

REVISIÓN SISTEMÁTICA: INHIBIDORES DE LA LIPASA PANCREÁTICA COMO ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO FRENTE A LA OBESIDAD

**MARÍA ANGÉLICA CASTILLO CELIS
BRIGGYTH KATHERINE ROJAS CLAVIJO**

ASESORA: JOHANNA MARCELA MOSCOSO



**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
BOGOTÁ D.C.,NOVIEMBRE 07 DE 2018**

INTRODUCCIÓN

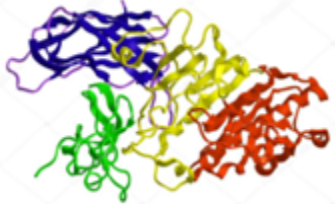


1. Organización Mundial de la Salud [Internet] 2016 [Citado 2017 sept 15]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>

2. Ardila E. Perímetro de cintura aumentado y riesgo de diabetes. Comentarios Editoriales [Internet]. 2016 [Citado 2017 sept 15]; 41(3):161-162 Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v41n3/v41n3a03.pdf>

LA LIPASA PANCREÁTICA

LA LIPASA PANCREÁTICA (LP)



Es una enzima que cataliza la ruptura de los enlaces de ésteres de los triglicéridos

INHIBICIÓN DE LA LP

Es una de las estrategias actuales en la lucha contra la obesidad

Actualmente el único fármaco aprobado, que actúa sobre la LP y usado en el tratamiento de la obesidad, es el Orlistat

Los efectos secundarios del Orlistat son severos, dentro de los cuales se incluyen: heces grasosas, incremento de la flatulencia, entre otros

SE BUSCA

Generar alternativas de tratamientos de origen natural que generen menos efectos adversos para la salud de las personas que padecen obesidad

3. González J, Rodríguez J, Monte A. Las lipasas: enzimas con potencial para el desarrollo de biocatalizadores inmovilizados por adsorción interfacial. Revista Colombiana de Biotecnología [Internet] 2010 [Citado 2017 oct 11]; 12(1): 125-127 Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/biotecnologia/article/view/15574/38075>

4. Al-Suwailem K, Al-Tamimi A, Al-Omar M, Al-Suhibani S. Safety and Mechanism of Action of Orlistat (Tetrahydrolipstatin) as the First Local Antiobesity Drug. Journal of Applied Sciences [Internet] 2006 [Citado 2017 oct 11]; 2(4):205-206. Available online at: https://www.researchgate.net/publication/233917516_Safety_and_Mechanism_of_Action_of_Orlistat_Tetrahydrolipstatin_as_the_First_Local_Antiobesity_Drug

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Hacer una revisión sistemática de las diferentes estrategias de inhibición de la lipasa pancreática como blanco molecular en el tratamiento para la obesidad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Desarrollar una revisión bibliográfica acerca de la obesidad y cómo ésta actualmente se maneja en el mundo, por medio de una búsqueda de artículos científicos.

Analizar cuáles son los diferentes tratamientos que se usan actualmente para la obesidad y qué mecanismos de acción utilizan.

Hacer una comparación crítica de las diferentes alternativas no convencionales de tratamientos para la obesidad que se encuentran en desarrollo basados en la inhibición de la lipasa pancreática.

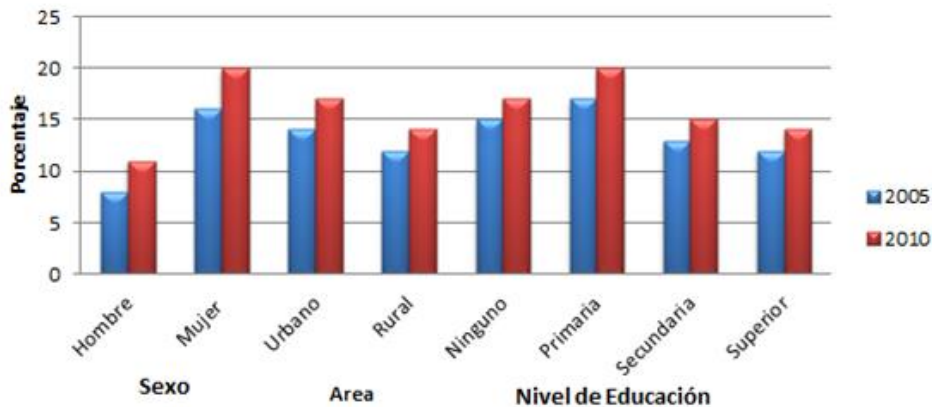


5. Wright S, Aronne L. Causes of obesity. *Abdom Radiol* [Internet] 2012 [Citado 2018 ene 13];37(5):730-732. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-012-9862-x>

6. García A, Creus E. La obesidad como factor de riesgo, sus determinantes y tratamiento. *Revