticos basados en el perfil de metabolito se crean para predecir una variable que es difícil de cuantificar por otros medios. Los modelos de metabolitos basados en tales análisis se han utilizado para la predicción sensorial de la calidad del té verde se han desarrollado (Ikeda, Kanaya, Yonetani, Kobayashi, y Fukusaki, 2007).

La ciencia de alimentos, desde la perspectiva de la metabolómica tiene el potencial para resolver los principales problemas mundiales aplicando programas de investigación en alimentos, tales como la iniciativa de Metabolómica de las plantas, Salud y Extensión (meta-PHOR) (Hall, 2007). Por otra parte, la metabolómica es una manera eficiente herramienta para hacer frente a las necesidades futuras de la agricultura (Green, Qureshi, Long, Burfening, y Hamernik, 2007) y la nutrición humana. Los tipos de Metabolómica: discriminativa, informativa, y predictiva, recientemente se han utilizado en combinación para evaluar la calidad, la nutrición y el análisis de los componentes de alimentos con una expansión significativa a otras aplicaciones alimentarias en los últimos dos años.

4.10.2 El proceso de análisis metabolómico

La selección de la pasos depende del tipo de estudio (sin dirigir vs dirigido) (Figura 26, 27 y 28), tipo de muestra, la instrumentación se utiliza para la separación (por ejemplo, CG vs LC) y la selección de métodos, por ejemplo Espectrometría de Masas (MS) vs. Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

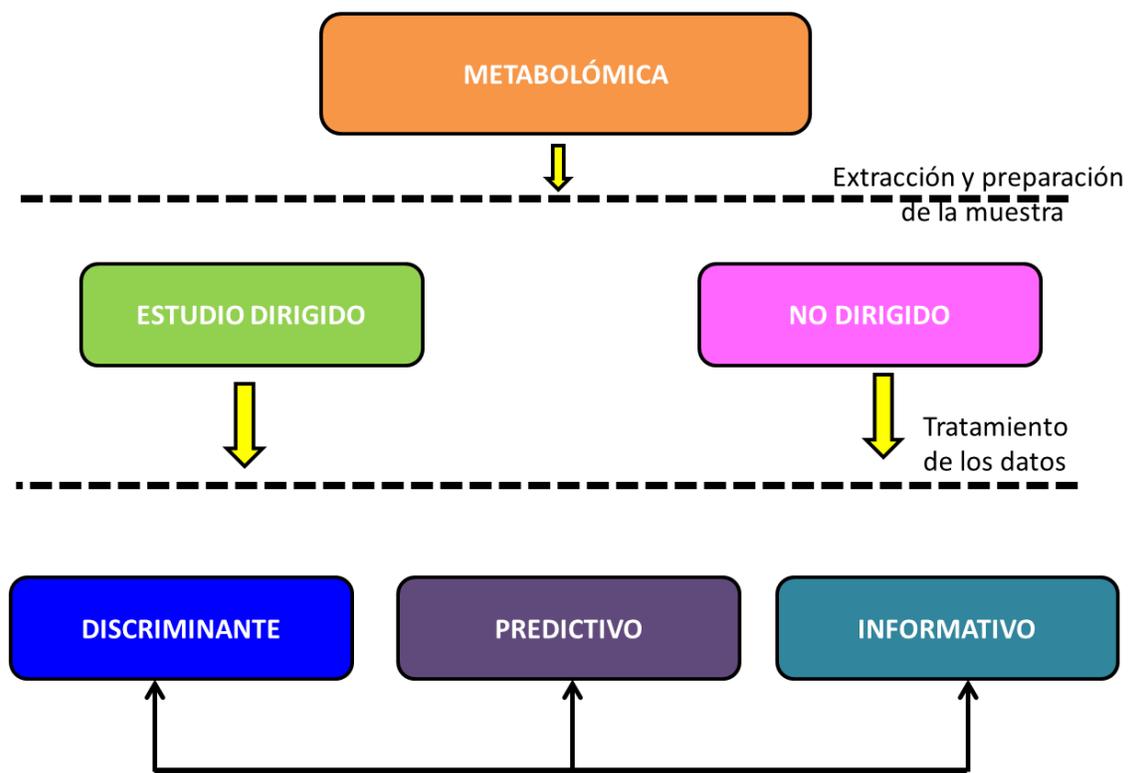


Figura 26. Clasificación general de la metabolómica.

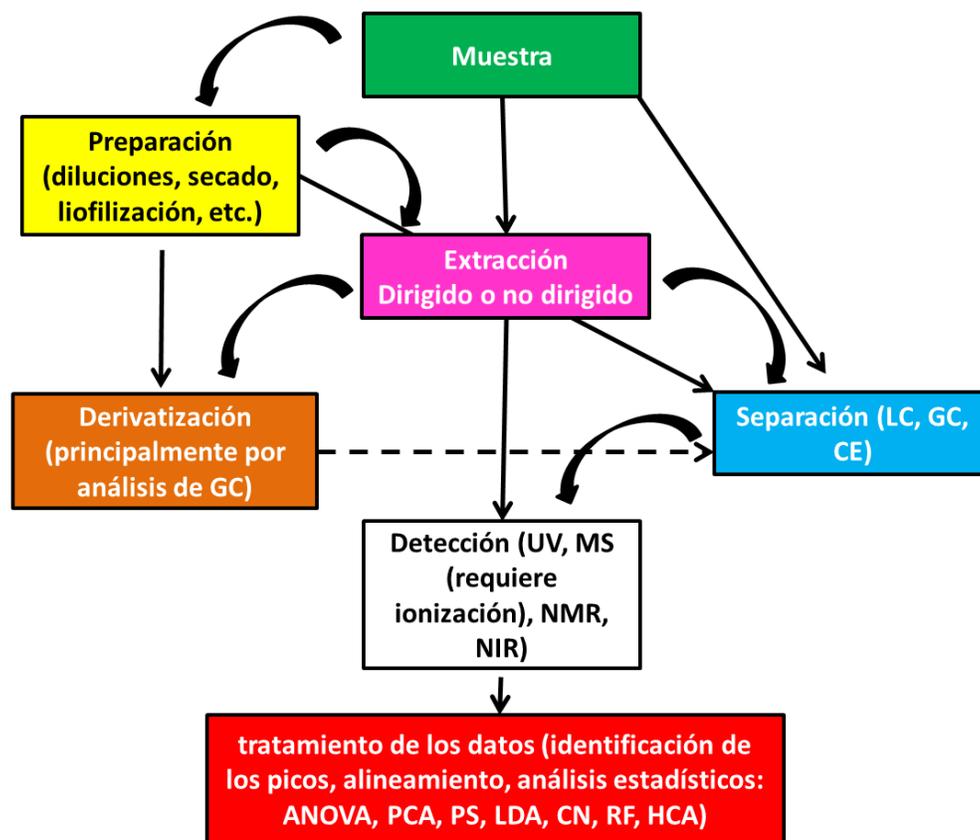


Figura 27. Representación esquemática del proceso de análisis metabolómico.

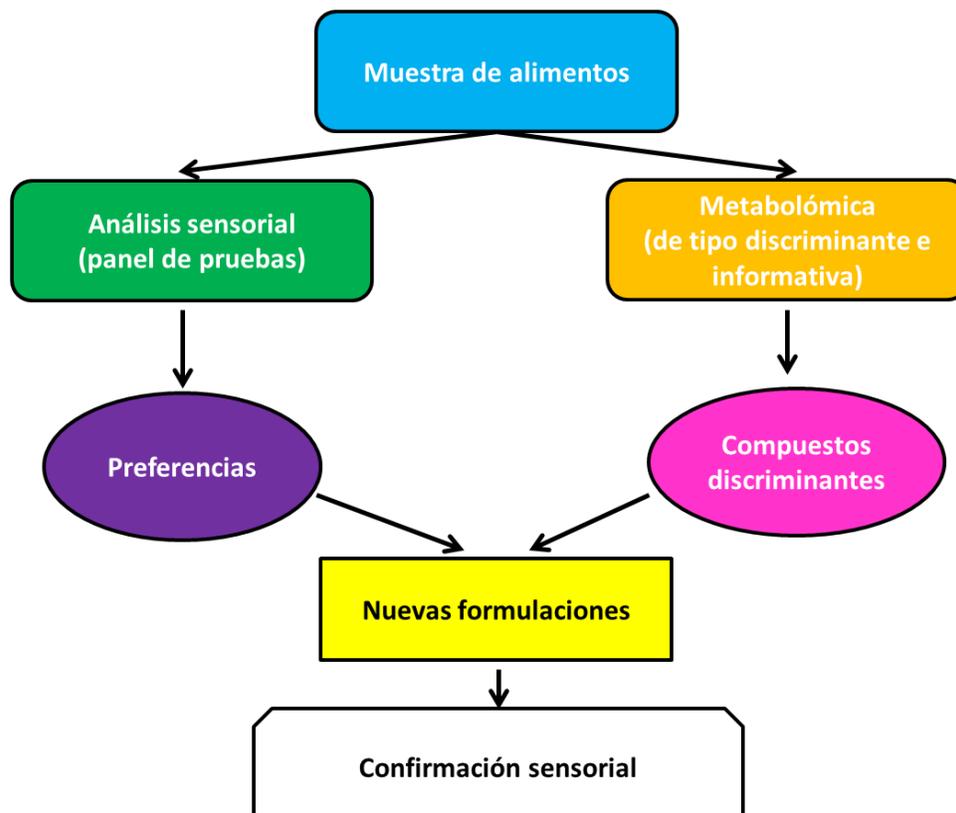


Figura 28. Aplicación potencial de la Metabolómica para el entendimiento de las preferencias del consumidor

Por ejemplo, la preparación de muestras sólidas tales como piel de manzana (Rudell, Mattheis, y Curry, 2008) y patatas son típicamente puestas en nitrógeno líquido o en liofilización. La molienda adecuada mejora la liberación de metabolitos para la extracción. El secado por congelación actúa como una etapa de concentración y minimiza las posibles diferencias en los metabolitos debido a diferencias en el contenido de humedad entre los grupos de muestra.

Otras muestras líquidas concentradas, tales como la miel puede ser diluida como un paso preliminar (Donarski, Jones y Charlton, 2008). Sin embargo, para maximizar la cantidad de información a recogerse, las etapas de concentración deben ser las más adecuadas. Por ejemplo, los metabolitos en el vino y los volátiles en aceite de oliva se han concentrado por liofilización y microextracción en fase sólida (SPME) respectivamente.

4.10.3 Calidad metabolómica de los alimentos

La Metabolómica dirigida se centra en los compuestos volátiles que han demostrado un gran potencial para evaluar problemas precosecha que pueden afectar la calidad de los alimentos, como en las enfermedades precosecha fúngicas de mango (Moalemiyan, Vikram, y Kushalappa, 2007), contaminación bacteriana de cebolla (Vikram, Hamzehzarghani, y Kushalappa, 2005) y la post-cosecha de las manzanas McIntosh (Vikram, Prithiviraj, Hamzehzarghani, y Kushalappa, 2004), así como enfermedades de zanahorias almacenadas (Vikram, Lui, Hossain, y Kushalappa, 2006) en los cuales han sido evaluados los metabolitos por el análisis de Cromatografía Espectroscopia de Masas GC/MS.

En cada caso, el perfil volátil que se encontró era específico de la enfermedad, y varios compuestos fueron identificados tentativamente por bases de datos GC/MS. Además, los cambios en los compuestos polifenólicos durante la cosecha de bayas han sido caracterizados por la metabolómica informativa. El análisis Post-cosecha metabolómico tiene el potencial para la detección y comprensión de deterioro de los alimentos tal como fue revisado por Kushalappa, Vikram, y Raghavan (2008).

El desarrollo de nuevas técnicas como los análisis metabolómicos han permitido el seguimiento de los atributos de calidad durante el procesamiento de alimentos. Debido a que el IMS permite muestreo *in situ* automático, puede ser utilizado para determinar la finalización de ciertos procesos que aseguran la calidad estándar basada en un grupo de metabolitos. Este tipo de análisis se ajusta a las necesidades de los procesos biotecnológicos alimentarios en los que los metabolitos cambian con el tiempo.

El análisis informativo dirigido IMS (concentración dirigida) se ha aplicado para la detección de diacetilo y 2,3 pentadiona en compuestos de la cerveza para determinar el punto final de la fermentación. La metabolómica Discriminatoria ha permitido la clasificación de suplementos de la salud en función de su calidad y origen (Liu, Si, Wan, Lin, y Xu, 2008).

Tendencias de futuro implicarán el uso de análisis discriminativo y metabolómico predictivos como la herramienta definitiva para controlar la calidad. El perfil metabólico de los productos que satisfacen los estándares de calidad puede ser utilizado como base de referencia para la calidad para ser comparada y analizada con la línea de base a través técnicas de análisis multivariado para determinar la aceptabilidad del lote producido. Por otra parte, la adulteración accidental de los alimentos (por ejemplo, inclusión alérgica o contaminación microbiana) se puede detectar por la aparición de picos poco frecuentes en la muestra de perfil metabólico. La Metabolómica informativa puede dilucidar la naturaleza de los picos de interés.

Es cierto que los parámetros de calidad son por lo general complicados, costosos y son protocolos medidos individualmente. Muchos de estos parámetros pueden cuantificarse en una única prueba de la metabolómica informativa mientras que otros (por ejemplo, atributos sensoriales) puede estimarse por los modelos predictivos basados en el perfil de la muestra del metabolito, y proporcionar una alternativa rentable a los análisis de calidad.

Los modelos de predicción se han desarrollado para estimar atributos sensoriales del té verde (Ikeda et al., 2007; Pongsuwanetal, 2008; Tarachiwin et al, 2007), sandía y hongos. De manera similar, la metabolómica tiene el potencial de identificar compuestos que dictan las preferencias gustativas del consumidor. Preferencias de los consumidores se pueden conseguir por paneles de sabor mientras que para discriminar los compuestos metabólicos, éstos se pueden identificar por técnicas de metabolómica.

4.10.4 Metabolómica en seguridad alimentaria

Muchas herramientas discriminativas no focalizadas se han aplicado en la seguridad alimentaria. En muchas técnicas, tal como la de Electrospray-ionización-extractiva por Espectroscopia de Masas por desorción neutral (EESI-MS) fue capaz de discriminar *Escherichia coli* contaminante de espinacas e identificada por medio de picos de alto peso molecular (Chen *et al.*, 2007).

A pesar de que ningún intento se ha hecho para determinar el límite de detección de *E. coli*, esta técnica muestra claramente el potencial de rapidez de detección del patógeno en alimentos. Además, la misma técnica se ha utilizado para discriminar el pescado deteriorado a través de la presencia de putrescina, cadaverina, y la histamina, lo cual muestra un gran potencial de este tipo de análisis en la inocuidad de los alimentos.

La Metabolómica informativa y predictiva en pescado fresco se recomienda como una gran herramienta para prever la contaminación del agua, la tensión térmica, y las condiciones de salud de los peces en el momento de la captura (Samuelsson Y Larsson, 2008).

La Metabolómica tiene el potencial para evaluar la seguridad de las nuevas tecnologías de poscosecha. Los efectos no intencionales de la modificación genética de los alimentos son evaluados por análisis discriminativo no focalizado (Chao y Krewski, 2008; Zdunczyk, 2006). Se ha utilizado esta técnica en organismos genéticamente modificados, por ejemplo, las patatas modificadas genéticamente son similares en composición a los originales.

De manera similar, el aumento en la concentración de flavonoides en los tomates transgénicos han sido confirmados específicamente a través de la metabolómica informativa (Le Gall, DuPont, et al., 2003), mientras que las pequeñas variaciones no previstas se detectaron mediante análisis no directos (Le Gall, Colquhoun, Davis, Collins y Verhoeven, 2003), concluyendo que no hubo grandes cambios no deseados producidos después de la modificación genética. Las tendencias futuras implicarían el uso de la metabolómica informativa para evaluar la seguridad de las nuevas o controversiales tecnologías de procesamiento, tales como la irradiación con rayos UV.

4.10.5 COMPUESTOS BIOACTIVOS

Son constituyentes extranutricionales que se presentan típicamente en pequeñas cantidades en los alimentos. Están siendo estudiados intensamente para evaluar sus efectos sobre la salud. El impulso que provocó esta investigación científica fue el resultado de muchos años de estudios epidemiológicos que demuestran los efectos protectores de la dieta basada en vegetales en contra de la enfermedad cardiovascular (ECV) y el cáncer. Actualmente,

muchos compuestos bioactivos han sido descubiertos. Estos compuestos varían ampliamente y se agrupan en consecuencia en base a su estructura química y función. Los compuestos fenólicos, incluida la subcategoría de los flavonoides, están presentes en todas las plantas y han sido estudiados ampliamente en los cereales, legumbres, frutos secos, aceitunas aceite, hortalizas, frutas, té y vino tinto (<http://www.sopenut.net/site1/files/>).

Existe evidencia epidemiológica que demuestra un papel protector las dietas basadas en frutas y verduras, legumbres, granos integrales y pescado en diferentes tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares. Debido a los muchos compuestos de plantas bioactivas que han sido identificados, ha habido numerosos estudios clínicos experimentales y epidemiológicos, realizados para evaluar sus efectos en la salud humana. (<http://www.sopenut.net/site1/files/>).

4.10.6 Estudios epidemiológicos de pruebas de asociación entre la alimentación y las enfermedades crónicas

Numerosos estudios epidemiológicos indican que un aumento en el consumo de frutas y verduras se asocia con una disminución en la incidencia de enfermedades cardiovasculares enfermedad (ECV) y/o enfermedad coronaria.

Bazzano et al., reportaron que la frecuencia de consumo de frutas y verduras fue inversamente asociada con la incidencia de accidentes cerebrovasculares, la mortalidad por ictus, cardiopatía isquémica, mortalidad por enfermedades y la mortalidad cardiovascular. Algunos investigadores, sin embargo, no han encontrado que un aumento en la ingesta de

frutas y verduras se asocia con un efecto protector sobre la incidencia de la enfermedad coronaria, quizás debido a la dificultad en la toma de la percepción de los datos de consumo preciso de las frutas y hortalizas.

Más de 200 estudios han examinado la relación entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de diversos tipos de cáncer. Un meta-análisis de 26 estudios por Gandini et al., encontraron una asociación entre evitar el riesgo de cáncer de mama mediante la alta ingesta de frutas y verduras. Sin embargo, el consumo de frutas y verduras no estaba significativamente asociado con un riesgo reducido de cáncer de mama en un estudio realizado por Smith-Warner et al. Cuando el consumo de tabaco se ha tenido en cuenta, tanto hombres y mujeres mostraron una asociación entre el total el consumo de frutas y verduras y disminución del riesgo de cáncer de pulmón que no fue estadísticamente significativo. Tanto el Nurses Health Study y el Health Professionals hicieron un estudio de seguimiento para determinar la asociación entre el consumo total de frutas y verduras y la incidencia de cáncer de colon y cáncer rectal.

Desafortunadamente no se encontró alguna asociación entre el consumo de frutas y verduras y la incidencia de cáncer de colon y rectal, pero, una dieta rica en estos alimentos es aconsejable para la prevención, y para la protección que confiere contra enfermedades crónicas. Un reciente meta-análisis de 12 estudios poblacionales encontraron que los alimentos integrales reducen significativamente el riesgo de enfermedades coronarias en aproximadamente un 26% tras un ajuste correlativo para el riesgo de enfermedad coronaria de múltiples factores. La inversa asociación de cereales integrales fue mayor que para los

cereales de fibra, frutas o verduras, lo que sugiere que 3 porciones de granos integrales por día pueden ser importantes para la salud cardiovascular.

Varios estudios epidemiológicos han informado de reducciones en el riesgo de CVD de magnitud similar en los individuos que consumen 1 a 3 porciones de granos enteros por día. En general, los estudios epidemiológicos prestan apoyo a la hipótesis de que los individuos con un mayor consumo de cereales integrales tienen un menor riesgo de enfermedad cardiovascular que aquellos que consumen una dieta pobre en granos enteros. Junto con los cereales integrales, las legumbres han sido poco estudiadas en su relación con las enfermedades del corazón. La mayoría de los estudios se centran en los componentes específicos de nutrición de las leguminosas y no en la ingesta dietética total de legumbres.

Un nuevo informe que utilizó el Examen Nacional de Salud y Nutrición Survey (NHANES) dio seguimiento epidemiológico de una base de datos de estudios en la que se encontró que el consumo de legumbres se asoció inversamente con el riesgo de cardiopatía coronaria y CVD. Los individuos con un consumo de legumbres al menos 4 veces a la semana tenían un riesgo 22% menor de cardiopatía coronaria y un riesgo 11% menor de enfermedades cardiovasculares en comparación con las personas que consumen legumbres menos de una vez a la semana..

Colectivamente, los estudios epidemiológicos evaluaron las asociaciones entre la ingesta de alimentos basados en variedades de plantas indicando un efecto protector, tanto en las enfermedades cardiovasculares y ciertos cánceres.

4.11 ORIGEN DE LOS COMPUESTOS BIOACTIVOS

La Academia Nacional de Ciencia de los Estados Unidos ha definido los alimentos funcionales como “cualquier alimento o ingrediente alimenticio modificado, que pueda proporcionar un beneficio a la salud superior al de los nutrientes tradicionales que contiene”. A lo largo del tiempo se han utilizado muchos términos para identificar los alimentos funcionales, tales como alimentos de diseño, productos nutracéuticos, alimentos genéticamente diseñados, farmalimentos, vitalimentos, fitoalimentos/fitonutrientes, alimentos de alto rendimiento, alimentos inteligentes, alimentos terapéuticos, alimentos de valor añadido, alimentos genómicos, prebióticos/probióticos, alimentos superiores, alimentos hipernutritivos, alimentos reales.

El sistema regulatorio japonés, FOSHU (Alimentos de uso exclusivo para la salud), describe 11 categorías de ingredientes con actividad fisiológica: fibras alimentarias, oligosacáridos, alcoholes derivados de azúcares, ácidos grasos poliinsaturados, péptidos y proteínas, glucósidos, isoprenoides y vitaminas, alcoholes y fenoles, colinas (lecitina), bacterias del ácido láctico, minerales y otros.

La filosofía del “alimento como medicina” es la que soporta el paradigma de los alimentos funcionales. Una de las primeras menciones históricas de incorporación de nutrientes en los alimentos data del 400 DC, en el que el médico persa Melanpus sugirió que la adición de limaduras de hierro al vino en campañas bélicas tenía un efecto fortalecedor y de aumento en la resistencia en los soldados que lo consumían. Ya en el año 1831 el médico francés Boussingault impulsó la adición de yodo a la sal para prevenir el bocio. La cultura occidental durante la historia ha creado una barrera entre la alimentación y el tratamiento farmacológico que hoy en día está desapareciendo.

Durante la primera mitad del siglo XX, las vitaminas fueron objeto de especial atención en el campo de la nutrición, por parte de la comunidad científica; es la época del descubrimiento de 13 vitaminas esenciales. El paradigma de la época establecía que los alimentos deberían ser abundantes, sin contaminación ni adulteración, sanos y nutritivos. Se promovió la mejora del conocimiento de la composición nutricional de los alimentos y el desarrollo de proyectos de restauración de nutrientes en aquellos alimentos que los habían perdido durante los procesos de manipulación y transformación industrial. Así se establecieron como prácticas de fabricación la adición de yodo a la sal, las vitaminas A y D a la margarina, la vitamina D a la leche, y las vitaminas B1, B2, niacina y el hierro a las harinas y al pan. Existe un interés muy especial de muchos países, comunidades académicas y científicas, por explorar en el campo de los alimentos funcionales dado que cada día la cultura hacia una alimentación sana y con mayores beneficios va en aumento.

4.11.1 Situación actual

El concepto de los alimentos funcionales fue desarrollado en Japón durante la década de 1980, como una necesidad para reducir el alto costo de los seguros de salud que aumentaban por la necesidad de proveer cobertura a una población cada vez mayor en edad. Con el paso del tiempo se han identificado componentes fisiológicamente activos o bioactivos en los alimentos, soportados con un aumento en las evidencias científicas en que se apoyan los efectos fisiológicos o los beneficios para la salud; al mismo tiempo aumenta el interés de los consumidores, la industria y los legisladores por este tipo de alimentos.

En el mercado actual se encuentran una serie de productos que ayudan a favorecer un adecuado crecimiento y desarrollo del individuo, interesante para las mujeres durante la gestación, el desarrollo fetal, el crecimiento y desarrollo del lactante y del niño. Hay alimentos enriquecidos en hierro y folatos (cereales de desayuno), yodo (sal yodada), calcio (lácteos y bebidas), vitamina D (lácteos y grasas), nutrientes específicos en la infancia (fórmulas infantiles), etc. Uno de los alimentos que contiene estas propiedades es la leche enriquecida con calcio, vitaminas A y D.

Las vitaminas liposolubles A y D, son las que la leche pierde al eliminar la grasa. El objetivo del calcio en estos productos es ayudar a la formación y el mantenimiento de una masa ósea y dientes fuertes y sanos. La leche, junto con los derivados lácteos tiene su principal valor nutricional en su alto contenido en calcio y su consumo es tan imprescindible que su exclusión o bajo consumo impediría el aporte dietético de calcio adecuado.

Alimentos que ayudan al metabolismo de sustancias, con bajo contenido energético, bajos en grasas o en azúcares, enriquecidos en ácidos grasos omega-3 o en fibra, bebidas y productos para deportistas, contribuyen a mantener un peso adecuado, controlar el nivel de azúcar en sangre o las tasas de colesterol y triglicéridos plasmáticos, o permiten un adecuado rendimiento en la práctica de actividad física. En estos productos se sustituye el azúcar común por otro tipo de edulcorantes no calóricos (sacarina, ciclamato, espártame, etc.) o bien se reduce o sustituye cierta cantidad de grasas por otros componentes menos calóricos (almidones, etc.).

Algunos ejemplos son: mermeladas con edulcorantes no calóricos, patés, margarinas y mayonesas *light*, bebidas con sacarina u otros edulcorantes acalóricos, etc. Se han desarrollado productos que favorecen la defensa contra el estrés oxidativo; funcionan como una barrera frente al efecto nocivo de los radicales libres sobre el ADN, las proteínas y los lípidos de nuestro cuerpo. Éstos contribuyen a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, degenerativas e incluso de cáncer.

Algunos aceites vegetales tienen una variedad de componentes fisiológicamente activos que son obtenidos por procesos de refinado y son de uso medicinal, tales como: la vitamina E, los ácidos grasos como el ácido linoléico y el ácido ricinoleico, los fosfátidos como la fosfatidilcolina y la fosfatidilserina, los carotenoides como el caroteno, los fitosteroles como el sitosterol, el estigmasterol o sus formas saturadas (estanoles), el oryzanol, quinonas como la coenzima Q10 (CoQ10) y las vitaminas K1 y K2.

La oficina de Food and Drug Administration (FDA) recientemente aprobó el uso de esteroides y estanoles en margarinas para ayudar a disminuir el nivel de colesterol y su demanda a nivel mundial se ha incrementado después de su aprobación; desafortunadamente el costo del producto enriquecido es 3 veces mayor que el de una margarina normal. De igual manera, el Comité Científico de Alimentación Humana en la Unión Europea aprobó recientemente el enriquecimiento en fitosteroides de margarinas y yogur líquido. Ensayos recientes han confirmado que alimentos de diferentes matrices, enriquecidos en fitosteroides reducen el LDC-colesterol sin alterar el HDL-colesterol o los

triglicéridos en general. En el mismo sentido, el desarrollo de una mayonesa que ayuda a reducir el colesterol, utilizando Oryzanol puede contribuir igualmente a incrementar la demanda de este componente en el futuro.

El consumo habitual de ácidos grasos omega- 3 (ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA)), contribuye a reducir las tasas de colesterol y triglicéridos sanguíneos y a reducir el riesgo de formación de trombos o coágulos y de enfermedades cardiovasculares. La leche desnatada enriquecida con omega-3 y huevos con DHA son un ejemplo particular de estos productos. Otros alimentos funcionales son los probióticos que son aquellos que contienen microorganismos vivos que al ser ingeridos en cantidades suficientes, ejercen un efecto positivo en la salud más allá de los efectos nutricionales básicos.

Otro mercado importante es el japonés. El informe de la Japan Health Food & Nutrition Food Association, del 26 de enero de 1998, estableció que desde la entrada en vigor de la regulación hasta el año 1998 solamente 126 productos recibieron la aprobación FOSHU y estos productos representaron en ventas aproximadamente 1 billón de dólares. En febrero del 2000, el número de productos con la aprobación FOSHU fue 174 y sus ventas en el mercado representaron alrededor de 2 billones de dólares, sin embargo aproximadamente mil productos adicionales han sido introducidos en el mercado japonés como alimentos saludables sin la aprobación de FOSHU.

4.11.2 Marco legislativo

Con el espectacular aumento en la comercialización y el uso de suplementos dietéticos y alimentos enriquecidos y fortificados que el mercado ha experimentado, se hace cada vez más necesario un marco legislativo que proteja a los consumidores de las atribuciones de propiedades falsas o confusas y que además pudiera responder a las necesidades de la industria en cuanto a innovación en el desarrollo de productos, su comercialización y su promoción. Japón a partir de 1991, es el único país que tiene un proceso regulador específico para la aprobación de alimentos funcionales, conocidos como el sistema FOSHU, que está amparado por la nueva ley de regulación de mejora nutricional según ordenanza ministerial No. 41, de julio de 1991, enmendada por la ordenanza ministerial No. 33, de mayo 25 de 1996). Los alimentos con la aprobación FOSHU están soportados por informes de seguridad, evidencias científicas sobre el efecto en los humanos y la composición o un análisis nutricional correspondiente. De acuerdo a los japoneses, un alimento funcional debe cumplir 3 condiciones:

1. Estar constituido por ingredientes naturales.
2. Se debe consumir como parte de una dieta diaria.
3. Ser un alimento que al consumirse presente una particular función en el cuerpo humano, como: mejoramiento en los mecanismos de defensa biológica, prevención o recuperación de algunas enfermedades específicas, control de las condiciones físicas y mentales y retardo del proceso de envejecimiento.

En la Unión Europea (UE), en la actualidad no existe una legislación armonizada sobre las discusiones de salud, y por lo tanto, las cuestiones relativas a dichas discusiones se resuelven a nivel nacional. El reto en los estados miembros de la UE es conseguir, bajo el

marco regulador existente, que los mensajes que se comunican no hagan ninguna referencia a que dichos alimentos puedan reducir el riesgo de padecer enfermedades, incluso aunque existan pruebas científicas que avalen dichas afirmaciones.

La legislación europea relativa al etiquetado prohíbe atribuir a los alimentos propiedades preventivas, terapéuticas o curativas, y la referencia a dichas propiedades. En ausencia de una directiva relativa a alegaciones de salud, los estados miembros de la UE han aplicado diferentes interpretaciones de la actual legislación sobre etiquetado. A su vez, la opinión generalizada es que las alegaciones de salud deben estar adecuadamente corroboradas para proteger al consumidor, fomentar el comercio justo y potenciar las investigaciones y la innovación en la industria alimentaria.

En Estados Unidos se permite desde 1993 que se aleguen propiedades “que reducen el riesgo de padecer enfermedades” en ciertos alimentos. Solo se autoriza una declaración de beneficio para la salud en el etiquetado de productos regulados por la Administración para Alimentos y Medicamentos (FDA), siempre que existan evidencias científicas públicamente disponibles que demuestren la validez de la relación descrita en esa declaración.

Según la FDA, las discusiones pueden basarse también en “declaraciones autorizadas” de Organismos Científicos Federales, como los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health) y los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades

(Centres for Disease Control and Prevention), así como de la Academia Nacional de las Ciencias.

4.12 DESARROLLO DE ALIMENTOS FUNCIONALES

4.12.1 Criterio para la selección del alimento portador

Uno de los factores más importantes para el éxito de cualquier programa de incorporación de nutrientes a los alimentos lo constituye la elección del alimento portador. En primer lugar es necesario conocer los gustos y las necesidades nutricionales de la población a la que van destinados estos productos.

Se espera con su consumo mejorar el estado alimenticio y de salud de la población en su conjunto, por lo que las características organolépticas del alimento fortificado deberán ser del agrado y aceptación del consumidor. Esto hace que no cualquier alimento pueda ser fortificado, aunque técnicamente sea posible. Además no todos los nutrientes pueden ser adicionados, puesto que su estabilidad dentro de la matriz del alimento, así como sus efectos sobre la naturaleza y calidad del mismo, tienen la última palabra en la viabilidad del proceso y en la aceptación por el consumidor. Así pues, la selección del alimento deberá garantizar las siguientes consideraciones:

- Control de calidad.
- Estabilidad y biodisponibilidad de los nutrientes bajo condiciones de uso y almacenamiento.
- Las características organolépticas no deben sufrir cambios significativos.
- Ser económicamente viable a través de un proceso industrial.

- No toxicidad debido a un exceso de la dosis empleada o por interacciones con otros componentes originales del alimento.
- El alimento seleccionado debe ser consumido regularmente y en cantidades predecibles por la población.

4.12.2 Metodologías de fabricación

4.12.3 Ingeniería genética

El desarrollo biotecnológico ha permitido obtener productos con cambios perdurables en el tiempo y de características especiales a partir de modificaciones genéticas. Arroz con b-caroteno y un mayor contenido en hierro, soja rica en ácido oleico y pobre en ácidos grasos saturados y cambios en el valor nutricional de la patata son ejemplos de estos productos.

4.12.4 Técnicas de cultivo y cría

Modificaciones en las técnicas de cultivos vegetales y cría de animales pueden generar mejoras en los productos finales. Huevos enriquecidos con ácidos grasos omega-3, leche y carne de vaca enriquecidas con ácido linoleico, son algunos ejemplos.

4.12.5 Incorporación a granel

Es ésta la tecnología más utilizada en los programas de fortificación y enriquecimiento. En general, implica la obtención de una mezcla homogénea que contiene los nutrientes a adicionar en las cantidades deseadas. Las cantidades agregadas dependerán en gran medida de la fase del procesamiento seleccionada para la adición, pues siempre se deberán tomar en consideración todos aquellos factores de industrialización capaces de causar pérdidas de

los nutrientes incorporados, tales como tratamientos térmicos, operaciones mecánicas, procesos de enfriamiento que reduzcan la disolución de la premezcla en el producto, etc. Los alimentos formulados más comercializados siguiendo el método de mezclado son el azúcar, las harinas, productos lácteos, los aceites vegetales, la margarina, las bebidas y los alimentos líquidos.

4.12.6 Ingeniería de matrices. Impregnación a vacío (IV)

El proceso de impregnación a vacío ha sido descrito a través de la acción del mecanismo hidrodinámico (HDM), como un proceso de transporte de materia en un sistema sólido poroso- líquido. La técnica de impregnación a vacío (IV) ha sido aplicada para introducir líquidos con componentes fisiológicamente activos en la estructura porosa de diferentes frutas, cambiando la composición del producto y sus propiedades físicoquímicas. Esta técnica se presenta como una alternativa de la aplicación en la industria alimentaria para la producción de nuevos alimentos funcionales por las siguientes ventajas:

- Cinéticas de transferencia de masa rápidas.
- Mayor ganancia de solutos en tiempos cortos.
- Mejor conservación del color y mejora del mismo en algunos productos.
- Conservación del sabor y aroma del producto fresco, al permitir trabajar a bajas temperaturas sin incrementos importantes de tiempo de proceso.

La impregnación a vacío está afectada por diversos factores:

- Composición del tejido.
- Estructura del tejido (tamaño y distribución de poros).

- Tiempo de relajación de la matriz sólida, que depende de las propiedades mecánicas del alimento.
- Velocidad de flujo del gas y del líquido durante la acción del HDM, que a su vez depende de la estructura del tejido y de la viscosidad de la disolución.
- Tamaño y forma de la muestra.

4.12.7 Mecanismos de acción

Las acciones básicas implicadas en las distintas técnicas de obtención de alimentos funcionales se simplifican en:

- Extracción: se extrae o neutraliza la acción de algún componente no deseado, presente en el alimento, por ejemplo agentes tóxicos o mutagénicos.
- Reemplazo: se procede a una sustitución parcial o total de un componente negativo por uno positivo, sin modificar de manera notable las propiedades del alimento (ejemplo: sustituir materia grasa de origen animal por hidratos de carbono de cadena larga).
- Aumento: se aumenta el contenido de un componente beneficioso para la salud, preexistente en el alimento (ejemplo: la adición de fibra).
- Adición: se añade un ingrediente que el alimento previamente no contenía y que supone una ventaja para el consumidor (ejemplo: adición de vitaminas, minerales u otros micronutrientes).

4.12.8 Fases de desarrollo

Las fases más importantes en el proceso de desarrollo y obtención de alimentos funcionales son:

- 1) Selección y definición clara de los componentes fisiológicamente activos.
- 2) Desarrollo de las técnicas adecuadas para identificar y valorar la actividad de dichos ingredientes en la materia prima y en el producto terminado.
- 3) Estudio experimental de las propiedades físicas, químicas y biológicas del alimento.
- 4) Estudio de los procesos de absorción y de metabolización del ingrediente con actividad fisiológica por el organismo.
- 5) Estudio, mediante procedimientos acelerados, de la estabilidad del constituyente activo en la fórmula final, en distintas condiciones.
- 6) Valoración extensa de los hipotéticos efectos beneficiosos en un modelo animal, preparándose para los ensayos clínicos.
- 7) Realización de estudios de toxicidad aguda y crónica, en modelos animales adecuados.
- 8) Establecimiento de las dosis mínimas y máximas en adultos y en niños sanos, así como en enfermos y en personas mayores (si en ellos tuviera indicación el principio activo).
- 9) Experimentación clínica siguiendo el protocolo científico adecuado, en adultos sanos.

4.13 FUTURO DE LOS ALIMENTOS FUNCIONALES

Las principales tendencias para el desarrollo futuro de los alimentos funcionales están relacionadas con los siguientes hechos:

- Los cambios en las expectativas y las actitudes de los consumidores.
- El crecimiento del conocimiento sobre la relación dieta-procesos fisiológicos.
- Los avances en la ciencia y tecnología de los alimentos
- Los cambios en las políticas reglamentarias.

Los principales desafíos tecnológicos a los que se enfrenta el desarrollo de nuevos alimentos funcionales son: la mejora de la estabilidad de los componentes con actividad fisiológica, la problemática de cuantificación y análisis, las dosis máximas, la realización de más estudios clínicos que avalen de manera rigurosa los efectos beneficiosos que se atribuyen a los distintos componentes, así como también cumplir con las nuevas expectativas de los consumidores y los aspectos de mercado y legislativos que se vayan generando.

Las frutas son alimentos cuya mayor parte de la producción mundial está destinada al consumo en fresco, y diseñar nuevos productos funcionales a partir de éstas, con mayor tiempo de vida útil, abre nuevas puertas al crecimiento de la agroindustria y a la satisfacción de las exigencias del consumidor actual. El enriquecimiento de frutas con componentes fisiológicamente activos puede ser un efectivo camino para combatir deficiencias y, en este sentido, las frutas son clave como vehículo portador por su elevado consumo mundial.

Si éstas se enriquecen a niveles del consumo diario recomendado (CDR) pueden contribuir a un mejor estado nutricional de la población. Las mejores perspectivas del futuro las tiene la expresión de genes que codifican proteínas de alto valor añadido en la glándula mamaria de algunos mamíferos. Como consecuencia se produce una leche enriquecida en determinados productos, como el activador del plasminógeno o el factor antihemofílico. Claramente la ingeniería genética es una nueva tecnología en expansión que va a cambiar la oferta alimentaria en los próximos años.

4.13.1 Compuestos bioactivos en frutas y verduras

Las frutas y vegetales contienen niveles significativos de componentes biológicamente activos que son benéficos para la salud, siendo una fuente importante de antioxidantes que incrementan la capacidad oxidativa en el plasma (Rojas y Gerschenson, 2001).

Por ello, una dieta rica en frutas y vegetales puede contribuir a prevenir enfermedades neurodegenerativas, entre las que se puede mencionar el mal de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, así como enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, cataratas, etc. (Karakaya y Kavas, 1999; Martínez-Valverde *et al.*, 2000; Van der Berg *et al.*, 2000; Setiawan *et al.*, 2001; Sulaeman *et al.*, 2001; Dewanto *et al.*, 2002; Méndez *et al.*, 2002). Broekmans *et al.* (2000) demostraron que el consumo de 500g de frutas y vegetales durante cuatro semanas en sujetos de 40-60 años de edad, en comparación al consumo de 100g, causó un significativo aumento de las concentraciones en el plasma de carotenoides tales como luteína (46%), β -criptoxantina (128%), licopeno (22%), α -caroteno (121%) y β -caroteno (45%), además de la vitamina C (64%).

Aunque se ha encontrado una alta correlación positiva entre la cantidad de vitamina C y la actividad antioxidante de las frutas (Yoo *et al.*, 2004), se ha demostrado que esta actividad antioxidante no solo es atribuible a esta vitamina, sino a otros fitoquímicos como fenoles, tioles, carotenoides, o tocoferoles presentes en las frutas (Guo *et al.*, 2003).

Se ha señalado que los compuestos fenólicos, específicamente los flavonoides, también presentan esta propiedad (García-Alonso *et al.*, 2004). Según datos de FAO (2001), en los

últimos años-a nivel mundial, la producción de frutas tropicales ha aumentado, y por ende su consumo; esto último motivado por las iniciativas de promover las frutas como un factor beneficioso para la salud a través de la dieta.

La fruta es industrializada como piña enlatada (Elss *et al.*, 2005). Este rol nutritivo de la piña también es debido a que es una buena fuente de fibra dietética; al respecto Ramulu y Udayasekhara (2003) señalaron que esta fruta presenta un 20% de fibra dietética, correspondiendo 16,43% a fibra insoluble y 3,57% a fibra soluble, en base seca. En Venezuela la guanábana se consume como fruta fresca, y también se le emplea en la elaboración de bebidas, helados, conservas; se usa para fabricar crema pastelera y jaleas.

Por su parte, el fruto del guayabo está considerado entre los más aromáticos y agradables, pero no gusta como una manzana, a causa de la presencia de numerosas semillas dentro de la pulpa, que a pesar de ser pequeñas son pétreas. Se ha resaltado (Mata y Rodríguez, 2000) su alto contenido de fibra (8,15%) y ácido ascórbico (160mg/100g). Salazar *et al.* (2006) señalaron que la guayaba es una buena fuente de vitamina C, siendo su contenido dos o tres veces mayor que el de la naranja, variando de 486 a 871mg/100g de fruta fresca dependiendo del cultivar.

También contiene vitamina A, fósforo, calcio y gran cantidad de hierro. A su vez, la guayaba también ha sido considerada como una buena fuente de fibra dietética; al respecto Jiménez-Escrig *et al.* (2001) encontraron en la pulpa de guayaba valores en base seca de fibra dietética total, insoluble y soluble de 49,42 \pm 2,25, 47,65 \pm 2,25, 1,77 \pm 0,27%, respectivamente. Así mismo Ramulu y Udayasekhara (2003) reportaron valores de fibra

dietética total de $45,21 \pm 0,44\%$, de fibra insoluble de $37,77 \pm 0,40\%$ y de fibra soluble $7,45 \pm 0,01\%$.

4.14 COMPUESTOS BIOACTIVOS EN LA LECHE

Componentes grasos de la leche: ácidos grasos.

Componentes Proteicos de la leche: Proteínas que liberan péptidos

Componentes menores: micronutrientes

Todos ellos con características bioactivas y con efectos benéficos sobre:

-La Digestión

-El Crecimiento

-La Resistencia a enfermedades

-El Desarrollo de órganos específicos

-La Inmunidad.

4.14.1 Proteínas de la leche

Son conocidas por tener propiedades funcionales y biológicas. Estas propiedades son parcialmente atribuidas a los péptidos bioactivos codificados en las diferentes proteínas de la leche (Figura 29).

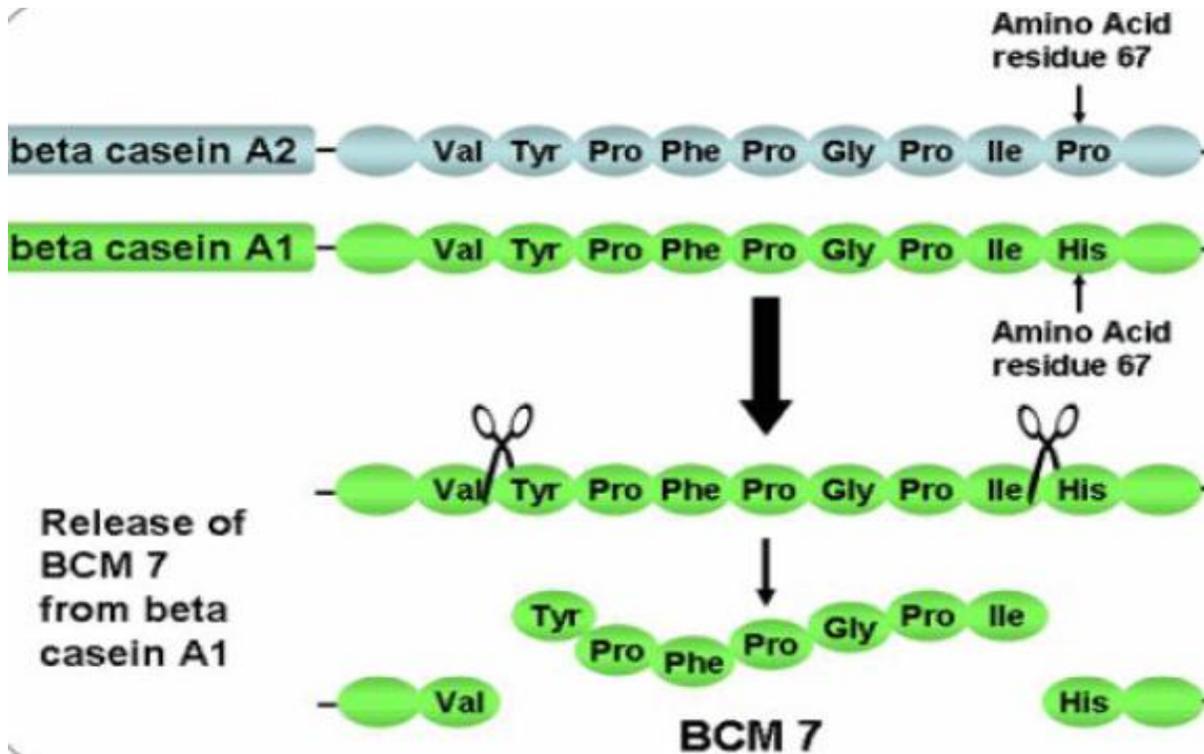


Figura 29. Formación de compuestos péptidos bioactivos.

Los péptidos bioactivos, son inactivos dentro de la secuencia de la proteína intacta y pueden ser liberados:

- Por acción de enzimas proteolíticas nativas de la leche.
- Por enzimas de bacterias ácido lácticas o de fuentes exógenas, durante la digestión gastrointestinal
- Durante el procesamiento del alimento.

Las principales fracciones proteicas del suero de la leche de vaca incluyen:

- α -lactalbúmina (α -LA),
- b-lactoglobulina (β -LG),

- caseínas (CN),
- inmunoglobulinas (Ig),
- lactoferrina (LF),
- fracciones de péptido-proteosa (estables al calor),
- fosfoglicoproteínas (solubles en ácido),
- y proteínas séricas menores tales como: transferrina y albúmina sérica.

Muchos de los péptidos bioactivos son muy poderosos. Aún pequeñas cantidades, nutricionalmente insignificantes, pueden ser suficientes para ejercer efectos fisiológicos (Meisel, 1998).

Los péptidos digeridos después de la proteólisis intestinal, probablemente no pierden sus propiedades bioactivas después de la absorción. Esto puede producir efectos locales sobre la región gastrointestinal después de la mucosa absorbente, o bien pueden entrar al torrente sanguíneo alcanzando los órganos vecinos (Meisel, 1998).

Los péptidos derivados de las proteínas caseinicas y séricas han demostrado poseer varias propiedades bioactivas como lo son:

- Opioide,
- Antihipertensiva,
- Antimicrobial,

- Antioxidante
- Hipocolesterolémica
- Inmunomodulatoria,
- Transporte de minerales y
- Antitrombótica.

Todos estos péptidos constituyen compuestos promotores de la salud que pueden prevenir determinadas enfermedades o reducir el riesgo de padecerlas.

4.14.2 Péptidos Opioides

Los péptidos opioides típicos son conocidos como endógenos y son derivados de encefalinas, endorfinas y dinorfinas.

Los efectos fisiológicos de estos péptidos dependen del tipo de receptor: los receptores *m* están vinculados al control de la motilidad intestinal y comportamiento emocional, los receptores *d*, al control del comportamiento emocional y los receptores *k* están relacionados con analgesia y saciedad. Los péptidos opioides atípicos derivados de las proteínas de la leche, pueden presentar actividad agonista o antagonista (Meisel, 1998)..

4.14.3 Péptidos con acción antihipertensiva

Los péptidos antihipertensivos inhiben la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (peptidildipeptido hidrolasa). La ECA es una enzima multifuncional que está localizada en diferentes tejidos (plasma, pulmón, riñón, corazón, músculo esquelético, páncreas, cerebro). Esta enzima puede incrementar la presión sanguínea al convertir angiotensina I (decapéptido) en un potente vasoconstrictor, angiotensina II (octapéptido) (Meisel, 1998)..

4.14.4 Péptidos con actividad antimicrobiana

Son un complemento al sistema de defensa contra enfermedades e infecciones bacterianas y virales. Estas incluyen:

-Lactoperoxidasa,

-Lisozima,

-Lactoferrina y

-Lactoferricina.

Su acción antimicrobial puede ser obtenida tanto en la glándula mamaria como en el tracto gastrointestinal de los lactantes.

4.14.5 Péptidos con actividad antioxidante

Los compuestos oxidantes se producen constantemente y pueden generar daños en proteínas, lípidos o ADN. Este daño ha sido relacionado con el desarrollo de diversas enfermedades y con el envejecimiento. Los péptidos antioxidantes pueden limitar este daño oxidativo, tanto en alimentos (usándolos como antioxidantes naturales), como proteger frente a la oxidación a las células del organismo (Meisel, 1998).

4.14.6 Péptidos con actividad hipocolesterolémica

Disminuyen la absorción del colesterol por el organismo. El colesterol para ser absorbido tiene que ser primero solubilizado en las micelas compuestas por sales biliares y otros lípidos. Los péptidos hipocolesterolémicos compiten con el colesterol por un sitio en estas micelas (Meisel, 1998)..

4.14.7 Péptidos inmunomoduladores

Los péptidos inmunomoduladores presentes en la leche afectan al sistema inmune y a la respuesta de proliferación de células. Los péptidos inmunomoduladores obtenidos de β - y α 1- CN y α -LA aumentan la fagocitosis y modulan la proliferación y diferenciación de linfocitos. LF intacta o su péptido N-terminal también modula la blastogénesis o diferenciación de linfocitos (Shahidi y Zhong, 2008). Las hormonas, factores de crecimiento y citocinas encontrados en la leche también son importantes en la inmunomodulación y desarrollo inmune.

4.14.8 Péptidos transportadores de calcio (caseinofosfopéptidos)

-La caseína contiene fosfato que está unido covalentemente vía uniones monoéster a los residuos de serina.

-Estos caseinofosfopéptidos (CPPs) son liberados por proteólisis. La presencia de múltiples residuos de fosfatos los convierten en buenos agentes quelantes de calcio (Shahidi y Zhong, 2008).

-Los CPPs juegan un papel determinante en la absorción de calcio en el intestino delgado y su presencia en la cavidad oral promueve la remineralización del esmalte de los dientes.

4.14.9 Péptidos antitrombóticos

-Los péptidos antitrombóticos, las casoplatelinas, son derivadas de la parte C-terminal (caseinoglicomacropéptido) de la κ -Caseína, inhibiendo la agregación de las plaquetas y reduciendo los riesgos de formación de trombos (Shahidi y Zhong, 2008)..

-Esto es debido a la similitud en la estructura y funcionalidad del dodecapéptido presente en el fibrinógeno humano y el undecapéptido de la κ -Caseína de bovino.

-A nivel molecular, la coagulación de la sangre y de la leche muestra gran similitud. En la leche el mecanismo de coagulación es definido por la interacción de κ -Caseína con quimosina y el proceso de coagulación de la sangre, es definido por la interacción de fibrinógeno con trombina.

4.14.10 Formación de péptidos bioactivos por Bacterias Ácido Lácticas (BAL)

En el tracto intestinal, las enzimas digestivas endógenas y las proteasas liberadas por microorganismos colonizadores del intestino, pueden degradar oligopéptidos permitiendo una posible formación de péptidos con bioactividades específicas (Shahidi y Zhong, 2008).

Una vez liberados en el intestino, estos péptidos pueden actuar localmente o pasar a través de la pared intestinal a la circulación sanguínea y alcanzar los órganos, con la subsiguiente regulación fisiológica. Las BAL son conocidas por poseer una variedad de enzimas altamente proteolíticas capaces de utilizar las proteínas como una fuente de nitrógeno para garantizar la obtención de péptidos bioactivos durante la fermentación. Las BAL son utilizadas en la salud humana ya que su ingestión puede proteger contra varias infecciones virales estimulando al sistema inmune. Ha sido mostrado que estas actúan en la prevención de cáncer de colon. Las BAL son capaces de liberar péptidos de β -Caseína con actividad inmunomoduladora. Los cultivos iniciadores de bacterias ácido lácticas fueron capaces de

producir péptidos con actividad inhibitoria de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (Shahidi y Zhong, 2008).

En conclusión, La leche y derivados lácteos contienen numerosos compuestos que determinan funciones fisiológicas importantes y modulan diferentes procesos regulatorios. Los compuestos bioactivos en productos lácteos y derivados ofrecen un gran potencial para el desarrollo de alimentos funcionales.

4.15 LOS COMPUESTOS BIOACTIVOS Y SUS EFECTOS BENÉFICOS SOBRE LA SALUD. ESTUDIOS DE CASO

A continuación presento y enlisto algunas investigaciones relacionadas con el efecto benéfico de los compuestos bioactivos sobre la salud humana.

4.15.1 Las manzanas previenen tumores mamarios en ratas

El consumo habitual de frutas y hortalizas ha sido constantemente asociado con una reducción del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. La manzana, fruta de consumo muy extendido, es una de las principales fuentes de fitoquímicos en la dieta humana.

Estudios previos de los autores de este trabajo han mostrado que los extractos de manzana exhiben una potente actividad antioxidante y antiproliferativa de células tumorales, y que la mayor parte de la actividad antioxidante total se debe a la combinación de fitoquímicos.

Así, se ha sugerido que estos fitoquímicos (principalmente fenoles y flavonoides) son los compuestos bioactivos presentes en las manzanas que ejercen efectos beneficiosos para la salud.

En el presente estudio, los resultados obtenidos muestran que los extractos de manzana (con piel) previenen el cáncer de mama en ratas a dosis comparables al consumo humano de una, tres y seis manzanas al día. Por tanto, los autores concluyen que los extractos de manzana (con piel) inhiben el crecimiento del cáncer mamario en ratas; así, el consumo de manzanas podría ser una estrategia efectiva para la prevención del cáncer (Liu *et al.*, 2005).

4.15.2 Consumo elevado de frutas y hortalizas

El consumo de grasas saturadas contribuye al riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular. Recientemente se han documentado los efectos protectores del consumo de frutas y hortalizas en la mortalidad total y por enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los individuos que consumen más frutas y hortalizas podrían estar desplazando de su dieta los alimentos con alto contenido en grasa. Por tanto, el objetivo de los autores de este trabajo es investigar los efectos combinados e individuales del consumo de frutas y hortalizas y grasas saturadas en la mortalidad total y por enfermedad cardiovascular (Baltimore Longitudinal Study of Aging, BLSA). En este estudio participaron 501 varones inicialmente sanos, realizándose un seguimiento medio de unos 18 años.

Los datos obtenidos muestran que los varones que consumieron una combinación de 5 o

más raciones de frutas y hortalizas al día y un 12% o menos de energía procedente de grasas saturadas presentaron una probabilidad un 31% menor de morir de cualquier causa y un 76% menor de morir de enfermedad cardiovascular, con relación a aquellos que consumieron menos de 5 raciones de frutas y hortalizas al día y más del 12% de grasas saturadas. Por otro lado, los varones que consumieron sólo una dieta pobre en grasas saturadas o rica en frutas y hortalizas no presentaron un menor riesgo de mortalidad total pero sí un riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular un 64-67% menor, respecto a quienes no siguieron ninguna de estas pautas.

Por tanto, estos resultados confirman los efectos protectores de una ingesta elevada de frutas y hortalizas y pobre de grasas saturadas frente a la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Además, la combinación de ambas conductas es más protectora que cada una por separado, sugiriendo que sus efectos beneficiosos están mediados por diferentes mecanismos (Tucker *et al.*, 2005).

4.15.3 La ingesta de licopeno dietético está asociada con una reducción del riesgo de padecer cáncer pancreático

Numerosos estudios epidemiológicos han sugerido que un elevado consumo de frutas y hortalizas, principales fuentes de carotenoides, puede desempeñar un papel en la prevención del cáncer pancreático. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar la posible asociación entre los carotenoides dietéticos y el riesgo de padecer cáncer pancreático. Para ello, se llevó a cabo un estudio caso-control en ocho provincias canadienses entre 1994 y 1997, estudiándose 462 casos de cáncer pancreático y 4721 controles.

Se encontró que, teniendo en cuenta la edad, la provincia, el índice de masa corporal, la adicción al tabaco, los folatos dietéticos, la ingesta calórica total y el nivel educacional, la ingesta de licopeno (procedente principalmente de tomates) estuvo asociada con una reducción del 31% del riesgo de padecer cáncer pancreático en hombres. Por otro lado, la ingesta de β -caroteno y carotenoides totales dietéticos estuvo asociada con una reducción significativa del riesgo del 43% y 42%, respectivamente, entre quienes nunca fumaron.

Por tanto, estos resultados sugieren que una dieta rica en tomates y sus productos derivados con un elevado contenido en licopeno puede ayudar a reducir el riesgo de padecer cáncer pancreático (Nkondjock *et al.*, 2005).

4.15.4 Relación de las formas de tocoferol con la incidencia de la enfermedad de Alzheimer y el cambio cognitivo

La elevada ingesta de vitamina E procedente de los alimentos (tocoferol), pero no de suplementos (los cuales contienen habitualmente alfa-tocoferol), está inversamente asociada con la enfermedad de Alzheimer. La finalidad de este trabajo es investigar si la ingesta en la dieta de vitamina E, equivalentes de alfa-tocoferol (una medida de la actividad biológica relativa de tocoferoles y tocotrienoles), o tocoferoles individuales podría proteger contra el riesgo de padecer Alzheimer y deterioro cognitivo. El estudio se llevó a cabo entre los participantes (≥ 65 años) en el Proyecto Salud y Envejecimiento de Chicago (1993-2002). Se realizaron 4 pruebas cognitivas y evaluaciones clínicas para la enfermedad de Alzheimer, y la valoración dietética se basó en un cuestionario de frecuencia de consumo.

La ingesta de tocoferol dietético estuvo relacionada con la incidencia de la enfermedad de Alzheimer tras 4 años determinada mediante una regresión logística en 1041 participantes (n = 162 casos) y con un cambio en la puntuación cognitiva global determinada mediante modelos mixtos en 3718 participantes. Así, unas elevadas ingestas de vitamina E y equivalentes de alfa-tocoferol estuvieron asociadas con una menor incidencia de la enfermedad de Alzheimer en modelos múltiples ajustados. alfa- y gamma-tocoferol tuvieron asociaciones independientes. En modelos mixtos separados, un menor índice de degeneración cognitiva estuvo asociado con las ingestas de vitamina E, equivalentes de alfa-tocoferol, y alfa- y gamma-tocoferoles.

Por tanto, estos resultados sugieren que varias formas de tocoferol además del alfa-tocoferol por sí mismo pueden ser importantes en la asociación protectora de la vitamina E con la enfermedad de Alzheimer (Morris *et al.*, 2005).

4.15.5 Bioactividad y efectos protectores de los carotenoides naturales

Los compuestos carotenoides comprenden una serie de pigmentos naturales liposolubles que se encuentran en numerosas frutas y hortalizas. El consumo de una dieta rica en compuestos carotenoides ha sido epidemiológicamente correlacionado con un menor riesgo de padecer varias enfermedades. La actividad antioxidante de estos compuestos y las propiedades bioquímicas que influyen en las vías de comunicación por señales han sido discutidas como base de los mecanismos de prevención. Por otro lado, datos contradictorios

obtenidos en estudios de intervención con β -caroteno para la prevención del cáncer y enfermedades cardiovasculares han cuestionado el concepto. Sin embargo, hay una evidencia convincente de que los compuestos carotenoides son importantes componentes de la red antioxidante.

Se ha sugerido que el daño fotooxidativo está implicado en la patobioquímica de varias enfermedades que afectan a la piel y al ojo, y que los compuestos carotenoides pueden proteger los tejidos expuestos a la luz. La luteína y la zeaxantina son los compuestos carotenoides predominantes de la retina y se considera que actúan como fotoprotectores que previenen la degeneración de la retina.

La elevada concentración y la casi exclusiva localización de ambos carotenoides dentro de la mácula lútea además de sus propiedades fisicoquímicas los hacen candidatos adecuados para la fotoprotección. El β -caroteno es utilizado como un protector solar oral para la prevención de quemaduras solares y ha sido encontrado efectivo tanto solo como en combinación con otros compuestos carotenoides o vitaminas antioxidantes. También, se han conseguido efectos protectores con una dieta rica en licopeno (Stahl and Sies, 2005).

4.15.6 La ingesta de magnesio en relación al riesgo de padecer cáncer colorectal en mujeres

Estudios en animales han sugerido que el magnesio dietético puede jugar un papel en la prevención del cáncer colorectal, pero se carece de datos en humanos. El objetivo de este trabajo de investigación ha sido evaluar si una elevada ingesta de magnesio reduce el riesgo

de padecer cáncer colorectal en mujeres. Para ello, se realizó un estudio cohorte en el que participaron 61433 mujeres suecas con edades comprendidas entre los 40 y los 75 años y sin diagnóstico previo de cáncer.

Durante una media de 14.8 años de seguimiento, se diagnosticaron 805 casos de cáncer colorectal. Se observó una asociación inversa de la ingesta de magnesio con el riesgo de padecer cáncer colorectal. Por tanto, los autores concluyen que una elevada ingesta de magnesio puede reducir la incidencia del cáncer colorectal en mujeres (Larsson et al., 2005).

4.15.7 Dieta mediterránea, hábitos de estilo de vida y mortalidad durante 10 años en personas mayores

Los hábitos dietéticos y el estilo de vida están asociados con el índice de mortalidad, pero son pocos los estudios que han investigado estos factores combinados. Así, el objetivo de este trabajo es investigar el efecto individual y combinado de la dieta mediterránea, la actividad física, un consumo moderado de alcohol y ser no fumador en las principales causas de mortalidad (enfermedades coronarias, enfermedades cardiovasculares, cáncer y otras enfermedades) en personas mayores europeas. Para ello, se estudió a 1507 hombres y 832 mujeres con edades comprendidas entre los 70 y 90 años en 11 países europeos durante 12 años.

Entre las conclusiones de este estudio destaca el hecho de que la adherencia a la dieta mediterránea (rica en frutas y hortalizas frescas, así como en cereales, legumbres, pescado,

nueces y aceite de oliva) estuvo asociada con una disminución del 23% del índice de mortalidad en personas mayores, mientras que cuando se consideró este modelo dietético junto con un estilo de vida saludable se redujo la tasa de mortalidad hasta en un 65% (Knoops *et al.*, 2004).

4.16 COMPUESTOS BIOACTIVOS EN MICROORGANISMOS

Los microorganismos fueron descubiertos hace unos 300 años por van Leeuwenhoek, pero la mayoría de la investigación microbiológica ha ocurrido en los últimos 100 años, iniciada con Louis Pasteur y Robert Koch, líderes en el desarrollo de la disciplina.

Los microorganismos viven en ambientes naturales, donde su crecimiento es afectado tanto por las interacciones con otras poblaciones (sinérgicas, antagónicas, etc.) como por las características físicas y químicas de su entorno. Consecuencia de esas interacciones, se producen metabolitos secundarios, con actividades biológicas variadas, que juegan un papel importante en su sobrevivencia.

A través de la historia, la humanidad ha confiado en la naturaleza como fuente de alimento, cobijo, medicinas, etc., siendo los vegetales la base de estos sustentos. El primer registro sobre medicina tradicional se escribió en Mesopotamia, y data del año 2000 a. C., donde se describen alrededor de mil compuestos derivados de vegetales. Entre 40 y 50% de la drogas actualmente en uso, incluyendo muchos de los antitumorales y agentes antiinfectivos, tienen su origen en productos naturales de plantas o microorganismos.

El descubrimiento de la penicilina por Fleming, en 1929, y el amplio uso de este antibiótico en los años 40, abrieron una nueva era en medicina y promovieron las

intensivas investigaciones de la naturaleza como fuente de compuestos bioactivos. La identificación y caracterización biológica y molecular de microorganismos útiles como agentes de biocontrol, productores de compuestos bioactivos o sustitutos de antibióticos, ha sido de gran interés para la medicina y la agricultura moderna y ecocompatible. En este contexto, se han evaluado microorganismos, se han aislado y caracterizado química y biológicamente metabolitos secundarios, y se ha estudiado el papel que éstos juegan en el control de enfermedades y en las respuestas de defensa.

4.16.1 Mejor salud, mejor ambiente

De los microorganismos pertenecientes a los dominios Archaea (microorganismos diversos), Bacteria (bacterias) y Eucarya (plantas, hongos y animales) se han aislado numerosos compuestos con actividad biológica, entre los que se incluyen: antibióticos, inhibidores enzimáticos, agentes farmacológicos e inmunológicamente activos, toxinas, pesticidas, herbicidas, antiparasitarios, sinérgicos, hormonas, factores de crecimiento, ionóforos, antioxidantes, biosurfactantes y radioprotectores, que han servido de sustento a la industria agrícola, farmacológica y biotecnológica.

4.16.2 Archaea

Este dominio incluye microorganismos de varias clases, siendo la mayoría extremófilos, es decir, viven en los límites ambientales de la vida. Comprende: halófilos (salinas y cuerpos de agua muy salados), termófilos (fuentes termales de alta temperatura), termoácidos (pH ácido y alta temperatura), sicrófilos (aguas frías) y piezófilos (alta presión hidrostática). Los microorganismos de estos ambientes son principalmente proveedores de enzimas (extremozimas), las cuales son usadas en procesos industriales de altas o bajas

temperaturas, o de pH extremo. Para 1993, la venta mundial de enzimas fue de alrededor de un millón de dólares. Además, los extremófilos son suministradores de edulcorantes, de compuestos para el diagnóstico de enfermedades infecciosas y genéticas, de halocinas (a semejanza de las bacteriocinas inhiben el crecimiento de las especies relacionadas), antibióticos y funguicidas. Más recientemente, se ha encontrado la producción de material adhesivo por bacterias extremófilas del parque Yellowstone, en Estados Unidos, que ha aumentado el interés sobre estos microorganismos, por el probable uso del material como pegamento en ambientes acuáticos. De estos grupos, se señala a los halófilos como los de mayor potencial por ser los más manipulables.

Actualmente existe un interés creciente en secuenciar el genoma de extremófilos, a fin de conocer los mecanismos de resistencia a los ambientes extremos donde habitan. Tal es el caso señalado por Pray: conocer los dispositivos genéticos usados por la bacteria *Deinococcus radiodurans* para resistir la radiación extrema podría generar medios para limpiar el suelo y las fuentes de agua de los desechos radioactivos generados por la Guerra Fría. La limpieza convencional cuesta cientos de millardos de dólares.

4.16.3 Bacterias

En los últimos años ha crecido la preocupación por el uso de antibióticos en la producción de animales domésticos, y el riesgo potencial implícito de selección de bacterias resistentes. El reporte de la Academia Americana de Microbiología, de noviembre del año 2002, clama por esfuerzos para desarrollar nuevos métodos agrícolas y reducir la

dependencia de los antibióticos, tales como el uso de bacterias de exclusión. Éstas producen compuestos antimicrobianos no dañinos para los animales y los humanos. Un ejemplo se describe a continuación:

En el ganado, bajo ciertas condiciones dietéticas (especialmente dietas altas en granos) puede acumularse lactato en el rumen y disminuir su pH (indigestión ácida), lo que disminuye la ingesta de alimentos y, consecuentemente, reduce la producción. Durante muchos años se han usado antibióticos ionóforos para reducir las bacterias fermentativas y minimizar la acumulación de lactato, en interés de mantener una producción eficiente. Los ácidos orgánicos malato, fumarato y aspartato, son potencialmente una alternativa a los antibióticos ionóforos, al estimular en vez de inhibir poblaciones microbianas del rumen. Los tres ácidos orgánicos estimulan 4 a 10 veces la utilización de lactato por la bacteria del rumen *Selenomonas ruminantium*. Así, al alterarse la población microbiana fermentativa con predominancia de *S. ruminantium*, ocurre un efecto similar al producido por el antibiótico ionóforo; es decir, reducción del lactato e incremento del pH.

Así mismo, en la medicina humana se vigila la resistencia bacteriana a los antibióticos, existiendo en varios países, incluyendo Venezuela, programas de vigilancia, que forman parte del Sistema Internacional de Vigilancia de la Resistencia (WHONET, por sus siglas en inglés) dependiente de la Organización Mundial de la Salud. Revisiones de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Venezuela fueron publicados por Brito *et al.* y Comegna *et al.* El aumento de la resistencia bacteriana a nivel mundial ha alentado a las grandes compañías y a los investigadores a la búsqueda de nuevos antibióticos y a la secuenciación de los genomas de las bacterias patógenas.

Los actinomicetos y estreptomicetos son los grupos bacterianos más productores de compuestos antimicrobianos, de agentes quimioterapéuticos contra cáncer, inmunomoduladores e inhibidores enzimáticos. Los antibióticos antitumorales más importantes, que incluyen miembros de la antraciclina y del ácido aureólico, bleomicina, actinomicina y mitomicina fueron aislados de especies de *Streptomyces*. De mixobacterias del suelo han sido aislados compuestos con propiedades antimicobacteriales; entre estos: pelareseno, sorafeno clorinado, dihidrocrocacina, mixotiazol, etc.

Recientemente, se ha encontrado que toxinas (ST) liberadas por *Escherichia coli*, causante de diarrea en humanos, producen un efecto benéfico en las personas con cáncer de colon, al activar el receptor guanidil ciclasa C (GCC) en las células metastásicas. Pitari *et al.* sostienen que cuando las ST se unen a la GCC en la superficie de las células cancerígenas y se produce GMP cíclico, el cual en turno abre un canal de influjo de calcio, que imparte una señal que causa una reducción del crecimiento de las células cancerígenas.

Algunas Bt delta-endotoxinas tienen una toxicidad parecida a los pesticidas organofosforados, siendo disímiles a éstos por ser muy específicas, seguras para la mayoría de los insectos beneficiosos y otros animales, biodegradables y no persistentes en el ambiente. Por muchos años, Bt fue aplicado a las plantas en forma de spray, pero desde 1996 un amplio rango de cultivos han sido genéticamente modificados para que expresen la delta-endotoxina, de tal manera que los insectos puedan ser eliminados al alimentarse del cultivo.

Últimamente se ha demostrado que las Bt delta-proteínas son también tóxicas para nemátodos, incluyendo nemátodos de rata. Este descubrimiento abre la vía para el

desarrollo de un medio económico y ambientalmente seguro para controlar nemátodos, los cuales destruyen cultivos económicos valorados en millones de dólares, causan enfermedades debilitantes en ganado y mascotas, e infestan a más de un cuarto de la población mundial. Las principales enfermedades en humanos producidas por nemátodos incluyen ascariasis, anquilostomiasis y elefantiasis, las cuales afectan respectivamente alrededor de 1,5; 1,3 y 120 millones de personas en el mundo.

4.17 CARACTERÍSTICAS DE LAS PROPIEDADES FUNCIONALES DE LOS PÉPTIDOS BIOACTIVOS

Las proteínas de la dieta aportan los aminoácidos necesarios para el desarrollo y mantenimiento de células y tejidos de nuestro organismo. Como consecuencia de la digestión de las proteínas, además de aminoácidos libres, se liberan péptidos, que son cadenas lineales con distinto número de aminoácidos. En los últimos años existe un creciente interés por determinados fragmentos específicos de las proteínas de la dieta que tienen además de su valor nutricional, una actividad biológica, que regula diferentes procesos fisiológicos, además de su valor nutricional (Figura 30).



Figura 30. Componentes presentes en alimentos funcionales.

La literatura científica evidencia que estos péptidos bioactivos pueden atravesar el epitelio intestinal y llegar a tejidos periféricos vía circulación sistémica, pudiendo ejercer funciones específicas a nivel local, tracto gastrointestinal, y a nivel sistémico. Dentro de estas actividades, los péptidos bioactivos podrían alterar el metabolismo celular y actuar como vasoreguladores, factores de crecimiento, inductores hormonales y neurotransmisores (Figura 31).

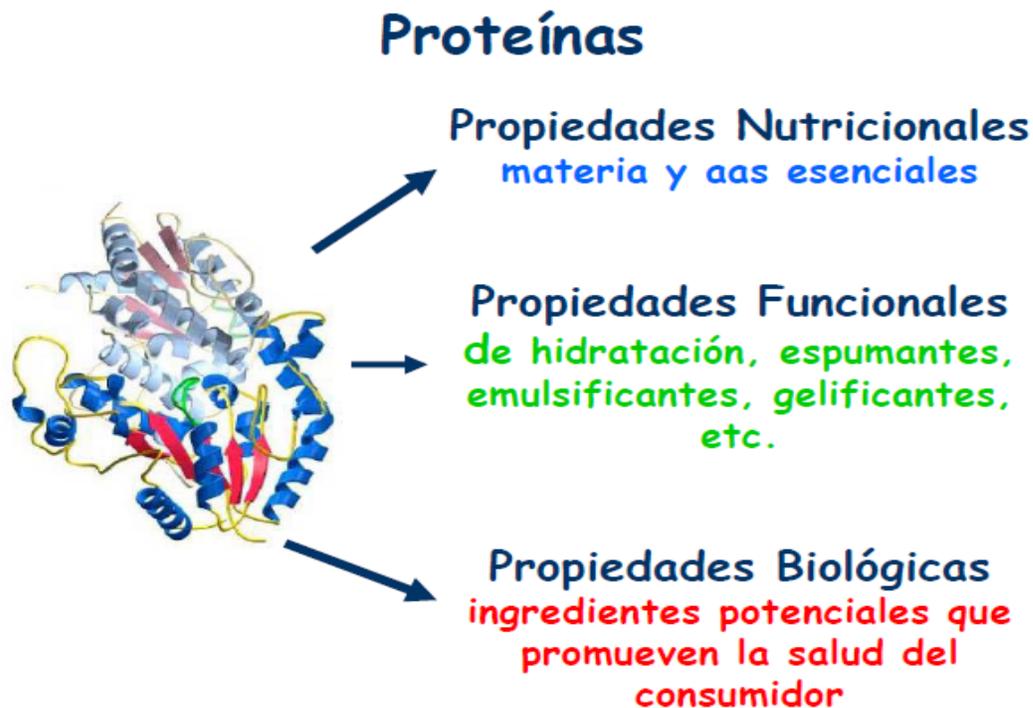


Figura 31. Propiedades principales de las proteínas.

4.17.1 Origen de los péptidos bioactivos

Toda fuente de proteína alimentaria es susceptible de aportar péptidos funcionales, de forma que aparte de la leche humana y de vaca, donde han sido más estudiados, se han aislado péptidos a partir de hidrolizados enzimáticos de proteínas muy diversas: sardina, maíz, soja, gelatina.

Hoy en día, existen diferentes fórmulas nutricionales que contienen péptidos, pero el tipo y cantidad de los mismos varía de unas a otras dependiendo de la fuente proteica utilizada (caseína, lactoalbúmina, soja, carne) y del grado y tipo de hidrólisis enzimática empleada. Prueba de la importancia de estos péptidos son los distintos efectos fisiológicos obtenidos variando la fuente proteica. Así se han obtenido mejores respuestas inmunológicas en

ratones alimentados con hidrolizados de lactoalbúmina que de caseína, mejor respuesta inmune con caseína que con proteína de legumbres, menor presión arterial en individuos alimentados con proteína vegetal respecto animal.

4.17.2 Absorción de péptidos a través del epitelio intestinal

La mayor parte de la proteína es absorbida en forma de péptidos y no como aminoácidos libres. Además de la acción de las enzimas proteolíticas, los péptidos sufren una digestión adicional mediante las peptidasas y citoplasmáticas.

La mayoría de los péptidos de más de tres aminoácidos son hidrolizados extracelularmente por las enzimas del borde en cepillo. Mientras que los dipéptidos y tripéptidos pueden ser absorbidos intactos. Dipeptidasas y tripeptidasas pueden posteriormente hidrolizar estos péptidos a aminoácidos, pero parece probado que algunos de estos pueden escapar al ataque enzimático y alcanzar intactos la circulación sanguínea.

4.17.3 Beneficios de los péptidos bioactivos

4.17.4 Péptidos con efectos sobre el sistema digestivo

Se han aislado péptidos que muestran una actividad opiácea (derivadas del opio, como antitusígeno, ansiolítico, tranquilizante e hipnótico). Éstos, se unen a los receptores en el lumen intestinal y actúan como moduladores exógenos de la motilidad gastrointestinal, permeabilidad intestinal y liberación de hormonas intestinales. Entre ellos se encuentran los péptidos llamados casomorfina, péptidos de 4-10 aminoácidos derivados de la α y β caseína. Concretamente las β -casomorfina son capaces de reducir la secreción gástrica y la

motilidad intestinal, por lo que actualmente existe gran interés por su posible papel beneficioso en el tratamiento de la diarrea.

También se postula que estas casomorfina podrían ejercer un efecto local, sin necesidad de absorción sistémica, reduciendo el reflejo peristáltico mediante reducción de la respuesta refleja. Esto lleva a pensar en un posible papel terapéutico en el tratamiento de desórdenes gástricos. También se han descrito los péptidos de actividad opioide antagonista (opioides son la clase más importante de analgésicos en el manejo del dolor moderado a severo debido a su efectividad, dosificación fácil y relación riesgo/beneficio favorable), como las casoxinas (procedente de χ -caseína) y lactoferroxinas, que parece podrían antagonizar el efecto de inhibición de la motilidad gástrica inducida por las casomofinas.

Otros péptidos de acción sobre el sistema gastrointestinal son los llamados caseinmacropéptidos, relacionados con la secreción de la hormona colecistoquinina reguladora de la secreción pancreática y reguladora del vaciamiento gástrico. El denominado glicomacropéptido (GMP) ha sido objeto de numerosos estudios. Se le atribuyen numerosas funciones biológicas como ser factor estimulador de bifidobacterias, fuente de ácido siálico (importante para el desarrollo cerebral del lactante), actividad antiviral, modulador de las secreciones gástricas y puede ser objeto de nuevas digestiones dando lugar a péptidos bioactivos con actividad antitrombótica.

4.17.5 Péptidos con efectos inmunomoduladores y antimicrobianos

Se han descubierto determinados péptidos que ejercen un efecto protector sobre el organismo ya sea potenciando el sistema inmune o mostrando un efecto antimicrobiano.

Suelen ser pequeños péptidos de 4-6 aminoácidos, como por ejemplo el Met-enkephalin, que altera la respuesta inmune y retrasa la respuesta de hipersensibilidad cutánea.

Como ejemplo de actividad antimicrobiana, podemos citar fragmentos de la α -caseína conocidos como isracidina, que muestran *in vivo* un efecto antimicrobiano frente a *Staphylococcus aureus*.

4.17.6 Péptidos con efectos sobre el sistema cardiovascular

Los principales efectos descritos sobre el sistema cardiovascular son de actividad antihipertensiva y actividad antitrombótica. Los péptidos que poseen actividad antihipertensiva lo hacen por inhibición de la enzima de la conversión de angiotensina. Esta enzima es clave en la regulación de la presión sanguínea al convertir la angiotensina I en angiotensina II que es un potente vasoconstrictor. Se han descrito tres péptidos de la α -S1 caseína y dos de la β -caseína que muestran esta actividad.

El efecto antitrombótico de otra serie de péptidos procedentes, por ej., de la χ -caseína de la leche de vaca, parece venir dada por la similitud estructural de éstos con la cadena del fibrinógeno, de forma que entran en competencia con los receptores plaquetarios, inhibiendo así, la agregación plaquetaria.

4.17.7 Últimos estudios del suero de quesería

Un grupo de científicos del Instituto de Fermentaciones Industriales del CSIC están estudiando el suero de quesería como subproducto del proceso de elaboración del queso

que usualmente se destina a la producción de concentrados proteicos para su utilización en distintos alimentos. Debido al aumento de la producción de queso, existe un gran interés en las investigaciones dirigidas a la revalorización del suero de quesería.

El suero de quesería contiene como principales proteínas β -lactoglobulina (β -Lg), α -lactalbúmina, y seroalbúmina bovina, además de otras proteínas minoritarias como lactoperoxidasa y lactoferrina. Mediante procesos de hidrólisis enzimática, estas proteínas pueden ser precursoras de péptidos con distintas actividades biológicas.

Estos péptidos están siendo considerados como ingredientes bioactivos de alto valor añadido en alimentos funcionales. Se han descrito péptidos derivados de proteínas alimentarias con actividad antihipertensiva en individuos hipertensos.

La mayor parte de estos péptidos con actividad antihipertensiva actúan mediante la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Por ello, en los últimos años está adquiriendo un enorme interés la búsqueda de nuevas secuencias peptídicas con actividad inhibidora de ACE a partir de proteínas alimentarias mediante la adecuada combinación de proteínas y enzimas.

Una limitación importante para la aplicación de los péptidos bioactivos en alimentos funcionales es el coste de producción. Por ello, el desarrollo de procesos de producción económicamente rentables puede favorecer la aplicación de estos péptidos en alimentos o en preparaciones farmacéuticas.

4.18 IMPORTANCIA DE LOS COMPUESTOS BIOACTIVOS Y SU BIOFUNCIONALIDAD

Los compuestos oxidantes se producen constantemente en los seres vivos, los cuales pueden generar daños en proteínas, lípidos o ADN. Este daño oxidativo ha sido relacionado con el desarrollo de diversas enfermedades y con el envejecimiento. Asimismo, tiene gran importancia en los alimentos pudiendo afectar a su calidad nutrimental y funcional (Vioque & Millan, 2005). Estudios epidemiológicos destacan la importancia de los antioxidantes naturales (compuestos capaces de oxidarse en lugar de otros) en especial en la prevención del cáncer y de enfermedades cardiovasculares.

Entre estos antioxidantes naturales se encuentran compuestos fitoquímicos, como los polifenoles, que han mostrado mayor efecto antioxidante que las vitaminas C, E o el β -caroteno (Cao, Sofic & Prior, 1996; Eberhardt, Lee & Liu, 2000). Estos compuestos proporcionan mecanismos para reducir los radicales libres originados por el estrés oxidativo, que tiene una incidencia directa en el incremento de los riesgos de desarrollar ciertas enfermedades. Los péptidos antioxidantes pueden limitar también el daño oxidativo, tanto en alimentos preparados (usándolos como antioxidantes naturales), así como al proteger de la oxidación a las células del organismo cuando estos sean ingeridos en la dieta (Vioque & Millan, 2005).

Los péptidos antioxidantes pueden obtenerse a partir de la digestión de proteínas de origen animal o vegetal, ya sea empleando enzimas endógenas o exógenas, fermentación microbiana, procesamiento y durante la digestión gastrointestinal (Smaranayaka & Li-Chan, 2011). La hidrólisis con enzimas se ha utilizado ampliamente en la producción de

péptidos antioxidantes a partir de proteínas alimentarias. Las enzimas comerciales alcalasa^{MR}, flavourzima^{MR} y protamex^{MR} derivadas de microorganismos, así como la papaína (fuente vegetal) y pepsina-tripsina (fuente animal) se han empleado también en la producción de péptidos antioxidantes (Gallegos-Tintore, Torres-Fuentes, Martínez-Ayala, Solorza-Feria, Alaiz, Giron-Calle et al., 2011; Pihlanto, 2006; Sarmadi & Ismail, 2010).

En productos alimentarios los péptidos antioxidantes también pueden producirse por la acción de microorganismos o enzimas proteolíticas endógenas (Samaranayaka & Li-Chan, 2011). En general, los 20 aminoácidos presentes en las proteínas pueden reaccionar con radicales libres si la energía de éstos es alta (por ejemplo radicales hidroxilo). Los más reactivos incluyen los azufrados Met y Cis, los aromáticos Trp, Tir y Fen y los que contienen anillo imidazol como la His. Sin embargo, los aminoácidos libres en general no son efectivos como antioxidantes en alimentos y sistemas biológicos por lo que la proteólisis extensiva de proteínas alimentarias da como resultado la disminución de la actividad antioxidante (Smaranayaka & Li-Chan, 2011; Sarmadi & Ismail, 2010).

La mayor actividad de los péptidos comparada con los aminoácidos libres se debe a las propiedades fisicoquímicas únicas conferidas por sus secuencias de aminoácidos. La mayoría de los péptidos antioxidantes derivados de fuentes alimentarias presentan intervalos de peso molecular de 500 a 1800 Da. Asimismo, a menudo incluyen restos de aminoácidos hidrofobicos como Val o Leu en el amino terminal así como Pro, His, Tir, Trp, Met y Cis en sus secuencias.

Saito, Hao, Ogawa, Muramoto, Hatakeyama, Yasuhara et al. (2003) han estimado la actividad antioxidante de una biblioteca de tripeptidos estructuralmente relacionados con Pro-His-His, empleando un sistema de peroxidacion del acido linoleico. Estos investigadores encontraron que los tripeptidos que contienen residuos de triptófano o tirosina en el carbono terminal presentan una fuerte actividad de captación de radicales libres. También se ha descubierto que los péptidos antioxidantes pueden ejercer un fuerte efecto sinérgico con algunos otros antioxidantes, por ejemplo, los compuestos fenolicos (Wang & Gonzalez de Mejia, 2005).

4.18.1 Péptidos quelantes de metales

Ciertos metales como el cobre y hierro, son elementos traza fundamentales que juegan un papel vital como cofactores de muchas enzimas. Asimismo, se sabe que ciertos aminoácidos como histidina, metionina y cisteina asi como pequeños péptidos pueden unirse al cobre y permitir su absorción a través de un sistema de transporte de aminoácidos (Gaetke & Chow, 2003). Sin embargo, al igual que ocurre con el hierro, el cobre es capaz de producir especies reactivas de oxígeno que inducen la rotura de la cadena de ADN y la oxidación de sus bases.

También es un potente catalizador de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Burkitt, 2001). Esta oxidación puede promover la aterogenesis, al aumentar la

transformación de macrófagos en células espumosas y desarrollar propiedades vasoconstrictoras y protromboticas (Megias, 2008).

Los péptidos quelantes de cobre son ricos en histidina y previenen la actividad oxidativa del cobre mediante la quelación del ion metálico. El anillo de imidazol de este residuo está directamente implicado en la unión con el cobre. Por otra parte, también se ha observado que estos péptidos son ricos en arginina. Aunque este aminoácido carece de propiedades quelantes, puede que favorezca la unión del péptido con el ion metálico.

Por tanto, los péptidos quelantes de cobre pueden ser útiles no solo previniendo la actividad oxidativa del cobre que puede dañar las células del espacio luminal del estómago, sino que también pueden prevenir la oxidación de las LDL inducida por el cobre, si alcanzan el torrente sanguíneo también pueden ser útiles en órganos como el cerebro, donde el proceso oxidativo está implicado en el desarrollo de ciertas enfermedades. Por ejemplo, en el cerebro existe una modificación oxidativa de las LDL que ha sido relacionada con la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas (Megias, 2008).

Por lo anterior, en este capítulo se presenta información relevante sobre algunos estudios llevados a cabo con péptidos antioxidantes obtenidos a partir de proteínas de fuentes vegetales convencionales y no convencionales.

4.18.2 Fuentes convencionales

4.18.3 Soya (*Glycine max* L.)

Los péptidos antioxidantes de la proteína de soya están compuestos de 3 a 16 aminoácidos incluyendo los aminoácidos hidrofobicos valina o leucina en las posiciones amino terminal asi como prolina, histidina o tirosina en la secuencia. La capacidad antioxidante de los hidrolizados de proteína de soya se atribuye a péptidos con secuencia Leu-Leu-Pro-His-His. Asimismo, se ha identificado como sitio activo la secuencia Pro-His-His; es sabido que los péptidos que contienen Histidina en su estructura pueden actuar como quelantes de metales, captadores de radicales hidroxilo y especies reactivas de oxígeno (De Mejia & De Lumen, 2006; Pihlanto, 2008).

Distintas condiciones de hidrolisis (la enzima, temperatura, preparación de la muestra) dan como resultado péptidos con diferente actividad antioxidante. Por ejemplo, el tratamiento del aislado de proteína de soya con las enzimas pepsina, papaína, quimotripsina, alcalasaMR, protamexMR y flavorzimaMR empleadas por separado, da como resultado hidrolizados con valores de grado de hidrolisis de 1.7 a 20.6% y actividad antioxidante de 28 a 65% utilizando el método para cuantificar las sustancias reactivas al ácido tiobarbiturico (Tbars); para este estudio Liu, Chen y Lin (2005) obtuvieron los mejores resultados con las enzimas quimotripsina y flavorzimaMR.

Estos investigadores han demostrado que la leche de soya fermentada posee una actividad antimutagenica y antioxidante que puede ser considerada como una de las fuentes más promisorias de peptidos antioxidantes. Sin embargo, se necesita realizar mas investigación

para poder demostrar que los péptidos producidos durante la fermentación pueden jugar un papel importante en la actividad biológica (Liu et al., 2005).

La capacidad antioxidante de los péptidos de soya, depende de su estructura y se afecta por los procedimientos de hidrolisis. Al comparar la actividad antioxidante de 28 péptidos relacionados estructuralmente con Leu-Leu-Pro-His-His se encontró que la secuencia Pro-His-His era el sitio más activo, lo cual hace pensar que los péptidos que contienen histidina pueden actuar como quelantes de iones metálicos, captadores de radicales e inactivadores de especies reactivas de oxígeno (ERO) contribuyendo a su actividad (Wang & Gonzalez de Mejia, 2005). Asimismo, los péptidos derivados de proteína de soya pueden presentar actividad antioxidante más alta que la proteína de la cual provienen, por ejemplo, después de hidrolizar la β -conglucina y la glicina, su actividad de captación de radicales libres incremento de 3 a 5 veces (De Mejia & De Lumen, 2006).

La lunasina es un péptido de 43 aminoácidos presente en la proteína de soya, el cual ha demostrado ser un agente anticancerígeno promisorio. Este nuevo péptido puede encontrarse en intervalos de 0.1 a 1.33 g/100g de harina en diferentes variedades de soya. La lunasina se encuentra en la fracción 2S de la proteína de soya, asimismo, otros péptidos de soya con propiedades similares son los inhibidores de tripsina Kunitz y de Bowman-Birk; en general los estudios indican que los péptidos hidrofobicos pueden presentar actividad anticancerígena (De Mejia & De Lumen, 2006; Martinez & Martinez, 2006).

4.18.4 Arroz (*Oryza sativa* L.)

El arroz es un cereal considerado alimento básico en muchas culturas. La proteína del endospermo de arroz es hipoalergénica y contiene una buena cantidad de lisina, la cual es mayor a la del trigo y maíz. En China con la expansión de la producción de almidón a partir de arroz, la proteína del endospermo (aproximadamente el 60-85% de subproducto del proceso) se encuentra disponible en grandes cantidades y bajo costo. En un estudio llevado a cabo por Zhang, Zhang, Wang, Guo, Wang y Yao (2010), la proteína desgrasada del endospermo de arroz se hidrolizó empleando diferentes proteasas (alcalasaMR, quimotripsina, neutrasaMR, papaina y flavorasaMR) para obtener péptidos con actividad antioxidante.

4.18.5 Maíz (*Zea mays* L.)

La zeína es una proteína soluble en alcohol, la cual es un subproducto del proceso de obtención de almidón de maíz. Zhu, Chen, Tang y Xiong (2008), evaluaron el potencial antioxidante de hidrolizados obtenidos a partir de la digestión de esta proteína con alcalasaMR, y posterior tratamiento con pepsina/pancreatina.

Los hidrolizados se fraccionaron por cromatografía líquida de alta resolución y se determinó la actividad antioxidante de los hidrolizados y las fracciones peptídicas obtenidas. Los resultados mostraron que la digestión *in vitro* del hidrolizado de proteína de zeína contenía hasta un 16.5% de aminoácidos libres con péptidos cortos (<500 Da).

Las fracciones peptídicas ricas en di-, tri- y tetrapeptidos (1-8mg/ml de proteína) tienen una actividad antioxidante comparable e incluso mayor a la de 0.1mg/ml de ácido ascórbico o

Butilhidroxianisol (BHA). Sin embargo, la secuencia de los péptidos responsables de la actividad no ha sido reportada.

4.18.6 Garbanzo (*Cicer arietinum* L.)

Zhang, Li, Miao y Jiang (2011) reportan la purificación de un péptido con actividad antioxidante obtenido a partir del hidrolizado de proteína de garbanzo digerido con alcalasaMR, el péptido se obtuvo por separación del hidrolizado mediante SephadexMR G-25, siendo la fracción de menor peso molecular la que presentó la mayor actividad antioxidante.

4.18.7 Fuentes no convencionales

4.18.8 Amaranto (*Amaranthus spp.*)

El amaranto es una semilla perteneciente a la familia Amaranaceae, es un cultivo americano ancestral que fue utilizado por los mayas, aztecas e incas. Es considerado un pseudocereal y contiene alto valor nutritivo con alto contenido de proteína (15-17%) y excelente balance de aminoácidos.

Referente a las propiedades antioxidantes, esta actividad se ha atribuido a los compuestos polifenólicos y al escueleno presentes en la planta. Sobre la actividad antioxidante de proteínas o péptidos de amaranto (*Amaranthus mantegazzianus*), Tironi y Anon (2010) han demostrado la presencia de péptidos y polipeptidos solubles los cuales poseen actividad de captación de radicales libres. Las moléculas activas se distribuyen en las diferentes fracciones (Albuminas, Globulinas y Glutelinas) siendo la fracción de glutelinas la que

presento mayor actividad. Asimismo, la hidrólisis con alcalasa MR mejoro la actividad antioxidante tanto del aislado como de las fracciones.

4.18.9 Trigo Sarraceno (*Fagopyrum esculentum* Moench)

Es un grano de uso tradicional considerado como una fuente de alimentos funcionales debido a los estudios científicos que relacionan el consumo de sus proteínas con beneficios para la salud, como reducción del colesterol, inhibición de tumores y regulación de la hipotensión. Sus propiedades se relacionan con la capacidad de captación de radicales libres de sus productos de digestión proteica, por lo que existe la hipótesis de que durante la hidrólisis se liberan fragmentos peptídicos capaces de estabilizar las especies reactivas de oxígeno e inhibir la oxidación lipídica (Ma, Xiong, Zhai, Zhu & Dziubla, 2010).

Estudios realizados por Chuang-He, Jing, Da-Wen y Zhong (2009) demuestran que los productos de hidrólisis del aislado proteico de trigo Sarraceno obtenidos con alcalasaMR presentan excelente actividad antioxidante como captación de radicales libres, poder reductor e inhibición de la peroxidación del ácido linoleico, esto se debe a que las proteínas son ricas en compuestos polifenólicos.

4.18.10 Piñón mexicano (*Jatropha curcas* L.)

El piñón mexicano es una planta originaria de México y América central perteneciente a la familia *Euphorbiaceae* (Carels, 2009; Martínez-Herrera, Martínez-Ayala, Makkar, Francis & Becker, 2010). La planta se cultiva para producir aceite, sin embargo debido al contenido de aminoácidos aromáticos en su proteína, la pasta residual resultante del proceso de

obtención de aceite es una fuente importante de péptidos antioxidantes. Gallegos-Tintore et al. (2011) determinaron la actividad antioxidante y quelante del hidrolizado obtenido a partir de la digestión del aislado proteico de *J. curcas* con alcalasaMR (50 min de digestión, grado de hidrolisis (GH) 31.7%), encontrando valores de captación de radicales libres DPPH de 45.5%, poder reductor de 0.24 (evaluando 1mg de proteína), inhibición de oxidación del β -caroteno de 63.2% (evaluando 500 mg de proteína), quelacion de cobre 65.6% y hierro de 62.7% (evaluando 200 mg de proteína).

4.18.11 Perspectivas para el uso de péptidos antioxidantes

Análogamente a otros sistemas biológicos, el daño oxidativo también tiene gran importancia en los alimentos. Una consecuencia habitual es la peroxidación lipídica que produce rancidez, aparición de sabores inaceptables para el consumidor y disminución de la vida comercial del producto. Para evitar estos efectos negativos, en la industria alimentaria se emplean antioxidantes.

Los más utilizados son antioxidantes sintéticos como Butilhidroxitolueno (BHT) y Butilhidroxianisol (BHA), pero debido a que recientemente se ha descrito la posible toxicidad de estos compuestos sobre el organismo humano, se ha potenciado la búsqueda de antioxidantes de fuentes naturales (Liu et al., 2005). Entre estos hay que destacar compuestos fenólicos, como tocoferol o vitamina E, carotenoides y catequinas. Estos antioxidantes naturales presentan algunas desventajas; su capacidad antioxidante es más baja y la mayoría de ellos (carotenoides y compuestos fenólicos) son insolubles en agua (Megias, 2008).

Por último, en los Estados Unidos de Norteamérica, los hidrolizados de proteína vegetal han sido incorporados como aditivos en alimentos específicos y se permite su utilización como ingredientes en la mayoría de los países. Sin embargo, cuando el proceso de manufactura del hidrolizado o la fracción peptídica específica conduce a un cambio significativo en composición, estructura, o nivel de sustancias indeseables que afecten el valor nutritivo, el metabolismo o la seguridad, el producto en cuestión deberá ser evaluado por un panel de expertos antes de introducirse al mercado. Además, el amargor y algunos otros problemas organolépticos potenciales, así como la estabilidad de los péptidos antioxidantes durante el procesamiento del alimento, deberán ser evaluados antes de incorporar un hidrolizado proteico de interés a un alimento (Smaranayaka & Li-Chan, 2011).

4.18.12 Compuestos bioactivos en frutas

4.18.13 Compuestos bioactivos en la granada

La granada (*Punica granatum* L.) es una fruta relacionada con el aporte de múltiples beneficios a la salud, siendo tanto el fruto como su zumo muy consumidos a nivel mundial. Debido a sus propiedades antioxidantes, la industria alimenticia ha demostrado un gran interés en la aplicación de la granada como alimento funcional, principalmente como benefactor de la salud del corazón y la próstata. Estas propiedades funcionales se deben a la presencia de fitoquímicos con actividad bioquímica, llamados elagitaninos. Los elagitaninos son los principales polifenoles de la granada y su zumo, siendo las

punicalaginas y punicalinas las responsables de casi la mitad de la actividad antioxidante de la fruta (Figura 32).

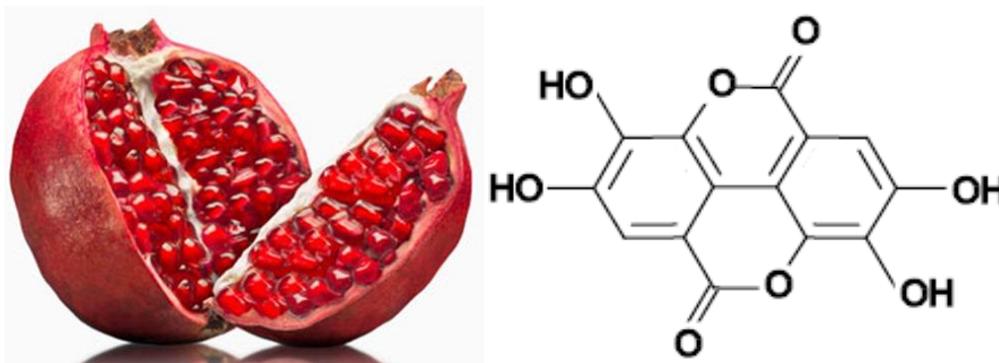


Figura 32. Fruto de la granada y la estructura química del ácido elágico. Fórmula química:



Los elagitaninos provenientes de la granada pueden unirse a moléculas de gelatina, formando así nanopartículas que se autoasocian. Estos compuestos bioactivos al ser encapsulados en nanopartículas podrían ser más biodisponibles y presentar mayor bioactividad. Sólo las punicalaginas son capaces de asociarse con gelatina, y que dicho autoensamblado es debido a interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno.

Además, luego de ser sometidas frente a células HL-60 de leucemia, las nanopartículas granada-gelatina demostraron ser más efectivas en la inducción de la muerte programada de las células cancerígenas, en comparación a las punicalaginas libres en solución. Este hecho sugiere el futuro uso de nanopartículas de granada como agente anticancerígeno.

Otras fuentes de elagitaninos/ácido elágico son varias nueces y frutas, en especial las frambuesas (Figura 33). Sus variedades oscuras en las alturas de Colombia y México son extremadamente ricas en elagitaninos.



Figura 33. Nueces y frambuesas con alto poder antioxidante.

El estudio realizado por el Laboratorio de Investigación, Departamento de Ciencias Biomédicas y Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Rhode Island, Kingston, Rhode Island Estados Unidos y el Departamento de Farmacognosia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Mississippi, Estados Unidos Publicado en la revista científica THIEME Julio de 2012 indicó que un punicanino de la flor de granada se determinó que es 30 veces más potente que el fármaco inhibidor clínico α -glucosidasa, acarbosa.

El fruto *Punica granatum* L., conocido comúnmente como granada, ha sido ampliamente estudiado, pero hay escasez de datos sobre los compuestos en sus flores. Curiosamente, las flores de granada se han utilizado para el tratamiento de la diabetes en los sistemas de

medicina tradicional. Sin embargo, hasta la fecha, los compuestos bioactivos responsables de estos efectos no han sido identificados. Aquí, la α -glucosidasa aislada mediante un bioensayo inhibitorio guiado de flores de la granada produjo nueve taninos hidrolizables, incluyendo dos nuevos llamados elagitaninos punicataninos A y B. Sus estructuras y configuraciones absolutas fueron determinadas por extensos análisis espectroscópicos (RMN incluyendo, HRMS, y ECD) y métodos químicos. Estos resultados sugieren que los elagitaninos son componentes bioactivos en las flores de granada responsables de su efecto hipoglucemiante.

4.18.14 Efecto antimutagénico de los compuestos bioactivos

La exposición de los humanos a los posibles compuestos alimenticios mutagénicos y carcinogénicos a través de la dieta es inevitable. Por otra parte, existe evidencia epidemiológica respecto a las propiedades antimutagénicas y anticancerígenas de los alimentos. La evaluación de las propiedades de prevención de cáncer de carcinógenos y compuestos de los alimentos se restringe en general a ensayos de genotoxicidad disponibles para la evaluación de los productos químicos artificiales.

Una dinámica *in vitro* de un modelo gastrointestinal, que simula las condiciones fisiológicas humanas en el tracto digestivo, fue utilizada para estudiar estos procesos y es una herramienta adecuada para la evaluación de la actividad antimutagénica de los compuestos alimenticios. En conclusión, la dinámica *in vitro* del modelo gastrointestinal, en combinación con ensayos de genotoxicidad *in vitro*, es una herramienta útil para la evaluación de las actividades mutagénicas y anti-mutagénica de los compuestos bioactivos

alimenticios y adecuados para los estudios. El uso de un modelo *in vitro* gastrointestinal contribuirá a la reducción adicional del número de estudios en animales de laboratorio.

En plantas medicinales se ha detectado el contenido de compuestos fenólicos, tal y como se muestra en el Cuadro 5.

Cuadro 5. Capacidad antioxidante y contenido de fenólicos totales en 32 hierbas selectas.

| Nombre científico | Familia | Parte de la hierba | Contenido fenólico total |
|-------------------------------|------------|--------------------|--------------------------|
| <i>Salvia officinalis</i> | Labiatae | Hierba | 8.25 ± 0.09 |
| <i>Origanum vulgare</i> | Labiatae | Hierba | 0.15 ± 0.01 |
| <i>Marrubium vulgare</i> | Labiatae | Hierba | 3.86 ± 0.05 |
| <i>Rosmarinus officinalis</i> | Labiatae | Hierba | 1.71 ± 0.02 |
| <i>Melisa officinalis</i> | labiatae | hierba | 13.2 ± 0.13 |
| <i>Artemisia vulgaris</i> | Compositae | Hierba | 3.83 ± 0.43 |
| <i>Inula helenium</i> | Compositae | Raíz | 3.65 ± 0.12 |
| <i>Silybum marianum</i> | compositae | semilla | 4.77 ± 0.09 |
| <i>Taraxacum officinale</i> | compositae | raiz | 12.6 ± 0.34 |

| | | | |
|-------------------------------------|-----------------|--------|------------------|
| <i>Tanacetum vulgare</i> | Compositae | hoja | 1.68 ± 0.02 |
| <i>Petroselinum sativum</i> | umbelliferae | raiz | 2.02 ± 0.09 |
| <i>Carum carvi</i> | umbelliferae | fruto | 0.07 ± 0.00 |
| <i>Levisticum officinale</i> | umbelliferae | hierba | 0.72 ± 0.02 |
| <i>Archangelica officinalis</i> | umbelliferae | hoja | 0.29 ± 0.01 |
| <i>Achillea millefolium</i> | Asteraceae | Hierba | 9.55 ± 0.11 |
| <i>Echinacea purpurea</i> | Asteraceae | hoja | 15.15 ± 0.13 |
| <i>Acorus calamus</i> | aracea | Rizoma | 12.45 ± 0.04 |
| <i>Humulus lupulus</i> | Cannabaceae | Cono | 7.14 ± 0.16 |
| <i>Herniara glebra</i> | Caryophyllaceae | Hierba | 0.0 ± 0.00 |
| <i>Glycyrrhiza glabra</i> | fabaceae | Hierba | 1.15 ± 0.03 |
| <i>Hypericum perforatum</i> | Hypericaceae | Hierba | 0.55 ± 0.01 |
| <i>Juglans regia</i> | Juglandaceae | Hoja | 0.24 ± 0.03 |
| <i>Thymus vulgaris</i> | Lamiaceae | Hierba | 0.58 ± 0.02 |

| | | | |
|----------------------------------|---------------|---------|-------------|
| <i>Cynamomum zeylanicum</i> | lauraceae | semilla | 0.13 ± 0.01 |
| <i>Trigonella foenum-graecum</i> | leguminosae | Semilla | 7.60 0.11 |
| <i>Mirística fragrans</i> | myristicaceae | Fruta | 8.95 0.45 |
| <i>Zizygium aromaticum</i> | myrtaceae | fruta | 8.96 0.34 |
| <i>Epilobium hirsutum</i> | onagraceae | Hierba | 4.03 0.12 |
| <i>Polygonum aviculare</i> | polygonaceae | Hierba | 11.2 0.23 |
| <i>Valeriana officinalis</i> | valerianaceae | Hierba | 11.1 0.13 |
| <i>Chelidonium majus</i> | papaveraceae | hierba | 2.09 0.02 |
| <i>Cúrcuma longa</i> | zingiberaceae | rizoma | 1.72 0.12 |

Todos los valores son las medias de tres repeticiones. El contenido fenólico total se expresa como mg de GAE/100 g de peso seco (dw).

Se ha comprobado que el consumo regular de alimentos funcionales puede ser una alternativa para contener el avance de enfermedades. El presente artículo enumera y describe algunas sustancias bioactivas presentes en determinados alimentos que se pueden

aprovechar para conquistar al consumidor y las ingestas recomendadas para lograr el efecto deseado.

El aumento de la expectativa de vida, junto con la creciente aparición de enfermedades crónicas, como obesidad, aterosclerosis, hipertensión, osteoporosis, diabetes y cáncer, están promoviendo una mayor preocupación, por parte de la población y de los órganos públicos de salud, con relación a la alimentación.

En su gran mayoría, los compuestos bioactivos están distribuidos entre frutas, legumbres, verduras, cereales, leche fermentada, entre otros. Se aprovechan en el consumo de los alimentos en forma natural o de manera aislada, cuando son ingeridos en otro producto enriquecido.

El principal factor que contribuye al rápido aumento de este mercado es la apreciación de que, por lo menos, cerca de un sexto de las causas de muerte está relacionado con la dieta, y que si se la mejora se puede aumentar la expectativa y la calidad de vida de la población. Sin embargo, a pesar de que el alimento funcional posee innumerables cualidades, por sí solo no consigue actuar como un remedio “milagroso”.

4.18.15 Recomendaciones de las sustancias bioactivas

Ante el panorama mundial, con relación a las innumerables enfermedades citadas anteriormente, es casi una seguridad que los alimentos funcionales van a ser cada vez más estudiados, consumidos, producidos y aceptados por todos. A continuación, se describen algunas sustancias bioactivas y las ingestas recomendadas:

4.18.16 Sustancias Bioactivas en el Ajo

Ajoeno: componente responsable de la acción antitrombótica (anticoagulante) del ajo y, posiblemente también, de la actividad antifúngica.

Compuestos de azufre: pueden tener efectos anticancerígenos, anticoagulantes, antifúngicos y antioxidantes.

Sulfato de alila: se cree que es capaz de inhibir el crecimiento de los tumores. Recomendación: consumo medio de 600 a 900mg/día (aproximadamente un diente de ajo). El ajo sólo protege la salud si se ingiere crudo, ya que con el calentamiento parte de los fitoquímicos se pierden.

4.18.17 Sustancias Bioactivas en la Avena

β-glucana: fibra soluble responsable de una parte de las ventajas del consumo de avena, ya que actúa en el retardo del vaciamiento gástrico, provocando una mayor saciedad. Además, está relacionada a un buen funcionamiento intestinal, a la disminución de la absorción de colesterol total y LDL-colesterol, junto con la manutención en niveles adecuados.

El consumo regular de avena puede estar relacionado con la disminución de la formación de placas de grasas, que causan enfermedades cardiovasculares.

Recomendación: el consumo recomendado de fibras totales (entre solubles e insolubles) es de 20 a 30 gr por día. Debe ser acompañado por la ingesta de líquidos.

4.18.18 Sustancias Bioactivas en la Cebolla

Kaempferol: puede ayudar a bloquear el desarrollo de compuestos que causan cáncer.

Fructooligosacáridos (FOS): impulsan el aumento de bacterias benéficas encontradas en el colon.

Luteína y zeaxantina: son pigmentos que trabajan juntos en la prevención de los daños celulares que pueden llevar a la pérdida de la visión y al cáncer.

Quercitina: encontrado principalmente en las cebollas moradas, este antioxidante es eficaz en la inhibición del crecimiento de las células del cáncer de piel y mama, además de ser útil en la prevención de enfermedades

4.18.19 Sustancia Bioactiva en el Té verde

Epigallocatequina-3-galato (EGCG): sustancia de la clase de los flavonoides denominada catequina. Es considerado el más potente compuesto encontrado en el té verde. Con capacidad de combatir el cáncer en todas las etapas, la EGCG tiene poder antioxidante para destruir los radicales libres.

Recomendación: de 3 a 5 tazas de té al día

4.18.20 Sustancias Bioactivas en la Soja

Ácido fítico: fitoquímico que puede neutralizar los radicales libres que causan el cáncer intestinal.

Beta-sitosterol: puede ayudar a reducir los niveles de colesterol y a aliviar los síntomas asociados al crecimiento de la próstata.

Genistéina y daizeina: son dos fitoestrógenos de la isoflavona que pueden prevenir osteoporosis, ECV y algunos tipos de cáncer de mama.

Inhibidores de proteasa: puede disminuir la producción de enzimas en las células cancerígenas y reducir el cáncer intestinal.

Lignanos: estos fitoestrógenos antioxidantes pueden prevenir las alteraciones perjudiciales en las células, que pueden llevar al cáncer de colon y de mama.

Saponinas: son compuestos vegetales que poseen propiedades anticancerígenas y cardioprotectoras.

Recomendación: el nivel diario recomendado de consumo de proteína de soja es de 25g/día, lo que equivale a 6 cucharadas soperas de leche de soja en polvo, o 180g de grano cocido o 190g de carne de soja preparada.

4.18.21 Sustancias Bioactivas en el Tomate

Ácido clorogénico: protegen el organismo contra el cáncer al inhibir toxinas ambientales, como la nitrosamina, presente en el humo del cigarrillo.

Ácido ferúlico y cafeico: son sustancias químicas anticancerígenas que pueden ayudar a mejorar la producción de enzimas que combaten el cáncer.

Betacaroteno: es un pigmento bioactivo que puede ayudar a prevenir el acné, algunos tipos de cáncer y la pérdida de la visión.

Licopeno: es abundante en los tomates. Este pigmento puede ser un antioxidante más potente que el betacaroteno. Previene el cáncer y las ECV, reduciendo el riesgo de infarto.

Recomendación: un tomate grande al día (bien maduro) o en forma de salsa.

4.18.22 Sustancias Bioactivas en la Uva

Ácido elálgico: protege los pulmones de las toxinas ambientales.

Antocianina: pigmento que puede impedir el crecimiento de las células tumorales.

Flavonoides: tienen la capacidad de evitar la coagulación de la sangre.

Pectina: fibra soluble que ayuda a disminuir el LDL-colesterol.

Quercitina: flavonoide que puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollo de cáncer. Puede reducir la coagulación en los vasos sanguíneos y aliviar algunos problemas respiratorios.

Resveratrol: este fitoquímico, encontrado en gran cantidad en la cáscara de la uva, ayuda a combatir el cáncer, a evitar derrames y a reducir el colesterol.

Vino tinto: El vino tinto está formado por determinados compuestos que tienen la capacidad de prevenir la oxidación del LDL-colesterol, cerca de 20-50 veces mayor que el vino blanco. Además, se ha demostrado que es una fuente significativa de resveratrol.

Recomendación: siempre que sea moderado, tomar una copa de vino al día es un buen hábito.

4.18.23 Compuestos bioactivos en leguminosas

Los granos de leguminosas han desempeñado un papel clave en las dietas tradicionales de los seres humanos en todo el mundo porque son una excelente fuente de proteínas, fibra dietética, almidón, micronutrientes y compuestos bioactivos con bajo nivel de grasa (Chang *et al.* 2000). Los principios bioactivos son químicamente divididos en un número grupo de compuestos químicos entre los cuales se encuentran los alcaloides, aceites esenciales volátiles, compuestos fenólicos y glicósidos, resinas, oleorresinas, esteroides, taninos y terpenoides (Ferreira *et al.* 2008), antioxidantes (Heimler *et al.*, 2005) y compuestos anticancerígenos (Hangen, Bennink, 2002;. Mishra et al, 2010).

La evaluación de la actividad antioxidante de los compuestos fenólicos en las semillas de leguminosas ha mostrado un reciente interés en los últimos años. Los compuestos fenólicos, tales como ácidos fenólicos, flavonoles, flavonas, isoflavonas, antocianinas y taninos condensados, se han identificado y caracterizado en alimentos verduras (Beninger y Hosfield, 2003; Madhujith *et al* 2004; Xu *et al* 2007a, b).

4.18.24 Estructura química de fitoesteroles y fitoestanoles

Los fitoesteroles y los fitoestanoles (formas reducidas de los fitoesteroles) son esteroides de origen vegetal y cuya estructura química es muy similar a la del colesterol. Sin embargo, los fitoesteroles difieren estructuralmente del colesterol (que posee 27 carbonos, C₂₇) por la presencia de sustituyentes de tipo metilo o etilo en la cadena lateral de la molécula. Los fitoesteroles son particularmente abundantes en el reino vegetal: están presentes en los

frutos, semillas, hojas y tallos de prácticamente todos los vegetales conocidos. Por este motivo, también están presentes normalmente en nuestra dieta. Se estima que la ingesta diaria de fitoesteroles, la que obviamente es muy variable ya que depende de los hábitos alimentarios de la población, se encuentra en un rango que va desde los 160 mg/día hasta los 500 mg/día.

Los fitoestanoles están en menor proporción que los fitoesteroles en el reino vegetal, pero pueden ser formados por la reducción química del doble enlace de la posición D-5 de la estructura cíclica. Industrialmente se preparan los respectivos derivados saturados del α -sitosterol (sitostanol), del campesterol (campestanol) y del stigmasterol (stigmastanol). Se ha propuesto que la diferencia estructural en la cadena lateral de los fitoesteroles y de los fitoestanoles con el colesterol es responsable de los particulares efectos hipocolesterolémicos atribuidos a ambos esteroides vegetales y también de la baja absorción a nivel del tracto intestinal que se ha observado para estos esteroides.

4.18.25 Efectos fisiológicos de fitoesteroles y fitoestanoles

La literatura científico-médica describe para los fitoesteroles y fitoestanoles una gran variedad de efectos fisiológicos. Se les atribuye propiedades antiinflamatorias, antitumorales, bactericidas y fungicidas. Sin embargo, el efecto mejor caracterizado y científicamente demostrado, es el efecto hipocolesterolémico, tanto a nivel del colesterol total como del colesterol-LDL. En 1950 se realizó la primera observación a que el consumo habitual de fitoesteroles como componentes de la dieta, ejerce un marcado efecto hipocolesterolémico. La evidencia experimental de este efecto es contundente y está avalada por abundante literatura científica en trabajos realizados con ratas y en humanos.

Trabajos recientes han demostrado que el consumo de margarinas enriquecidas con a-sitosterol, campesterol y stigmasterol o con el derivado hidrogenado sitostanol, administradas a individuos moderadamente hipercolesterolémicos (220-240 mg/dL colesterol), producen reducciones del colesterol circulante de un 10% en promedio y de un 8% en el colesterol-LDL, sin afectar el contenido de colesterol-HDL y el nivel de triglicéridos. El consumo promedio de fitoesteroles en estos estudios fue de 1,5-2,2 g/día y el de sitostanol de 2,0 g/día.

4.18.26 Mecanismo bioquímico del efecto hipocolesterolemico de los fitoesteroles y fitoestanoles

No está totalmente elucidado el mecanismo mediante el cual los fitoesteroles y los fitoestanoles dietarios ejercen efectos hipocolesterolémicos. Sin embargo, basado en sus propiedades fisicoquímicas, se ha postulado que estas sustancias actúan a tres niveles diferentes: a) inhiben la absorción a nivel intestinal del colesterol, tanto aquel de origen dietario como biliar, b) inhiben la reesterificación del colesterol, c) aumentan la actividad y la expresión del transportador tipo ABC, acelerando el eflujo de colesterol desde las células intestinales al lumen intestinal. Debido a que los fitoesteroles son mas lipofílicos que el propio colesterol, propiedad derivada de las características de mayor extensión y complejidad de la cadena lateral, los esteroles y los estanoles desplazarían competitivamente al colesterol desde la micela mixta formada por la acción de los fosfolípidos y de las sales biliares en el lumen intestinal. De esta forma, al tomar contacto la micela mixta con el ribete en cepillo formado por las microvellosidades de las células intestinales, los fitoesteroles ocuparían el lugar del colesterol. El colesterol no emulsionado (desplazado de la micela) no puede ser absorbido y es eliminado con las deposiciones.

Por su parte, los fitoesteroles y más particularmente los fitoestanoles presentan escasa absorción a nivel intestinal, por lo cual durante el proceso de transferencia de los ácidos grasos y monoglicéridos desde la micela a las células intestinales, y que produce el desensamblaje de la micela mixta, los esteroles y estanoles se liberarían acompañando al colesterol no absorbido, siendo finalmente excretados con las deposiciones. Este constituiría el primer nivel de acción de los esteroles. La absorción intestinal de los fitoesteroles es extremadamente baja (menos del 0,5%-1%) y la de los fitoestanoles menor aún. Sin embargo, cuando estos esteroles (y estanoles) son absorbidos, ejercerían una inhibición de la ACAT (segundo nivel de acción), con lo cual el colesterol no sería eficientemente reesterificado e incorporado a los quilomicrones, estimulado así el eflujo hacia el lumen intestinal del colesterol no esterificado. Los esteroles producirían una sobre-expresión de los genes que codifican las proteínas de la estructura del transportador ABC, acelerando así el eflujo de colesterol (tercer nivel de acción).

Los esteroles y estanoles que alcanzan la sangre, son esterificados a nivel plasmático y transportados al hígado mediante el mecanismo del transporte reverso del colesterol (26). Se estima que los fitoesteroles no producirían un efecto de competencia metabólica con el colesterol ya que los esteroles vegetales se encuentran en concentraciones plasmáticas muchísimo más pequeñas que el colesterol. Una observación importante se refiere al efecto beneficioso de los fitoesteroles en el control de la hiperplasia prostática benigna, acción que ha sido comunicada por varios autores. Este efecto también constituye una recomendación para el consumo de fitoesteroles a través de la dieta.

4.18.27 Toxicidad de los fitoesteroles y fitoestanoles

No se han reportado efectos tóxicos derivados del consumo de fitoesteroles y de fitoestanoles en animales y humanos. La administración crónica subcutánea de a-sitosterol es bien tolerada por las ratas y no evidencia lesiones visibles o microscópicas a nivel hepático y renal. Todos los indicadores bioquímicos e histológicos fueron normales en estos animales, concluyéndose que los esteroides se manifiestan como atóxicos en los ensayos desarrollados. La administración de altas dosis de fitoesteroides (sobre 20 g/día) produce ocasionalmente diarrea en humanos. Dosis subcutáneas superiores a 5 mg/kg, administradas a ratas diariamente producen una menor producción de semen y disminución del peso de los testículos. Sin embargo, este efecto desaparece al suspender la administración de los esteroides. Todos los efectos observados en humanos y en animales, sólo se producen con la administración de altas dosis de fitoesteroides, muy distantes de aquellas obtenidas a partir de la ingesta dietaria o de una suplementación de 500-1000 mg/día. Existe una rara enfermedad conocida como sitosterolemia que se caracteriza como un defecto genético por mutaciones de los transportadores ABCG5 y ABCG8 y que se identifica por la presencia de altas cantidades de fitoesteroides a nivel plasmático. La enfermedad se caracteriza por una menor excreción de colesterol en la bilis, lo que se traduce, además, en una hipercolesterolemia y un eventual riesgo de aterogénesis prematura.

4.18.28 Dieta y expresión génica

El particular efecto hipocolesterolémico observado para los fitoesteroides y sus derivados hidrogenados, ha motivado a diferentes empresas el desarrollo de productos enriquecidos

con estos esteroides vegetales. En 1995 una empresa finlandesa desarrolló una margarina liviana enriquecida con sitostanol y que fue un impacto primero en Finlandia y posteriormente en toda Europa. El sitostanol se obtiene a partir de la hidrogenación controlada de la oleo-resina obtenida de pulpa de pino. En este producto, el sitostanol está esterificado con ácidos grasos con el propósito de aumentar su liposolubilidad y de disminuir su absorción a nivel intestinal. Los diferentes estudios nutricionales realizados con la margarina adicionada de sitostanol han demostrado su eficacia para disminuir el colesterol sanguíneo en individuos levemente hipercolesterolémicos sin alterar el nivel de colesterol-HDL y de los triglicéridos. La empresa finlandesa ha licenciado sus estanoles a diferentes empresas europeas, lo cual ha permitido la aparición en el mercado de diferentes productos conteniendo fitoestanoles (yogurts, leches, jugos, entre otros). En Estados Unidos también se han realizado desarrollos similares y actualmente se comercializa una margarina del tipo liviana que contiene α -sitosterol, campesterol y stigmasterol, la que también ha demostrado su efecto hipocolesterolémico en protocolos clínicos controlados. Actualmente este producto se comercializa en algunos países Latinoamericanos. También se han desarrollado en Europa, Estados Unidos y en algunos países Latinoamericanos, bebidas, jugos, leches y yogurs adicionados de fitoesteroides o de fitoestanoles. Siempre en la línea de los nutraceuticos, es posible encontrar en Estados Unidos y algunos países europeos, cápsulas o comprimidos conteniendo fitosteroides con la indicación de su efecto hipocolesterolémico y de sus efectos benéficos en el tratamiento de la inflamación benigna de la próstata.

4.20 NUTRIGENÓMICA

Un gran número de genes del genoma humano codifican las proteínas que median y/o controlan los procesos nutricionales. Aunque parte de la información sobre los genes, su localización cromosómica, la estructura y función ha sido recopilada, estamos lejos de comprender la forma orquestada en que tiene lugar el metabolismo. Los adelantos tecnológicos recientes han permitido analizar simultáneamente una amplia serie de mRNA y/o proteínas expresadas en una muestra biológica o de definir la heterogeneidad genética en la respuesta individual del organismo a los nutrientes (Martí *et al.*, 2005).

El uso de las nuevas técnicas del análisis del genoma será crucial para el desarrollo de las ciencias de la alimentación y nutrición en las próximas décadas y su integración en la era de los genomas funcionales. La nutrigenómica pretende proporcionar un conocimiento molecular (genético) sobre los componentes de la dieta que contribuyen a la salud mediante la alteración de la expresión y/o estructuras según la constitución genética individual. Un concepto básico es que la progresión desde un fenotipo sano a un fenotipo de disfunción crónica puede explicarse por cambios en la expresión genética o por diferencias en las actividades de proteínas y enzimas, y que los componentes de la dieta directa o indirectamente regulan la expresión de la información genética. Algunos principios de la genómica nutricional son: 1) hay acciones de los componentes de la dieta sobre el genoma humano, que directa o indirectamente, pueden alterar la expresión o estructura de los genes; 2) en algunos individuos y bajo ciertas circunstancias, la dieta puede ser un factor de riesgo de una enfermedad; 3) algunos genes regulados por la dieta (y sus variantes comunes) pueden jugar un papel en el inicio, incidencia, progresión, y/o severidad de las enfermedades crónicas; 4) el grado en el cual la dieta influye sobre el binomio salud-

enfermedad puede depender de la constitución genética individual, y 5) cualquier intervención dietética basada en el conocimiento de las necesidades nutricionales, el estado nutricional, y el genotipo (p.e. la nutrición individualizada) será útil para prevenir, mitigar, o curar las enfermedades crónicas.

El término genómica nutricional o nutrigenómica procede de la biología vegetal, nace en referencia a la bioquímica o metabolismo vegetal. Más recientemente, este término se utiliza en el contexto de la biología humana, sobre todo en relación con la integración entre la genómica funcional, la nutrición y la salud. Otro término relacionado con el de nutrigenómica es el de nutrigenética. Por analogía con la farmacogenómica, la nutrigenómica hace referencia al análisis prospectivo de las diferencias entre los nutrientes con respecto a la regulación de la expresión de genes. Es una ciencia enraizada en la biología molecular, cuyas herramientas son la tecnología *microarray* y la ingeniería informática. Por otro lado, la nutrigenética engloba el análisis retrospectivo de las variantes genéticas de los individuos que condicionan la respuesta clínica a los nutrientes. La nutrigenética es una ciencia aplicada marcada por los paradigmas de la farmacología nutricional en relación con los polimorfismos y la experiencia clínica. Así como la farmacogenética busca mejorar el diseño de fármacos según la influencia de las variaciones genéticas sobre el metabolismo de los xenobióticos y sobre las dianas de fármacos en el paciente, la nutrigenética ofrece la posibilidad de personalizar la nutrición de acuerdo con la constitución genética de los consumidores, teniendo en cuenta el conocimiento de las variantes genéticas que afectan al metabolismo de los nutrientes y a las dianas de los nutrientes. Ambas ciencias se integran en la nutrición molecular y se hallan en los primeros

estadios de su desarrollo. Hay algunas investigaciones sobre nutrientes que parecen validar los razonamientos anteriormente expuestos. Así, suplementos dietéticos ricos en tirosina y bajos en fenilalanina o dietas libres de galactosa se emplean con éxito en el tratamiento de la fenilcetonuria tipo 1 y la galactosemia, respectivamente.

Sin embargo, no todos los genes que afectan a variables con relevancia clínica están implicados en la patogénesis de la enfermedad o son responsables del aspecto nutricional beneficioso. Por ejemplo, los polimorfismos de la apolipoproteína E parecen modificar los efectos beneficiosos de la vitamina E sobre la enfermedad de Alzheimer.

Los polimorfismos o SNPs para que sean importantes en nutrigenómica deben presentarse con elevada frecuencia en la población general, deben modificar o regular proteínas que ocupen posiciones relevantes en rutas metabólicas (pasos limitantes, etc.) además de poseer marcadores cercanos con efecto clínico. Todavía, se han identificado pocos SNPs que cumplan estos criterios. Por ejemplo, en el caso de las enzimas la presencia de SNPs puede aumentar la K_m para el sustrato o cofactores. La constante de Michaelis-Menten, K_m , es una medida de la afinidad de unión del ligando (sustrato o coenzima) con la enzima y se define como la concentración de un ligando requerida para ocupar la mitad de los lugares de unión. Así, en la región codificante de la enzima metileno tetrahidrofolato reductasa el cambio $677C > T$ supone el reemplazo de una valina por una alanina en la posición 2223. Esta mutación conlleva un aumento de la K_m para el sustrato, FAD y una reducción de la actividad enzimática, lo que puede suplirse con la administración de dietas ricas en folato.

Otro ejemplo es el polimorfismo -31 en la región promotora del gen de la IL1beta que favorece en los sujetos el desarrollo de un estado proinflamatorio.

4.20.1 DIETA Y EXPRESIÓN GÉNICA

Numerosos estudios epidemiológicos confirman la existencia de cierta asociación entre la dieta ingerida y la incidencia y severidad de las enfermedades crónicas, pero no resulta fácil distinguir cuales son las moléculas bioactivas de los alimentos que ejercen determinadas acciones beneficiosas. Como ejemplo de la complejidad de una comida “simple”, están los cientos de compuestos del aceite de oliva. La variedad y concentración de sus ácidos grasos, triacilglicéridos, esteroides, ésteres de esteroles, y tocoferoles garantiza una amplia diversidad de funciones, ya que estos componentes tienen destinos celulares diferentes.

Los componentes de la dieta pueden alterar la expresión genómica directa o indirectamente. A nivel celular, los nutrientes pueden: 1) actuar como ligandos para la activación de factores de transcripción que favorezcan la síntesis de receptores; 2) ser metabolizados por rutas metabólicas primarias o secundarias, alterando de ese modo las concentraciones de substratos o intermediarios; o 3) influir positiva o negativamente sobre las rutas de señalización. Los ácidos grasos, por ejemplo, son metabolizados mediante la ruta de la beta-oxidación para producir energía celular. La alteración del balance energético intracelular puede alterar indirectamente la expresión genética a través de cambios en la homeostasis de NAD celular. La reoxidación de NAD está asociada con la actividad de la cadena de transporte de electrones mitocondrial y es un cofactor para proteínas involucradas en la remodelación cromosómica.

Por otro lado, el proceso de remodelación cromosómica tiene consecuencias a corto y largo plazo para la regulación genética mediante reacciones como la acetilación de las histonas o la metilación del DNA que altera su acceso, y por tanto su regulación, en eucariotas.

Algunas moléculas de la dieta pueden ser ligandos para receptores nucleares. Muchos, pero no todos los genes involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos, están regulados por uno de los tres miembros de la familia de receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR, PPAR, PPAR). Un hallazgo sorprendente fue que los ácidos grasos, palmítico (16:0), oleico (18:1 n6), y araquidónico (20:4 n6) y los eicoesanoideos, 15-desoxi-12, 14 prostaglandina J2 y ácido 8-(S)hidroxieicosatraenoico, eran ligandos para los PPARs⁸. Es decir, estos receptores nucleares actúan como sensores para los ácidos grasos. Los sensores de lípidos a menudo heterodimerizan con un receptor X retinoide (RXR), cuyo ligando se deriva de otro agente químico de la dieta, el retinol (vitamina A).

La conversión metabólica de los diversos componentes de la dieta colabora como un mecanismo de control de la expresión génica. El nivel de hormonas esteroideas, que derivan en último término del colesterol, es regulado por unos 10 pasos intermedios de la ruta biosintética de esteroides. Las rutas catabólicas influyen también en las concentraciones intracelulares de intermediarios y productos finales. Así pues, la concentración de cualquier ligando dependerá de combinaciones específicas de alelos en genes que codifiquen proteínas de las rutas enzimáticas. El número de individuos

heterocigóticos puede variar de una subpoblación respecto de otra lo que constituye un principio básico en la nutrigenómica.

Los componentes de la dieta pueden también afectar directamente a las rutas de transducción de señales. El té verde contiene polifenoles, como el 11-epigallocatequin-3-galato (EGCG), el cual inhibe la fosforilación de la tirosina del receptor Her-2/neu y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), por lo que se inhibe la vía de señalización del fosfatidilinositol 3-kinasa (PI-3) Akt kinasa ruta NF-B6. La activación de la ruta NF-B está asociada con algunas formas de cáncer de mama. La fosforilación del receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) está también inhibida por EGCG y sus derivados.

Algunos cereales como el arroz contienen inositol hexafosfato, capaz de inhibir la transformación celular inducida por el factor de crecimiento celular por sus acciones sobre la PI-3 quinasa. El resveratrol, fenetil isotiocianato, genisteina, o los retinoides (vitamina A y sus metabolitos) también afectan a las rutas de señalización celular.

4.20.2 VARIANTES GENÉTICAS Y ENFERMEDAD

La progresión desde un fenotipo sano a un fenotipo con una enfermedad crónica debe producirse por cambios en la expresión o por diferentes actividades de proteína y enzimas.

Dado que los componentes de la dieta son regularmente ingeridos y participan directa e indirectamente en la regulación de la expresión génica, un grupo de genes regulados por la dieta pueden estar involucrados en el inicio, progresión y severidad de la enfermedad. El

ejemplo más claro de las interacciones entre genotipo y dieta en enfermedades crónicas es la diabetes tipo 2, una condición que frecuentemente ocurre en individuos obesos y sedentarios y en algunas minorías. Una vez diagnosticados de diabetes tipo 2, algunos individuos pueden controlar los síntomas incrementando la actividad física y reduciendo el consumo de calorías, p. e., la expresión de la información genómica se modifica por el cambio de las variables del estilo de vida (p.e., la dieta). Otros individuos son difíciles de tratar mediante intervenciones y requieren tratamientos con fármacos. Muchas enfermedades crónicas no muestran la plasticidad del fenotipo vista en algunos casos de diabetes tipo 2; es decir, los síntomas no son reversibles después de algún evento iniciador. La remodelación de la cromatina y los cambios en la metilación del DNA inducidos por dietas desequilibradas con posibles mecanismos que contribuyen a la irreversibilidad de los cambios en la expresión génica. Sin embargo, las interacciones del genotipo con la dieta contribuyen a la incidencia y severidad de la obesidad, aterosclerosis, muchos tipos de cánceres, asma y otras enfermedades crónicas.

Una aproximación al conocimiento de los mecanismos moleculares por los que la dieta altera la salud consiste en la identificación de genes regulados por la dieta y que causan o participan en el desarrollo de las enfermedades. Se trata de examinar la expresión de genes candidatos o grupos de genes que se modifican por la dieta, como hicieron de forma pionera Goodridge y cols. Muchos laboratorios caracterizan la expresión de genes candidatos en los diversos tejidos de animales de laboratorio sometidos a dietas variables y/o restricción calórica. Las tecnologías del DNA y de los oligoarreglos han extendido esta aproximación a múltiples genes cuyos productos participan en las rutas metabólicas.

Los cambios en la expresión de genes están por tanto asociados con fenotipos y pueden ser explicados por variaciones genéticas en receptores nucleares, elementos *cis*-activos en promotores, o diferencias en el metabolismo que producen alteraciones en las concentraciones de ligandos transcripcionales. Así, López y cols. (2004) compararon el patrón de expresión de genes en el tejido adiposo de animales sometidos a una dieta estándar o rica en grasa mediante microarreglos y muestras diferenciales.

El estudio de la regulación de genes únicos o múltiples por la dieta requiere: 1) determinar las causas del cambio de expresión de cada gen; ¿cuál es o cuáles son los subgrupos de genes responsables de un fenotipo concreto? y 2) ¿es el patrón de expresión de genes único para ese genotipo? Las investigaciones sugieren que los sujetos tienen patrones de expresión de genes únicos en función de la dieta y del genotipo. Las diferencias individuales —cualitativas y cuantitativas— complican los intentos de encontrar patrones en la expresión de genes modificados por la dieta. Además, conocer la dieta de los sujetos es difícil, ya que ha de ser recordada y con frecuencia el recuerdo puede ser impreciso. Por otro lado, es poco factible poder controlar la dieta en estudios poblacionales de gran tamaño, por lo que la identificación de las interacciones entre la dieta y la expresión de genes es todo un reto. Una estrategia consiste en separar los factores de confusión en el análisis de los cambios inducidos por la dieta sobre los patrones de expresión génica en animales de laboratorio o humanos.

También la presencia de una enfermedad puede considerarse una influencia ambiental que afecta al patrón de expresión de genes. Por ejemplo, la presencia de obesidad enmascara un *loci* adicional de diabetes tipo 2 en ratones C57BL/6 y BTBR12. En concreto, la expresión del fenotipo de dos *loci* en interacción que modifican los niveles de glucosa e insulina de los ratones obesos.

Así pues, se podrían predecir los cambios en la expresión génica debidos a la presencia o ausencia de enfermedad y los causados por diferencias en la dieta. A partir de los estudios en animales de laboratorio se han identificado genes regulados de forma diferente según el tipo de dieta entre dos o más genotipos. Los genotipos de ratones son seleccionados basándose en su susceptibilidad a enfermedades causadas por la dieta.

El criterio para identificar un gen candidato de enfermedad es: 1) los genes deben ser diferencialmente regulados por la dieta y/o 2) por el genotipo y 3) deben estar localizados en regiones cromosómicas [p.e., regiones del DNA (QTL)] asociadas a la enfermedad.

4.20.3 LAS ESTRATEGIAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE GENES QUE CAUSAN ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

Las estrategias para la identificación de genes que causan enfermedades crónicas en humanos han avanzado tras la identificación de genes que causan enfermedades monogénicas. A la dificultad en la identificación de genes causantes de enfermedades crónicas se debe a diversos factores como el tamaño muestral (pequeño número de sujetos),

en la selección del grupo control o en la estratificación de la población, datos sobreinterpretados, entre otros. No obstante, se está tratando de eliminar tales errores.

Por otro lado, en la complejidad de la interacción gen-ambiente intervienen múltiples factores: interacciones epigenéticas entre genes, interacciones dieta-genes, y la “historia ambiental”; los períodos largos de exposición a cambios en la dieta pueden alterar la expresión de la información genética. La alimentación materna durante el embarazo ha estado ligada a las alteraciones de los fenotipos en animales de laboratorio y de granja.

Así, la exposición de la madre a los diferentes nutrientes influye sobre la salud de la descendencia ya que los componentes de la dieta y xenobióticos pueden actuar sobre el genoma y alterar la expresión de los genes.

Todos los humanos son idénticos en un 99,9% en lo que se refiere a la secuencia genética, sin embargo variaciones del 0,1% en la secuencia, ocasionan las diferencias en los fenotipos (pelo y color de piel, altura, peso, etc.) y una susceptibilidad individual para la enfermedad o para la salud. Las alteraciones en el fenotipo son resultado de diferencias en la expresión genética o de procesos moleculares alterados. Un ejemplo sorprendente y simple de cómo puede alterarse la expresión génica es un polimorfismo (SNPs) que modifica la tolerancia a la lactosa de la dieta (leche). Los mamíferos adultos pueden ser intolerantes a la lactosa.

4.20.4 LA OBESIDAD

La obesidad según la OMS (Organización Mundial de la Salud) es la epidemia del siglo XXI y se considera un grave problema de salud pública. Es una enfermedad compleja en la que influyen no solamente los estilos de vida, sino también factores neuroendocrinos, genéticos y epigenéticos (provenientes del ambiente).

Las personas con sobrepeso y/u obesidad tienen un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, hígado graso, accidentes cerebrovasculares, osteoartritis y ciertos tipos de cáncer entre otras morbilidades asociadas.

Durante los últimos años diversos estudios consideran la obesidad como una patología inflamatoria crónica de bajo grado donde se ha observado un cambio en el patrón secretor del tejido adiposo blanco produciéndose un aumento de las adipocinas proinflamatorias (TNF- α , leptina, IL-6, proteína C-Reactiva) en detrimento de las adipocinas antiinflamatorias (adiponectina, SFRP5).

Por otro lado, también se ha observado un aumento del estrés oxidativo y de lipólisis en situaciones de obesidad. Sin embargo y a pesar de las numerosas investigaciones los mecanismos exactos que relacionan la inflamación con la obesidad no están definidos claramente.

En este contexto, recientes estudios han propuesto que el estrés oxidativo podría ser el nexo de unión entre la obesidad y sus comorbilidades asociadas. Por todo ello, numerosos estudios han sugerido una terapia interesante con antioxidantes o compuestos bioactivos para reducir el estrés oxidativo en la obesidad.

Muchos de estos compuestos están dentro de la dieta habitual o podrían ser usados en un futuro como suplementos o en la alimentación funcional. En este sentido, se ha observado como los ácidos grasos n-3 (EPA-DHA) o sus mediadores lipídicos (resolvinas, protectinas, maresinas) son capaces de regular la secreción de adipocinas, inhibir la lipólisis, disminuyendo el estado inflamatorio y se han observado propiedades antiobesidad.

Varios estudios en los últimos años han mostrado la capacidad del ácido lipoico, resveratrol, vitamina C, té verde para reducir el peso corporal, menor ingesta y aprovechamiento de los nutrientes, menor tamaño del tejido adiposo, acompañándose de una mejora en la sensibilidad y acción de la insulina e incremento de la captación y transporte de glucosa, así como una regulación del patrón secretor de adipocinas disminuyendo las proinflamatorias y aumentando las antiinflamatorias.

Sin embargo, a pesar de que se conocen muchos efectos de estos compuestos bioactivos y de otros como los polifenoles, extractos de distintas plantas, ácidos clorogénicos del café, extractos de coco o mango, no se sabe muy bien acerca de los mecanismos implicados en estas acciones, dosis reales y en algunos casos sí podrían soportar el procesado alimentario para convertirse en un alimento funcional y tengan las mismas propiedades antiobesidad observadas en modelos celulares o animales.

En este sentido, las futuras terapias antiobesidad pueden ir enfocadas a la activación de la termogénesis mediante la activación del tejido adiposo pardo marrón o la facilitación del conocido como proceso “browning” que consiste en que los adipocitos del tejido adiposo blanco tengan una fisiología y funciones parecidas a los adipocitos del tejido adiposo marrón.

Los estudios realizados en modelos animales han permitido identificar algunos genes relacionados con la obesidad basada en el genotipo de animales genéticamente obesos. Alternativamente, se han realizado estudios de barrido del genoma completo o de marcadores que flanquean genes candidatos, donde se han identificado regiones cromosómicas que contienen genes relacionados con la obesidad.

Hay casos de obesidad monogénica en los que una mutación en un único gen puede ser responsable de la obesidad del sujeto, como sucede con los genes de la leptina y de su receptor, la proopiomelanocortina (POMC) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R).

Las mutaciones en el gen de la MC4R se presentan en un 2-4% de los casos de obesidad humana severa. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la etiología de la obesidad es de origen poligénico o multifactorial. La herencia genética a través de genes específicos puede influir en la regulación del apetito (leptina, grelina, receptores de melanocortina, de NPY), la termogénesis y el metabolismo energético (ADRB2, ADRB3, UCP's), así como en diferentes procesos incluyendo la adipogénesis (PPAR, RXR, adiponectina...). Hay variantes genéticas que parecen interactuar con la dieta de los sujetos.

Así, los individuos portadores de la mutación Gln27Glu del gen ADRB2 o del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2 que presentan además una ingesta elevada de carbohidratos poseen mayor riesgo relativo de obesidad.

4.20.5 NUTRICIÓN INDIVIDUAL SEGÚN EL GENOTIPO

Una intervención dietética basada en un conocimiento de los requerimientos nutricionales, y en el genotipo (p. e., “una nutrición individualizada”) es la óptima para prevenir, mitigar, o curar las enfermedades crónicas. Esta afirmación es obvia para las deficiencias nutricionales tales como el escorbuto, el beriberi o el daño potencial de la fenilalanina de la dieta en la fenilcetonuria. Menos evidentes son los tratamientos para aproximadamente 50 enfermedades genéticas en humanos causadas por variantes de enzimas. Al menos un tercio cursan con un aumento de la K_m para una coenzima, lo que resulta en una menor tasa de reacción. Ames y cols., propusieron la “hipótesis de la K_m ”, para describir los efectos de los polimorfismos en la actividad enzimática.

Las concentraciones intracelulares de coenzimas deben incrementarse a través de dosis altas de las correspondientes vitaminas, que restaurarán parcialmente la actividad enzimática y mejorarán el fenotipo. Modificar las concentraciones de sustrato debe ser también una aproximación general para evitar un descenso en la unión de la coenzima o menores actividades enzimáticas causadas por el SNP. Ames y cols. han establecido una página web titulada “ k_m Mutants” (<http://www.kmmutants.org/>), que resume la información nutricional para un gran número de enzimas que requieren coenzimas.

La intervención dietética directa para la prevención o el tratamiento de alguna enfermedad crónica es inherentemente más difícil, ya que múltiples genes interactúan entre sí y con las variables ambientales contribuyendo a la etiología de la enfermedad. Identificar los genes

que contribuyen mayoritariamente al inicio o progresión de las enfermedades crónicas y entender su regulación a través de los componentes de la dieta es un paso necesario. Un número de estudios de asociación de la dieta con genes candidatos de enfermedades parece mostrar la idoneidad de este acercamiento con respecto a diversas enfermedades.

4.20.6 HIPERTENSIÓN

La cantidad de angiotensina circulante (ANG) está asociada con incrementos en la presión sanguínea. Un microsatélite del tipo SNP (single nucleotide polymorphism, polimorfismo de nucleótido simple), llamado AA, en la posición del nucleótido —6 del gen de la AGN está relacionado con el nivel de AGN circulantes. Un gran porcentaje (~60%) de los americanos africanos tienen la variante AA, y el resto son heterocigóticos (AG) para esta posición.

Los individuos con el genotipo AA que siguen en su ingesta las pautas del programa “Aproximaciones Dietéticas para Detener la Hipertensión” (DASH) muestran una reducción de la presión sanguínea, pero la misma dieta fue menos efectiva en la reducción de la presión sanguínea en individuos con el genotipo GG.

Nutrigenética

La Nutrigenética es una ciencia que se ha desarrollado intensamente durante los últimos años, tras el descubrimiento del Genoma Humano en el año 2001. El objetivo final de la

Nutrigenética es aportar pautas nutricionales personalizadas a cada persona, en función de su ADN personal.

Según la Nutrigenética, los nutrientes que a una persona le van bien para mejorar su salud cardiovascular o controlar su peso corporal, en otra persona con diferente ADN no funcionan o su efecto beneficioso es menor.

Todas las personas somos diferentes, y nos diferenciamos en nuestro ADN. Esas diferencias en nuestro ADN es lo que nos hace únicos y que respondamos de forma diferente ante los mismos nutrientes.

De forma sencilla y escueta, la Nutrigenética consiste en preguntar a nuestros genes cuál es la mejor dieta que podemos llevar a cabo para cuidar nuestra salud. Por ejemplo, los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) son unos ácidos grasos esenciales, que se encuentran principalmente en el pescado azul y algunos frutos secos. La Nutrigenética nos muestra que el efecto de los AGP sobre el peso corporal es diferente en cada persona, dependiendo del ADN.

De esta forma, en unas personas los AGP ayudan a controlar el peso corporal, mientras que en otras, los AGP incrementan el peso corporal. Es decir, lo que a una persona le va bien para perder peso, en otra no sólo no funciona, sino que le podría perjudicar.

Aunque es una ciencia relativamente nueva, son ya varias las relaciones que han sido descritas en diferentes estudios epidemiológicos realizados en miles de personas. De dichos estudios se extraen aplicaciones prácticas que pueden ser útiles para las personas que deseen personalizar su dieta en función de su ADN y obtener resultados más efectivos (Figura 34, 35 y 36).

El informe de los resultados del perfil nutrigenético consta de tres partes:

- 1) **Genotipo.** En la cual se indican los resultados obtenidos en el análisis de cada polimorfismo.

- 2) **Interpretación Clínica.** De los tres grupos de polimorfismos que se analizan: metabolismo, detoxificación e inflamación.

- 3) **Interpretación Científica.** En la cual se detalla, polimorfismo por polimorfismo, las principales actuaciones preventivas, dietéticas y otros factores de estilo de vida.

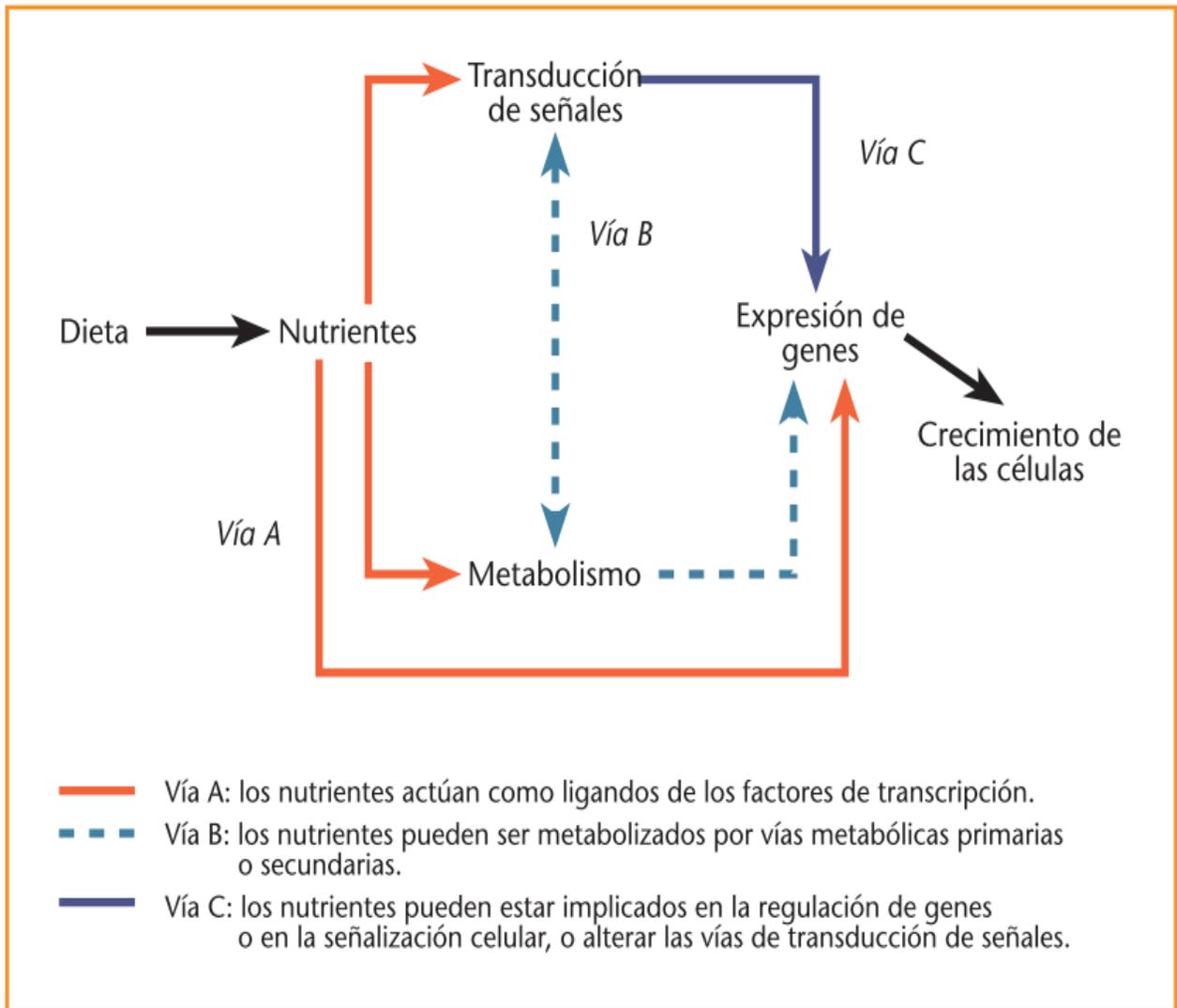


Figura 34. Destino y papel de los nutrientes en las células.

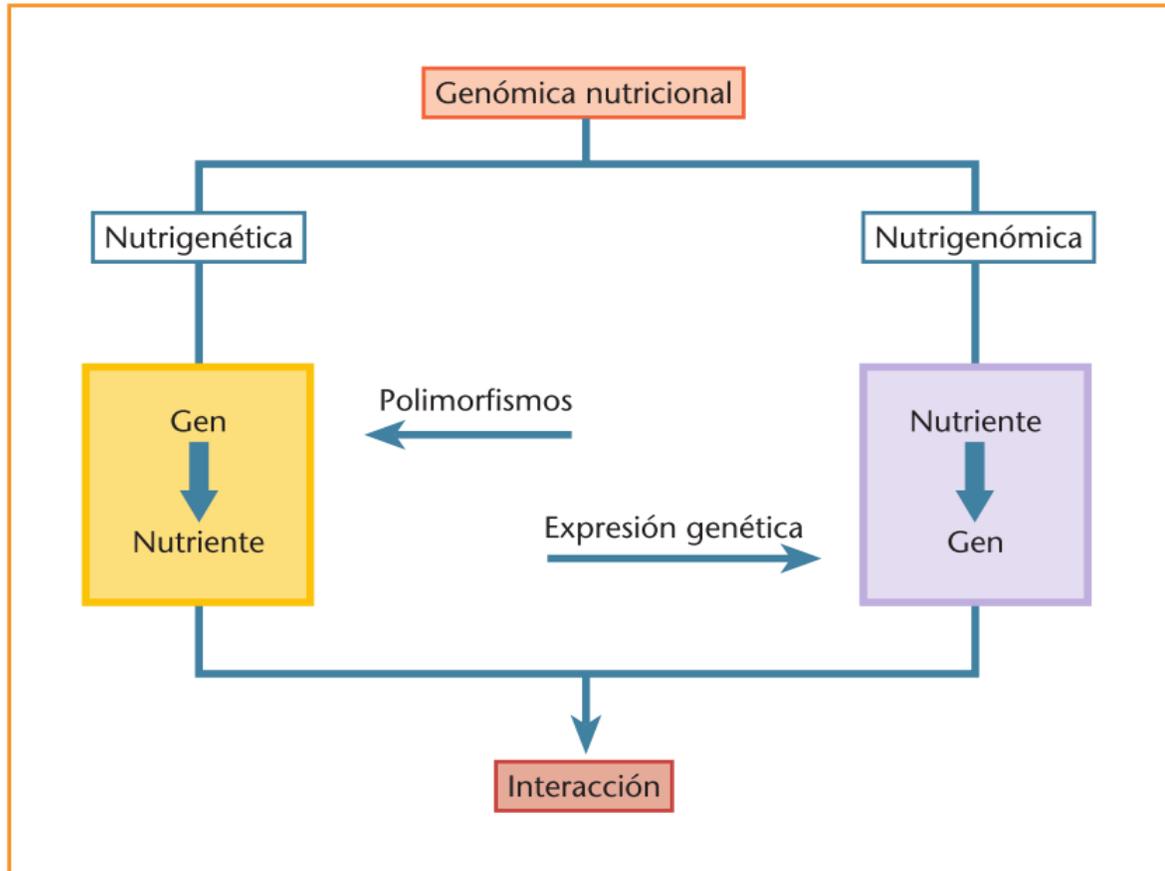


Figura 35. Genómica nutricional e interacción gen-nutriente.

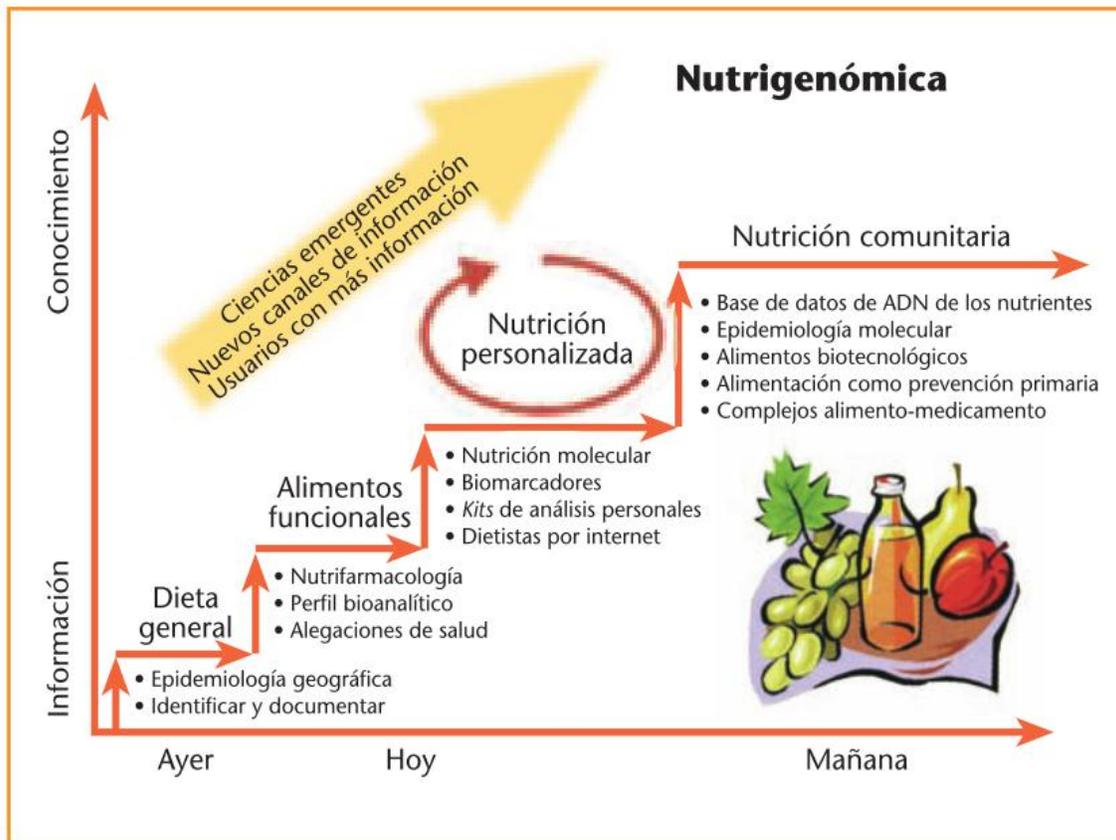


Figura 36. Evolución de las ciencias nutricionales.

En el cuadro 6 se muestran los métodos de análisis de las ciencias ómicas.

Cuadro 6. Descripción de las ciencias “ómicas” que han generado un cambio cuantitativo apreciable en el análisis de la genómica nutricional.

| Nivel de análisis | Definición | Método de análisis |
|--------------------------|--|--|
| Genoma | Conjunto completo de genes de un organismo o de sus organelos. | Secuenciación sistemática del ADN |
| Transcriptoma | Conjunto completo de moléculas de ARN mensajero presente en una célula, tejido u órgano. | Hibridización SAGE (análisis seriado de la expresión de genes) Microplataformas de ADN |
| Proteoma | Total de moléculas proteicas presentes en una célula, tejido u órgano. | Electroforesis bidimensional Microplataformas de péptidos |
| Metaboloma | Conjunto completo de metabolitos (intermediarios de bajo peso molecular) en una | Espectroscopia con luz infrarroja Espectroscopia de masa Espectroscopia con resonancia |

célula, tejido u órgano.

magnética

4.20.7 Nutrigenómica y comportamiento alimentario

Los mecanismos moleculares de las diferentes manifestaciones del comportamiento alimentario que se reportan son muy escasos. La mayoría de estos mecanismos se describen en la regulación del sistema nervioso central a nivel del hipotálamo (Johansen et al, 2007), teniendo en cuenta la influencia de los neurotransmisores o neuromoduladores que se relacionan genéticamente (Klump, Miller, Keel, McGue, & Lacono, 2001; Strober, Freeman, Lampert, Diamond, & Kaye, 2000).

En 2006, Bulik y colegas reportaron la asociación de la influencia genética con el peso corporal, e identificaron los genes y las moléculas que participan en la homeostasis energética, el control del peso, el apetito y la saciedad (Bulik et al., 2006).

El sistema que controla el consumo de alimentos regula las señales implicadas en la ingesta y en la homeostasia energética. La región que controla las señales en el consumo de los alimentos es el hipotálamo. La leptina, la insulina y la ghrelina modulan la actividad hipotalámica; la insulina y la leptina se liberan en respuesta a la ingesta de alimento, y actúan a nivel central inhibiendo la ingesta y activando el gasto energético; por otra parte,

la ghrelina induce la ingesta cuando los niveles de esta hormona aumentan en ayuno (Morton, Cummings, Baskin, Barsh, & Schwartz, 2000). El consumo de alimentos aumenta también la actividad de dopamina, la cual es un sistema de recompensa y satisfacción que está relacionado con las alteraciones en la alimentación (Comings & Blum, 2000; Volkow & Wise, 2005).

Por tanto, las concentraciones disminuidas de dopamina en el cerebro predicen la sobrealimentación (Liu, Li, Yang, & Wang, 2008). Los estudios moleculares relacionados con la fisiología del sistema nervioso central y los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) se han realizado en pacientes con anorexia (AN), bulimia nerviosa (BN), y se han centrado en la relación de los genes que influyen en la alimentación, el apetito y el estado de ánimo (Van Furth, & Sullivan, 2007). En 2005 se estableció la asociación de múltiples polimorfismos del gen receptor 2 de la dopamina con la AN (Bergen et al., 2005). En 2007 se propuso el polimorfismo Taq1a como un marcador genético-psicológico en aquellas personas con alto riesgo de desarrollar un comportamiento patológico en el comer (Nisoli, et al., 2007). En 2007 también se reportó la asociación de ciertos polimorfismos en el gen receptor 4 de la dopamina con la AN (Bachner-Melman et al., 2007).

Otro gen importante en el crecimiento y mantenimiento de diversos sistemas neuronales, además de servir como neurotransmisor y participar en los mecanismos de plasticidad como el aprendizaje y la memoria, es el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF (Kuipers & Bramham, 2006), pues se demostró asociación de algunos polimorfismos de este gen con AN, BN y TPA (Koizumi et al., 2004; Mercader et al., 2007. Ribasés et al., 2005). En 2008 se publicó un estudio en el que se reporta que el alelo 7R del receptor 4 de

la dopamina contribuye al aumento de peso en mujeres con BN, y se observó que el gen BDNF interactúa con el gen del receptor 4 de la dopamina, para así influir en la regulación del peso (Kaplan, Levitan, Yilmaz, Davis, Tharmalingam, & Kennedy, 2008).

Aunque hay indicios de algunas interacciones moleculares que facilitan algunas conductas alimentarias, la mayoría de estudios realizados a nivel molecular se ha realizado en los trastornos como son la AN y la BN, en las que se han reportado polimorfismos asociados en la regulación del comportamiento alimentario o las vías metabólicas, como los polimorfismos en la serotonina, ghrelina, catecol-metil-transferasa, neuropéptido Y y en las adipokinas (Sulek, Lacinová, Dolinková, & Haluzik, 2007).

En resumen, las alteraciones moleculares que llevan a las distintas expresiones de los TCA se encuentran fundamentalmente en el sistema nervioso central y en la regulación de la secreción hormonal en los diferentes tejidos. Además, se realizan a nivel de la transcripción de los genes implicados que permiten la disponibilidad de cada hormona en el tejido diana y que determinan las alteraciones de la conducta alimentaria, como son los patrones adictivos, la tendencia a la depresión, las conductas obsesivas, el hambre y la saciedad, etc.

Debido a lo anterior, la expresión fenotípica de la conducta alimentaria es compleja por la variabilidad genética, cuyo comportamiento se define por la interacción de la condición genética (características innatas) con la experiencia ambiental y el aprendizaje (características adquiridas), los cuales estructuran la conducta alimentaria. Además, el

comportamiento también se determina por características y parámetros personales, como son la capacidad adaptativa, la satisfacción de necesidades, la obtención de placer y los procesos cognitivos, etc. En general, las preferencias alimentarias están dadas por las características genéticas básicas en cuanto a la percepción gustativa. Las primeras percepciones en relación con las preferencias están asociadas con el sabor dulce, el amargo, el ácido y el salado (Cowart, 1981), pues existe una importante preferencia por el sabor dulce y salado, así como un rechazo a lo amargo y a lo ácido.

Las anteriores preferencias son condicionantes para la aceptación de alimentos con sabor, que al combinarse con la textura del propio alimento origina uno nuevo en el que se define una determinada aceptación o aversión alimentaria.

Por lo tanto, una de las explicaciones radica en que los problemas en la conducta alimentaria se basan en la capacidad de aprendizaje y en la presión social, además de las circunstancias que determinan las nuevas aceptaciones alimentarias guiadas por el entorno, la imitación, exposición de alimentos y, sobre todo, por las indicaciones de padres y educadores (Harper & Sanders, 1975). La conducta del apetito se origina cuando se percibe un estímulo del alimento (olor, sabor, textura, aroma y presentación) y se produce un aumento en los niveles de dopamina. Cuando se percibe el alimento como estímulo, se origina instantáneamente la liberación de insulina, la cual disminuye los niveles de glucosa circulantes, proporcionando el estímulo de saciedad por medio de la activación del mecanismo opiáceo en el cerebro, el cual libera las encefalinas responsables para producir

esta sensación (Jarabo & Fernández, 2001). De lo anterior se deduce que la adicción alimentaria presenta la misma base neurobiológica que la adicción a las drogas.

También existen estudios genéticos de asociación con el gen que codifica la producción de receptores dopaminérgicos. Un grupo de investigadores (Blum et al., 1990) observó la correlación que existe entre la adicción y la presencia del alelo A1 del gen de la dopamina, por lo que una buena parte de la vulnerabilidad a la adicción está ligada a la codificación genética del individuo para estos receptores.

Además, es relevante la participación del ambiente en la selección y preferencia de la ingesta de ciertos alimentos, a la vez que se evitan o se rechazan otros. Estos mecanismos de asociación e interacción ambiental, así como las condiciones personales y psicológicas que configuran la personalidad también desempeñan un papel muy importante en la expresión de la adicción alimentaria. Los alimentos que originan estos mecanismos son los dulces, en especial el chocolate, porque es uno de los alimentos con mayor efecto adictivo, aunque la presión social y el gusto por el sabor amargo como el café o por lo ácido como el alcohol, o por lo picante y abrasivo como la pimienta, pueden adquirir el rango de adictivos cuando el aprendizaje y el condicionamiento ha llevado a ellos. Además, el sustrato neurobiológico no establece diferencias entre el adicto al chocolate, al café, al alcohol o a la pimienta. (Jarabo, Fernández et al., 2001).

Los TCA relacionados con la preferencia por los dulces se han asociado al síndrome premenstrual y este es un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad (Wurtman, 1983).

Por otro lado, la sensibilidad a los compuestos de sabor amargo es un rasgo genético que ha sido reconocido últimamente; la variabilidad genética para la percepción de este sabor se corrobora por las diferencias individuales en las preferencias alimentarias y en factores como la edad, la etnia y el sexo, que modifican la respuesta a los compuestos de sabor amargo, como son la feniltiocarbamida (PTC) y su derivado 6-n-propiltiouracilo (PROP).

Existe un gen que codifica al receptor para el sabor amargo TAS2R; el polimorfismo genético que se ha asociado con la percepción de estos dos compuestos (PTC y PROP) es el TAS2R38. Este polimorfismo se ha encontrado en niños muy sensibles al sabor amargo, quienes rechazan los alimentos que para otros no son amargos; sin embargo, en adultos mayores no es tan fuerte esta asociación, debido a que con la edad se disminuye la percepción de este sabor (El-Sohemy et al., 2007).

Otro punto importante en la conducta adictiva se relaciona con los aspectos psicopatológicos en los que la persona que presenta ansiedad hiperfágica obtiene una obesidad psicósomática característica de la ingestión desmesurada de productos lácteos y cereales. Lo mismo se reporta en los casos de BN, en los cuales se presenta una adicción selectiva a los hidratos de carbono de rápida metabolización y de liberación de glucosa, como el azúcar, las galletas, los panes etc. (Jarabo et al., 2001). En relación con lo anterior, también se encuentran adicciones específicas como por ejemplo, la adicción por los alimentos salados, común en la anemia microcítica, causada por la deficiencia de hierro (Crosby, 1976).

Otro ejemplo es la adicción a la zanahoria (Kaplan, 1984), muy similar a la del tabaco, que en caso de abstinencia se manifiestan con irritabilidad, nerviosismo, ansiedad e insomnio (Cerny & Cerny, 1992). La ingestión exacerbada de jitomate se ha asociado con la anemia ferropénica (Marinella, 1999), y la de chocolate, con la deficiencia de magnesio (Rodin, Mancuso, Granger, & Nelbach, 1991). La predisposición genética en los TCA usualmente se presenta en familias, aunque no se puede generalizar que todos los casos tengan esta predisposición debido a que existen otros factores que se relacionan con la conducta alimentaria, como se mencionó anteriormente.

En una familia se puede encontrar una transmisión negativa de un modelo estético delgado y una preocupación excesiva por la apariencia física, la cual es originada por la convivencia. Además de las influencias familiares, estudios en gemelos han descrito una importante influencia genética relacionada con la conducta, como son las preferencias alimentarias y el IMC o índice de masa corporal (Breen, Plomin, & Wardle, 2006; Carnell, Haworth, Semmler, & Wardle, 2007; Park, Yim, & Cho, 2004; Tholin, Rasmussen, Tynelius, & Karlsson, 2005).

Parece existir una base genética común no solo para el TCA como enfermedad, sino de manera especial para AN, los rasgos obsesivos y de perfeccionamiento. La importancia de los factores genéticos en la susceptibilidad a padecer AN puede evaluarse indirectamente a través de estudios de gemelos y de asociación. Por lo tanto, cualquier tipo de TCA,

combinado con depresión y trastorno obsesivo-compulsivo en parientes, está también asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar AN.

Un polimorfismo del tipo SNP del gen BDNF se ha asociado con presentar susceptibilidad para los TCA en general, y con AN en particular (Losada-Lizcano, 2005). En el servicio de salud mental del servicio de psiquiatría infantil y juvenil del Hospital Clínico de Barcelona, se enfatiza que en psiquiatría, cuando se habla de «heredabilidad de un trastorno del comportamiento» no se dice que el trastorno esté determinado genéticamente, sino que lo que se determina genéticamente es la susceptibilidad al trastorno, es decir, la vulnerabilidad.

En los estudios de genética familiar se sitúa la heredabilidad de la vulnerabilidad entre el 50 y el 70 por ciento, lo que significa que entre estos porcentajes la vulnerabilidad se debe a factores de riesgo adquiridos (ambientales). Por lo anterior, la vulnerabilidad genética a padecer TCA es muy elevada y la heredabilidad resulta del efecto acumulativo de múltiples genes individuales (efecto aditivo), cada uno de efecto pequeño; además, la heredabilidad varía según la población y de acuerdo con el tiempo. Esto significa, simplemente, que los genes desempeñan un papel en determinar el grado en el cual es vulnerable frente a un rasgo o enfermedad (Toro-Trallero, 1988).

Debido a lo anterior y a las relaciones existentes entre los factores genes-medioambiente en los TCA, existe un interés cada vez más creciente por definir cómo los genes interactúan con elementos de la dieta humana, modificando el metabolismo celular y generando

cambios nutrigenómicos en los perfiles metabólicos que puedan estar asociados con la susceptibilidad y el riesgo a desarrollar enfermedades comunes en las sociedades (Mathew, 2001). De ahí la importancia, en la actualidad, de estudiar la influencia de los nutrientes sobre la expresión de los genes (nutrigenómica) y de conocer la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes (nutrigenética). Estas dos nuevas ciencias podrían ayudar a dilucidar en un futuro la interacción de los genes-nutrientes- ambiente en los TCA.

4.20.8 La relación psicológica del hombre y su alimento.

La relación que existe entre “el hombre y su alimento, es de las primeras relaciones y funda lo humano, se da a nivel de sensaciones, inicia cuando el recién nacido no tiene la capacidad de verbalizar su sentir, el recién nacido al alimentarse obtiene más que nutrientes, obtiene las sensaciones de ser amado, seguridad y protección, incluso dentro del vientre materno ya existe la relación entre el producto y el alimento, a este respecto los programadores psiconeurolinguistas reconocen el plexo solar como el lugar de las emociones, es decir coinciden topográficamente el lugar de las emociones y el lugar de los alimentos dentro del vientre materno, ambos regulados por el sistema nervioso autónomo.

Es la madre quien inicia al bebé en la relación básica con el mundo (de las personas, de los objetos y de los alimentos), asocia el alimento a emociones que más tarde en el mundo adulto serán necesidades emocionales apareadas al alimento. Cuando la madre amamanta a

su bebé los fenómenos que se presentan son mucho más que la simple ingestión y digestión del calostro o leche materna.

Experimenta saciedad, seguridad y confort entre otras. Durante el acto de alimentar a su bebe, la madre le proporciona un sostenimiento fisiológico y emocional (holding), lo toca, lo mira, le sonrío, lo besa, el bebé no sólo está alimentándose; también está vinculándose psicológicamente a su madre.

La primera relación del hombre y su alimento no es por vía oral, es intrauterina, en ese momento el producto se encuentra en condiciones de vida propicias, el producto es uno con la madre, fuera del vientre materno las necesidades biológicas básicas son estar alimentado, a temperatura estable y aseado, las necesidades psicológicas básicas son la sensación de seguridad, protección y contacto humano para saberse amado. Las sensaciones quedan ligadas al alimento y grabadas en el cuerpo a manera de huellas mnémicas que mediarán la relación, sujeto–alimento–afecto. De ahí la importancia del pecho materno para M. Klein o en el caso de Winnicott el “holding”. En un estudio realizado por pediatras se obtienen las características psicológicas de neonatos a partir de la forma en que se relacionan con el pecho materno al momento de alimentarse; 1) el juguetón se alimenta en actitud lúdica con el pezón, antes, durante y después del alimento, 2) el barracuda es voraz, ansioso y mordelón, puede lastimar el pezón de la madre, 3) el perezoso presenta una actitud indecisa y desinteresada tanto en el pezón como en su alimento, 4) el gourmet succiona y saborea repetidas veces.

El hombre inicia la vida siendo alimentado, pero más tarde él mismo se prepara su alimento, sobre la base de lo aprendido la preparación se hace compleja hasta engullir alimentos subrogados de afectos para el alma, comer deriva en un asunto de razón y corazón envueltos en aspectos sociales, Engels escribió: “La diferencia esencial entre la sociedad humana y la sociedad animal, es que los animales, en el mejor de los casos, coleccionan, mientras que el hombre produce”. En la alimentación el valor gastronómico se impone al valor alimenticio, es en la alegría y no en la tristeza donde el hombre encuentra su espíritu, creación del deseo y no de la necesidad, el comer actualmente es un acto automático, el que come, ya no sabe lo que come, ha perdido la referencia de su alimento, se encuentra extraviado entre la ciencia al servicio de la mercadotecnia, y los expertos corrompidos que sugieren ingerir productos alimenticios y no comida nutritiva. Cuando el hombre enuncia lo que comió, lo que come y lo que sueña comer, en movimientos de péndulo pasa de lo ideal a lo real, de la opulencia a la austeridad, de lo abstracto a lo concreto, los alimentos no son solo materiales vegetales y animales consumidos para satisfacer exigencias fisiológicas, son también material de pensamiento, textos y pretextos que simbolizan necesidades afectivas y justifican prácticas sociales. El mercado global es en realidad una red de máquinas que transforman al hombre en autómatas sometido a una lógica de producción acelerada y consumismo, en donde cada momento histórico con su modo de producción también se refleja en la relación del hombre y su alimento.

El resultado de todo ello es según la oportuna expresión de Vandana Shiva (2002) el monocultivo de la mente. El alimento occidental no se produce bajo un modelo ecológico sostenible, se requiere alfabetización ecológica, es decir dotarnos de la capacidad para

comprender los principios de organización comunes a todos los sistemas vivos, para entender que los ecosistemas han ido evolucionando desde el principio para sustentar la vida. Hay seis principios de ecología que son cruciales para el sostenimiento de la vida: 1) redes, 2) ciclos, 3) energía solar, 4) asociación, 5) diversidad y 6) equilibrio dinámico. Debemos dar paso a una era no basada en lo que se pueda extraer de la naturaleza, sino en lo que se pueda aprender de ella.

Es posible que el ecodiseño de los alimentos y las tecnologías de la naturaleza sean infinitamente superiores a la ciencia y la tecnología actual, porque las últimas manejan diseños lineales, provocan muchos desechos que no reciclan, llamados basura, su objetivo es el control, por el contrario el objetivo principal del ecodiseño es conservar la vida, uno de sus principios básicos consiste en que residuo equivale a recurso, los ecosistemas de la naturaleza no son lineales, son complejos y cíclicos a diferencia de los sistemas humanos - industriales. Se espera que en el futuro la agricultura orgánica no solo sea un medio sano de producir alimentos, sino también el más barato. Dentro del modelo ecológico se plantea la interacción de la triada ambiente, huésped y agente patógeno, al alimento se le puede ubicar tanto del lado de agente patógeno, como del lado del agente inmunógeno, existe la posibilidad de ver al alimento como una opción de llevar salud al cuerpo, y sin embargo lo común es que mediante él nos provocamos malestares, síntomas y enfermedades. El lenguaje en este sentido resulta ilustrativo al referirse a sensaciones que afirman un franco rechazo respecto a otras personas, por ejemplo “no lo trago, me causa indigestión, me cae mal, me da asco, quiero vomitarlo” siento repulsión” se relaciona emoción y alimentación, afortunadamente también está la contraparte, la aceptación del gozar cuando comemos

acompañados, el alimento es un preámbulo en la charla y preludio del amor, aporta emociones positivas, la satisfacción y la preferencia envueltos en gusto y sabor, por eso las expresiones de – te quiero comer a besos – es un pan – tan dulce como la miel - entre otras.

La pregunta es ¿en dónde se posiciona el alimento nutraceutico frente a la emoción? al momento el alimento nutraceutico está más encaminado a la razón que a la emoción, el consumo de alimento nutraceutico va dirigido a la razón, es el razonamiento quien interviene en la decisión de consumir y qué consumir, para lograr los aportes nutricios que deriven en salud y elevan la calidad de vida, para conducirnos a una vejez y muerte biológica digna, estos argumentos pasan por la razón, pero dejan pendiente el reto de hacer que ese alimento benigno al cuerpo, pase por la emoción y resulte benigno al alma, tarea harto difícil, por el momento el nutraceutico no está asociado a lo culinario, ni apareado a necesidades secundarias que lo acaricien ni siquiera como un producto de impulso. (los que se ubican cerca de las cajas de cobro de los supermercados, la gente los toma sin razonar y los compra, son objetos plus después de comprar lo necesario, pequeños lujos para apapacharme y reafirmar el poder adquisitivo).

Una de las paradojas frecuentes en una sociedad hipócrita es que los grupos ambientalistas se preocupan por la ecología del planeta, auspiciados por empresas que agreden a la ecología humana, industrias que anuncian los productos biodegradables en base a una ciencia corrupta y certificada por organismos autovalidadores, corporaciones agroquímicas

utilizaban un lenguaje muy parecido al que utilizaron cuando promovieron el modelo de agricultura química, pregonado como “la revolución verde” hace unas décadas.

Desde entonces el lado oscuro de la agricultura química se ha hecho cada vez más evidente. Se ha promovido la publicidad de una virtual crisis de alimentos, que nos lleva a aceptar dos falacias 1) que el hambre en el mundo se debe al escasez de alimentos 2) la ingeniería genética constituye el único modo posible de incrementar la producción alimentaria.

Cuando las causas del hambre en el mundo tienen poco o nada que ver con la producción de alimentos, su origen se encuentra en la pobreza, la desigualdad en la distribución de la riqueza. La gente pasa hambre porque los medios de producción y distribución de alimentos están controlados por los ricos y los poderosos: el problema del hambre en el mundo no es técnico, sino político, la brecha entre ricos y pobres es cada día más grande, las tecnologías químicas y transgénicas no van a aliviar el hambre en el mundo, van a continuar arruinando el suelo, perpetuando la injusticia social y poniendo en peligro el equilibrio ecológico de nuestro medio natural.

En su empeño por patentar, explorar y monopolizar todos los aspectos posibles de la biotecnología, las principales corporaciones agroquímicas han ido comprando empresas semilleras y biotecnológicas, disfrazándose de corporaciones dedicadas a las ciencias de la vida. Las fronteras tradicionales entre industria farmacéutica, industria agroquímica e industria biotecnológica se diluyen rápidamente a medida que las corporaciones se unen para formar bajo la bandera de las ciencias de la vida, conglomerados aún mas gigantescos.

Ahora los jóvenes (estudiantes) han abandonado las drogas menores y prefieren el uso de medicamentos autoadministrados para sanar sus malestares y síntomas como el insomnio, la indigestión, el dolor, la tensión nerviosa. Esta muerte que asedia en cada hábito tiene su historia, incluso se puede encontrar silenciosa y llena de dulzura en los alimentos, como lo prueba la diabetes y alteraciones endocrinas. Un cuerpo que se va destruyendo no solo muestra la decadencia de una sociedad de consumo, sino también que la esperanza de vida no ha incrementado y con un principio ergonómico que no ve la salud sino el mercado, la calidad de vida es un concepto lejano desde la actual realidad alimenticia. El cuerpo visto como un lugar para hacer riqueza, de no leerse con ojo crítico, se tornara aparente natura y se convertirá en una realidad sin historia. El cuerpo visto como indicador de salud individual y social resultaría en la deconstrucción de un cuerpo más sano que aspire por lo menos a la vejez y la muerte digna. Qué nos dice la obesidad, un problema de salud pública a nivel mundial, que nos dice la anorexia, que nos dicen los trastornos de alimentación que se confunden con el concepto de normalidad, que nos dice una familia desintegrada y una alimentación basada en “fast food”, el cerebro parece ser el gran dominador que le dice a la obesidad que deje de demandar salud, que deje de denunciar el exceso de alimento chatarra, que deje de gritar sus angustias, la falta de ejercicio y la falta de un ambiente sano.

4.21 BEBIDAS FUNCIONALES

Las bebidas funcionales son productos que poseen componentes fisiológicos que complementan su aporte nutricional y que representan un beneficio extra para la salud de

las personas, como por ejemplo en el metabolismo del colesterol, la mineralización ósea y la reducción de riesgos de enfermedad.

Dentro de los ingredientes que pueden ayudar en este beneficio, tenemos al lactato de calcio. Prácticamente todo tipo de bebidas, como el agua mineral, leche de soya, bebidas energéticas, néctares o jugos, ya tienen una línea de productos fortificados con calcio, como un valor agregado del producto.

Cuando se fortifican bebidas, la solubilidad, características de disolución y estabilidad de los ingredientes son temas de extrema importancia. Una sal de calcio con buena solubilidad, es el lactato de calcio, sin olvidar que la solubilidad está fuertemente influida por el pH del sistema; ya que la solubilidad de las sales de calcio se incrementa cuando el pH decrece.

El lactato de calcio es un polvo granular blanco con alta fluidez, casi sin olor. Al mostrar buenas propiedades de solubilidad, es una de las sales orgánicas más utilizadas en bebidas claras a fin de conseguir los niveles necesarios para las reivindicaciones nutricionales sobre calcio. Aporta un 13% de calcio y además se considera una de las sales más neutrales en cuanto a su sabor.

Otro ingrediente utilizado en bebidas funcionales es la sucralosa, que es un endulzante grado alimenticio 600 veces más dulce que el azúcar. Los beneficios que aporta son que su molécula, al ser inerte, pasa por el cuerpo sin alterarse, sin metabolizarse, y es eliminada

después de consumida. Además es no calórica, no requiere etiqueta de advertencia o declaraciones de información respecto a intolerancia en los productos que la usan y no promueve la formación de caries dentales.

Dentro del campo de las bebidas funcionales, están también las bebidas elaboradas a base de aislado y concentrado de soya. Estos productos tienen una excelente capacidad de emulsión y retención de agua, además de que se dispersan bien y tienen baja viscosidad. Aislado y concentrado de soya le aportan a las bebidas aminoácidos esenciales, pero carecen de lactosa y caseína, productos que causan alergias e intolerancias a algunos consumidores. También aportan fibra y contienen menos grasa que la leche, siendo la mayor parte de esta grasa del tipo insaturado, destacando en su composición el ácido linolénico u omega 3, y el linoleico u omega 6. Asimismo, estos productos son también una fuente importante de isoflavonas, un fitoestrógeno cuyo consumo se asocia a la mejora de los problemas causados por la menopausia, y por enfermedades crónicas como arterioesclerosis, osteoporosis y ciertos tipos de cáncer.

Las bebidas funcionales son aquellas que ofrecen beneficios para la salud y el autocuidado; pueden ser funcionales naturalmente como el té (contiene antioxidantes en forma natural) o pueden adicionarse Nutracéuticos como el Calcio de Leche, Omegas, Proteína aislada de Soya, Fibras, Prebióticos, Probióticos, L. carnitina, Polifenoles, vitaminas, minerales y otros ingredientes que le confieren beneficios específicos que pueden ser declarados en el producto.

Quien consuma un jugo de fruta con adiciones de fibra prebiótica, podrá leer en el empaque del mismo: Una adecuada alimentación y un consumo regular de alimentos con prebióticos, promueve el crecimiento de bacterias benéficas intestinales y ayuda a mejorar la función intestinal y las defensas naturales. Cada ingrediente Nutraceutico confiere un beneficio particular que se declara en las etiquetas de diferentes maneras. La ley Colombiana, permite incluir los denominados CLAIMS (Declaraciones en Etiquetas) y estas pueden ser afirmaciones de salud que le abren las puertas a la industria para comunicar, en forma sencilla y clara, los beneficios para los consumidores. A propósito, la Resolución 0288 del 31 enero de 2008, establece el reglamento técnico sobre requisitos de rotulado o etiquetado nutricional.

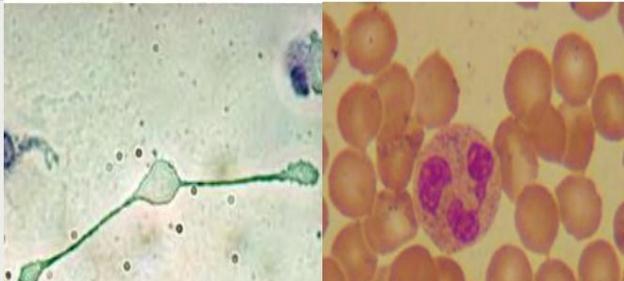
| Adaptativo | | Innato |
|--|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta lenta • Específico • Memoria |  |
| <p>Componentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos • Células B, células T, células asesinas, células dendríticas |  | <p>Componentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complemento • Glóbulos blancos, neutrófilos, macrófagos, células asesinas |

Figura 37. Tipos de respuesta del sistema inmunitario: adaptativo e innato.

¿Qué espera el consumidor de las bebidas funcionales?

El estudio cuantitativo llevado a cabo en Alemania, el Reino Unido y Estados Unidos, a través de institutos de estudios de mercado independientes en cada país entre el verano de 2010 y la primavera de 2011. La encuesta analizó las bebidas energéticas, bebidas deportivas y aguas funcionales. Los encuestados tenían edades comprendidas entre los 14 y los 59 años. Hubo más de 1.700 encuestados de cada país.

de investigación internacional de Beneo sobre bebidas funcionales, llevado a cabo en Alemania, el Reino Unido y Estados Unidos, se centró en los efectos beneficiosos que los consumidores esperan de sus bebidas energéticas, bebidas deportivas y aguas funcionales.

El documento detalla que las nuevas formas de suministro de energía y potenciación del rendimiento mental son la clave para el futuro de las bebidas funcionales. Parece que el deseo de un suministro de energía de buena calidad y vitalidad mental no está limitado por las fronteras nacionales.

Los resultados del estudio demuestran que la "energía duradera", la "energía equilibrada" y el "rendimiento mental" encabezan la clasificación de los beneficios que los encuestados esperan de sus bebidas deportivas, energéticas y aguas funcionales.

El Dr. Christian Niederauer, Director de Investigación de Mercado de Beneo, comenta: "En nuestro estudio de mercado, sólo se han registrado pequeñas diferencias en cuanto a prioridades en los sectores de las bebidas, pero el mensaje es claro: las bebidas funcionales

tienen que ofrecer nuevas formas de suministro de energía y potenciación del rendimiento mental si se quiere que sean exitosas a largo plazo".

Los encuestados alemanes, británicos y estadounidenses consideran la "energía duradera" y la "energía equilibrada" como los principales beneficios de las bebidas deportivas. Cuando consumen bebidas energéticas, todos los encuestados dan mucha importancia a la "energía duradera" (Reino Unido: 84%, Alemania: 81%, Estados Unidos: 87%). Tan sólo éste último valora más el "rendimiento mental" (88% y 87% respectivamente). Los encuestados otorgan una alta puntuación al suministro de "energía equilibrada" cuando consumen aguas funcionales (81% de los estadounidenses, 84% de los británicos y 76% de los alemanes).

Este estudio cuantitativo demuestra que los efectos beneficiosos no cariogénicos de las bebidas obtienen una buena puntuación en todos los países. En concreto, los encuestados estadounidenses prefieren las bebidas deportivas que no provocan caries (76%), mientras que los participantes alemanes y británicos prefieren que sus aguas funcionales proporcionen efectos beneficiosos para los dientes (Alemania: 78% y Reino Unido: 86%).

4.21.1 Frecuencia de consumo de bebidas energéticas

La frecuencia de consumo de bebidas energéticas, deportivas y aguas funcionales difiere radicalmente en el Reino Unido, Estados Unidos y Alemania. Con un 30% de encuestados estadounidenses que consumen bebidas deportivas con frecuencia cada mes, esta categoría de bebidas parece ser la preferida para el mercado estadounidense (bebidas energéticas: 18% y aguas funcionales: 20%). Los encuestados alemanes y británicos también ponen de manifiesto una diferencia en cuanto al consumo frecuente mensual: el 31% de los alemanes

prefiere las aguas funcionales (bebidas energéticas: 23% y bebidas deportivas: 24%) y más de un tercio (36%) de los encuestados británicos opta por consumir bebidas energéticas (bebidas deportivas: 31% y aguas funcionales: 16%).

4.21.2 Conclusiones generales sobre los alimentos funcionales.

- Es un alimento a base de ingredientes naturales.
- Es un alimento que debe consumirse como parte de una dieta diaria.
- Alimentos que al consumirse tienen una particular función en el cuerpo humano o requisito, tales como:
 - ✓ Mejoramiento en los mecanismos de defensa biológica.
 - ✓ Prevención o recuperación de algunas enfermedades específicas.
 - ✓ Control de las condiciones físicas y mentales.
 - ✓ Retardo del proceso de envejecimiento

LOS ALIMENTOS FUNCIONALES PUEDEN FORMAR PARTE DE LA DIETA DE CUALQUIER PERSONA.

- Embarazadas y niños
- Estados carenciales
- Intolerancias a determinados alimentos
- Personas mayores.
- Colectivos con riesgos de determinadas enfermedades

LA EVOLUCIÓN NUTRICIONAL → MANTENER BUENA SALUD

“EL ALIMENTO COMO MEDICINA”

Medicina China.....Alimentos – Medicina

Fortificación del vino con Hierro..... Melanphus, 400 d.c

Adición de Yodo a la Sal.....Boussingault, 1831

Mitad del siglo XX.....Época de oro de las vitaminas

Guerras mundiales..... Programas de fortificación

1980.....↑ enfermedades cardiovasculares, cáncer y obesidad

Criterios para selección del alimento portador

- Conocer gustos y necesidades nutricionales de la población.
- Alimento de consumo regular
- Características organolépticas: control de calidad.
- Estabilidad y la biodisponibilidad de los nutrientes
- No deben sufrir cambios significativos: sabor, aroma u otro.
- Proceso industrial económicamente viable.
- No haber riesgo de toxicidad.

En conclusión, la Figura 38 muestra los ingredientes funcionales en los alimentos.



Figura 38. Ingredientes funcionales en los alimentos.

Las Figuras 39 y 40 muestran las aplicaciones prácticas de la inclusión de emulsiones de vitamina E y probióticos, respectivamente.

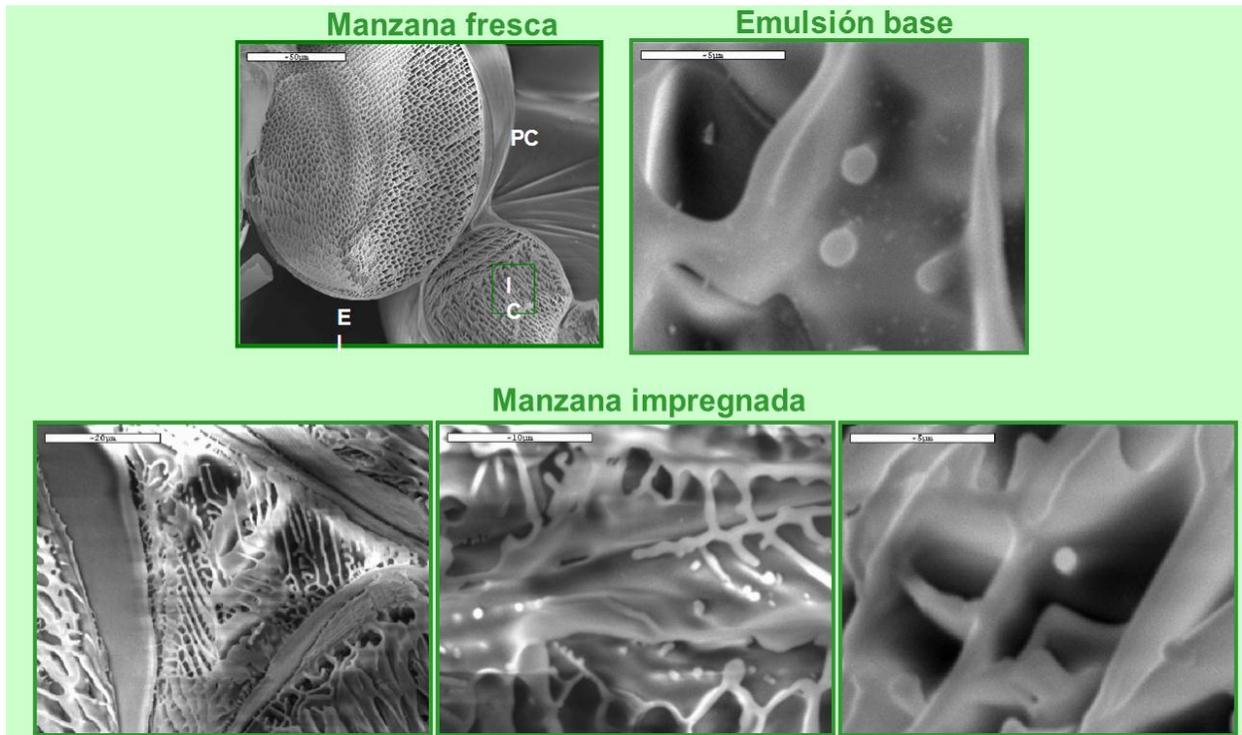


Figura 39. Apreciación por microscopia electrónica de barrido de una manzana fortificada con vitamina E.

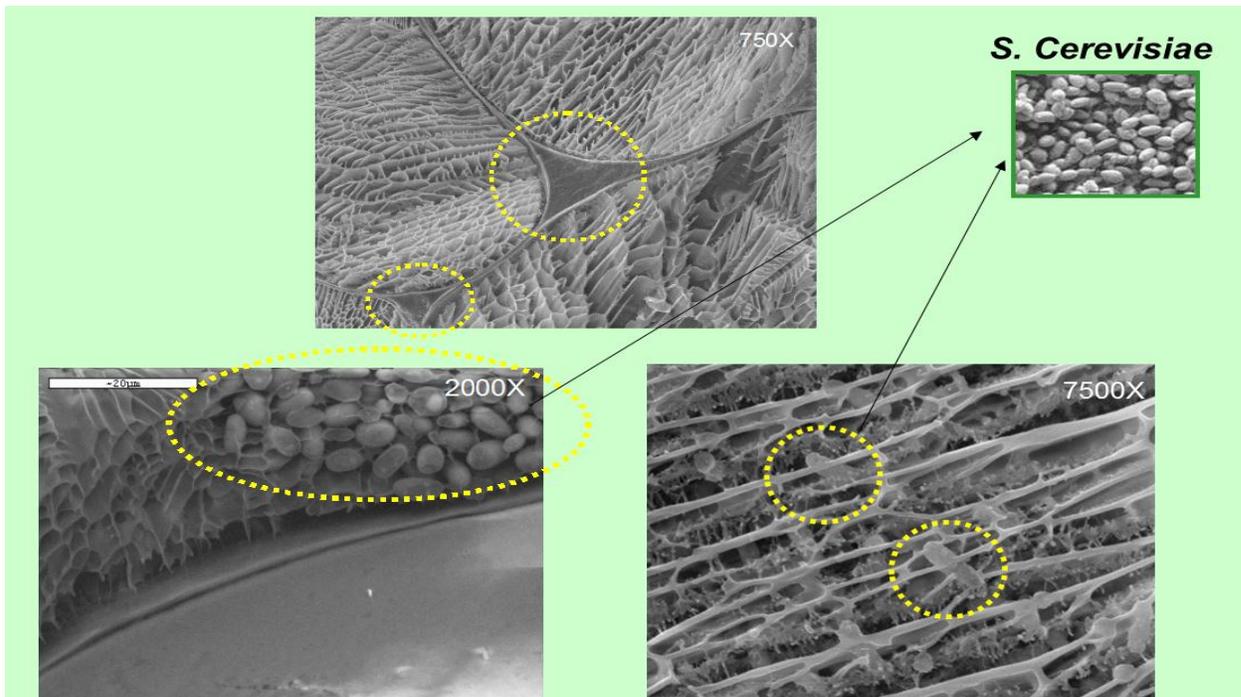


Figura 40. Apreciación por microscopía electrónica de barrido de una manzana fortificada con probióticos.

CAPITULO 5. CONCLUSION

Pocos productos comerciales están disponibles a la fecha, lo cual se atribuye a una variedad de razones como la escasez de los ensayos clínicos (para confirmar la bioactividad, eficacia y seguridad), alto costo de producción, problemas en la preparación, reproducibilidad del producto, amargor, color y otros problemas organolépticos. Comparados con los péptidos aislados puros los extractos que contienen péptidos crudos o semipurificados son más factibles para su empleo en productos alimenticios. Además, los extractos crudos pueden contener varios péptidos diferentes que pueden actuar sinérgicamente para ejercer acción antioxidante. Por otro lado, otros componentes como los pigmentos y lípidos traza en

extractos crudos pueden causar problemas de color y sabor. El reto más grande para esta línea de investigación es el establecimiento del potencial bioactivo así como la identificación de los mecanismos mediante los cuales estos compuestos bioactivos pueden ejercer su actividad biológica. También es importante saber cuál es el destino de los compuestos bioactivos y los péptidos antioxidantes durante su paso a través del tracto gastrointestinal, así como establecer biomarcadores para la evaluación de su actividad antioxidante *in vivo*.

Las principales tendencias para el desarrollo futuro de los alimentos funcionales están relacionadas con los siguientes hechos: Los cambios en las expectativas y las actitudes de los consumidores, el crecimiento del conocimiento sobre la relación dieta – procesos fisiológicos, los avances en la ciencia y tecnología de los alimentos y los cambios en las políticas reglamentarias. Estudios y evidencias científicas demuestran cada vez más que los hábitos alimentarios saludables, junto con un buen estilo de vida (ejercicios físicos regulares, ausencia de cigarrillos e ingesta de alcohol moderada), se convierten en una pieza clave en la disminución del riesgo de dolencias y en la promoción de la calidad de vida. Ciertos alimentos o ingredientes (bioactivos) poseen propiedades funcionales, o sea, actúan con sus funciones nutricionales básicas y también desencadenan efectos benéficos para la salud.

BIBLIOGRAFÍA

AGNIESZKA Szajdek, E. J. Borowska. Bioactive Compounds and Health-Promoting Properties of Berry Fruits: A Review Plant Foods for Human Nutrition. Volume 63, Issue 4, pp 147-156 (2008).

ALONSO, A.; De la Fuente, C.; Martín-Arnau, A.M.; De Irala, J.; Martínez, J.A.; Martínez-González, M.A. British Journal of Nutrition 92(2): 311-319. (2004).

ALVES, R. E., Brito, E. A., Rufino, M. S. M., & Sampaio, C. G. Antioxidant activity measurement in tropical fruits: A case study with acerola. Acta Horticulturae, 773, 299–305. (2008).

OLGA Blokhina, Eija Virolainen and Kurt V. Fagerstedt. Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: a Review. Ann Bot 91 (2): 179-194. doi: 10.1093/aob/mcf118. Antioxidants, (2003).

BRIMBLE, M. A. The synthesis of potential chemotherapeutic agents based on leads from nature. FACS Newsletter 2. www.facs-as.org. (2001).

CARTE, B. K. The biomedical potential of marine products. BioScience 46:271-286. (1996).

CEVALLOS-CEVALLOS, J.M.; Rouseff, R.L.; Reyes-De-Corcuera, J.I. Untargeted metabolite analysis of healthy and Huanglongbing infected orange leaves by CE-DAD. *Electrophoresis*, 30: 1240-1247. (2009).

COLEY, P. D. & J. A. Barone. Herbivory and plant defenses. *Ann. Rev. Ecol. Syst.* 27:305-355. (1996).

CHAO, E., & Krewski, D. A risk-based classification scheme for genetically modified foods II: graded testing. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 52(3). (2008).

CHEN, H. W., Wortmann, A., & Zenobi, R. Neutral desorption sampling coupled to extractive electrospray ionization mass spectrometry for rapid differentiation of bilosamples by metabolomic fingerprinting. *Journal of Mass Spectrometry*, 42(9), (2007).

DAUCHET I., amouyel p., hercberg s. and dallongev j. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *Journal of nutrition*. 136, 2588-2593. (2006).

DE LIRA-GARCÍA, C., Souto-Gallardo, M., Bacardí-Gascón, M., & Jiménez-Cruz, A. Revisión/Review Revisión de la Efectividad de los Ingredientes de Productos Alternativos para la Pérdida de Peso. *Rev. Salud Pública*, 10(5). (2008).

DONARSKI JA, Jones SA, Charlton AJ. Application of cryoprobe ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy and multivariate analysis for the verification of corsican honey. J Agric Food Chem. Jul 23;56(14):5451-6. doi: 10.1021/jf072402x. Epub 2008 Jun 20. (2008).

ELSS S, Preston C, Hertzig C, Heckel F, Richling E, Schreier P Aroma profiles of pineapple fruit (*Ananas comosus* [L.] Merr.) and pineapple products. LWT Food Sci. Technol. 38: 263-274. (2005).

D S FABRICANT and N R Farnsworth. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. Environ Health Perspect. March; 109(Suppl 1): 69–75. (2001).

FAO Base de Datos. Unesco Food and Agriculture Organization, Ginebra, Suiza. <http://Fao.org>. (2001).

GARCÍA-ALONSO M, Pascual-Teresa S, Santos-Buelga C, Rivas-Gonzalo J Evaluation of the antioxidant properties of fruits. Food Chem. 84: 13-18. (2004).

GUO C, Yang J, Wei J, Li Y, Xu J, Jiang Y Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. Nutr. Res. 23: 1719-1726. (2003).

GREEN R.D.; M.A. Qureshi; J.A. Long; P.J. Burfening; Debora L. Hamernik Identifying the future needs for long-term USDA efforts in agricultural animal genomics International Journal of Biological Sciences; 3(3):185-191. (2007).

HOGG, R. & Chakravarthy, U. AMD and micronutrient antioxidants In : Current eye research. 29, 6, p. 387-401. (2004).

HUIE, C.W., A review of modern sample-preparation techniques for the extraction and analysis of medicinal plants. *Anal. Bioanal. Chem.*, 373: 23-30. (2002).

HOMANS, A. L. and Fuchs, A. Direct bioautography on thin-layer chromatograms as a method for detecting fungitoxic substances. *J. Chromatogr.*, 51, 327-329. (1970).

IKEDA, T., Kanaya, S., Yonetani, T., Kobayashi, A., & Fukusaki, E. Prediction of Japanese green tea ranking by fourier transform near-infrared reflectance spectroscopy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55. (2007).

JIMÉNEZ-Escrig A, Rincón M, Pulido R, Saura-Calixto F Guava fruit (*Psidium guava* L) as a new source of antioxidant dietary fiber. *J. Agric. Food Chem.* 49: 5489-5493. (2001).

KNOOPS, K.T.B.; de Groot, L.C.P.G.M.; Kromhout, D.; Perrin, A.E.; Moreiras-Varela, O.; Menotti, A.; van Staveren, W.A. *Journal of the American Medical Association* 292: 1433-1439(2004).

KUSHALAPPA, AC., Vikram, A. and Raghavan, GSV. Metabolomics of headspace gas for diagnosing diseases of fruits and vegetables after harvest. *Stewart Posthar. Tech.* 4:1-7. (2008).

LARSSON, S. C.; Bergkvist, L.; Wolk, A. *Journal of the American Medical Association* 293: 86-89 (2005).

LE GALL, G., Colquhoun, I. J., Davis, A. L., Collins, G. J., & Verhoeyen, M. E. Metabolite profiling of tomato (*Lycopersicon esculentum*) using H-1 NMR spectroscopy as

a tool to detect potential unintended effects following a genetic modification. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(9). (2003).

LE GALL, G., DuPont, M. S., Mellon, F. A., Davis, A. L., Collins, G. J., Verhoeven, M. E., et al. Characterization and content of flavonoid glycosides in genetically modified tomato (*Lycopersicon esculentum*) fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(9). (2003).

LIU, H. L.; Liu, J.; Chen, B. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53: 2341-2343. (2005).

LIU, C., Si, D., Wan, R., Lin, Y., & Xu, Y. Metabonomics in research of natural drugs and traditional Chinese medicines. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 6(2), 81e88. (2008).

Mata I, Rodríguez A *Cultivo y Producción del Guayabo*. Trillas. México. 69 pp. (2000).

MEISEL H. Overview on milk protein-derived peptides. *Int Dairy J.*;8:363-73. (1998).

MELO V., Cuamatzi O. *Bioquímica de los Procesos Metabólicos*. Edit. Reverte. 406 p. Hermann Schmidt-Hebbel. Edit. Fundación Chile. 1990. P 158. (2008).

MOALEMIYAN, M., Vikram, A., Kushalappa, A.C., Detection and discrimination of two fungal diseases of mango (cv. Keitt) fruits based on volatile metabolite profiles using GC/MS. *Postharvest Biol. Technol.* 45, 117–125. (2007).

MONTON, M. R. N. and Soga, T. Metabolome analysis by Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry. , *J. Chromatogr. A.* 1168 , 237-246. (2007).

MORRIS, M.C.; Evans, D.A.; Tangney, C.C.; Bienias, J.L.; Wilson, R.S., Aggarwal, N.T.; Scherr, P.A. *The American Journal of Clinical Nutrition* 81 (2): 508-514. (2005).

NKONDJOCK, A.; Ghadirian, P.; Johnson, K.C.; Krewski, D.; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group *The Journal of Nutrition* 135: 592-597. (2005).

PÉREZ-JIMÉNEZ, J., Arranz, S., Taberero, M., Díaz-Rubio, M. E., Serrano, J., Goñi, I., et al. Updated methodology to determine antioxidant capacity in plant foods, oils and beverages: Extraction, measurement and expression of results. *Food Research International*, 41(3), 274–285. (2008).

PONGSUWAN, W., Bamba, T., Harada, K., Yonetani, T., Kobayashi, A., & Fukusaki, E. High-throughput technique for comprehensive analysis of Japanese green tea quality assessment using ultra-performance liquid chromatography with time-of-flight mass

spectrometry (UPLC/TOF MS). Journal of Agricultural and Food Chemistry, 56(22).(2008).

RAMAUTAR, R., Demirci, A., and de Aong, G.J. Trends Anal. Chem., 25, 455-466. (2006).

RAMULU P, Udayasekhara P Total, insoluble and soluble dietary fiber contents of Indian fruits. J. Food Comp. Anal. 16: 677-685. (2003).

RUDELL DR, Mattheis JP, Curry EA. Prestorage ultraviolet-white light irradiation alters apple peel metabolome. J Agric Food Chem. Feb 13;56 (3):1138-47. (2008).

SALAZAR D, Melgarejo P, Martínez R, Martínez J, Hernández F, BurgueraM Phenological stages of the guava tree (*Psidium guajava* L.). Sci. Hort. 108: 157-161. (2006).

SCHRÖDER, H.; Marrugat, J.; Vila, J.; Covas, M.I.; Elosua, R. Journal of Nutrition 134: 3355-3361. (2004).

SAMPSON L, Rimm E, Hollman PC, de Vries JH, Katan MB. Flavonol and flavone intakes in US health professionals. J Am Diet Assoc. 102:1414–20(2002).

SAMUELSSON, L. M., & Larsson, D. G. J. Contributions from metabolomics to fish research. Molecular Biosystems, 4(10), (2008).

STEPP, J. R. & D. E. Moerman,. The importance of weeds in ethnopharmacology. *J. Etnobotany* 75:19-21. (2001).

SHAHIDI A, Zhong B. Bioactive peptides. *Jour Aoac Int.* 2008;91:914-31. Liu, H. L.; Liu, J.; Chen, B. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53: 2341-2343. (2005).

SHAHVERDI A R, Abdolpour F, Monsef-Esfahani H R, Farsam H A. TLC bioautographic assay for the detection of nitrofurantoin resistance reversal compound. *J Chromatogr B.*;850:528–530(2007).

STAHL, W.; Sies, H. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1740 (2): 101-107. (2005).

TAPIA A. S, Magdalena Araya M. *Rev Méd Chile*; 134: 95-100 Artículos de Revisión Estrés oxidativo, prooxidantes y enfermedad de Crohn Oxidative stress, prooxidants and Crohn disease. (2006).

TARACHIWIN, L., Ute, K., Kobayashi, A., & Fukusakii, E. H-1 NMR based metabolic profiling in the evaluation of Japanese green tea quality. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(23). (2007).

TARUSCIO T.G., Barney D.L., Exon J., Content and profile of flavonoid and phenolic acid compounds in conjunction with the antioxidant capacity for a variety of Northwest Vaccinium berries. *J. Agric. Food Chem.* 52: 3169-3176. (2004).

TUCKER, K. L.; Hallfrisch, J.; Qiao, N.; Muller, D.; Andres, R.; Fleg, J.L. *The Journal of Nutrition* 135: 556-561. (2005).

TUCKER, K. L.; Hallfrisch, J.; Qiao, N.; Muller, D.; Andres, R.; Fleg, J.L. *The Journal of Nutrition* 135: 556-561 Nkondjock, A.; Ghadirian, P.; Johnson, K.C.; Krewski, D.; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group *The Journal of Nutrition* 135: 592-597(2005).

THIOXAZO Biotech Laboratories (Pvt) Ltd.. Biopesticides - Neem and other botanicals. News Letters on Natural Products of Current Interest. www.Thioxazobiotechlab.com. (2003).

VASCO, C., Ruales, J., & Kamal-Eldin, A. Total phenolic compounds and antioxidant capacities of major fruits from Ecuador. *Food Chemistry*, 111(4), 816–823. (2008).

SEERAM N.P., Berry fruits: compositional elements, biochemical activities, and the impact of their intake on human health, performance, and disease. *J. Agric. Food Chem.* 56: 627-629. (2008).

VIKRAM A, Hamzehzarghani H, Kushalappa AC. Volatile metabolites from the headspace of onion bulbs inoculated with post harvest pathogens as a tool for disease discrimination. Canadian journal of Plant Pathology 27:194-203(2005).

VIKRAM A, B Prithiviraj, H Hamzehzarghani, AC Kushalappa. Volatile metabolite profiling to discriminate diseases of McIntosh apple inoculated with fungal pathogens Journal of the Science of Food and Agriculture Volume 84, Issue 11, pages 1333–1340, (2004).

VIKRAM A., L.H. Lui, A. Hossain, A.C. Kushalappa. Metabolic fingerprinting to discriminate diseases of stored carrots Annals of Applied Biology. Volume 148, Issue 1, pages 17–26, (2006).

YOO K, Lie K, Park J, Lee H, Hwang K Variation in major antioxidants and total antioxidant activity of Yuzu (*Citrus junos* Sieb ex Tanaka) during maturation and between cultivars. J. Agric. Food Chem. 52: 5907-5913. (2004).

ZAMORA S. Juan Diego Rev Chil Nutr Vol. 34, N°1, Marzo Antioxidantes: micronutrientes en lucha por la salud (2007).

ZDUNCZYK, Z. New bioanalytical technologies (“Omics”) in the evaluation of biological properties of foods and feeds. Polish Journal of Natural Sciences, Suppl. 3, 33e38. (2006).

1. <http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e00.HTM>
2. 2.- <http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e0e.htm#bm14.1>
3. 3.- <http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e0f.htm#bm15.1>
4. 4.- <http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e0g.htm#bm16.1>
5. 5. <http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e09.htm#bm9>

www.who.int/whr/2002/es

<http://www.salud.com>

Lista de valor de la Tesis

LISTA DE VALOR DEL DOCUMENTO

Antes de presentar su documento, por favor utilice esta página para determinar si su trabajo cumple con lo establecido por AIU. Si hay más de 2 elementos que no puede verificar adentro de su documento, entonces, por favor, haga las correcciones necesarias para ganar los créditos correspondientes.

- Yo tengo una página de cobertura similar al ejemplo de la **página 50**.
- Yo incluí una tabla de contenidos con la página correspondiente para cada componente.
- Yo incluí un abstracto del documento (exclusivamente para la Tesis).
- Yo seguí el contorno propuesto en la **página 52** con todos los títulos o casi.
- Yo usé referencias a través de todo el documento según el requisito de la **página 53**.
- Mis referencias están en orden alfabético al final según el requisito de la **página 53**.
- Cada referencia que mencioné en el texto se encuentra en mi lista o viceversa.
- Yo utilicé una ilustración clara y con detalles para defender mi punto de vista.
- Yo utilicé al final apéndices con gráficas y otros tipos de documentos de soporte.
- Yo utilicé varias tablas y estadísticas para aclarar mis ideas más científicamente.
- Yo tengo por lo menos 50 páginas de texto (15 en ciertos casos que no sea tesis) salvo si me pidieron lo contrario.
- Cada sección de mi documento sigue una cierta lógica (1,2,3...)
- Yo no utilicé caracteres extravagantes, dibujos o decoraciones.
- Yo utilicé un lenguaje sencillo, claro y accesible para todos.
- Yo utilicé Microsoft Word (u otro programa similar) para chequear y eliminar errores de ortografía.
- Yo utilicé Microsoft Word / u otro programa similar) para chequear y eliminar errores de gramática.
- Yo no violé ninguna ley de propiedad literaria al copiar materiales que pertenecen a otra gente.
- Yo afirmo por este medio que lo que estoy sometiendo es totalmente mi obra propia.
- Yo confirmo que me comprometo a publicar el presente trabajo; una vez que sea aprobado por AIU.



Marco Flavio Ramírez Sepúlveda

Firma del Estudiante

18 de mayo de 2013

Fecha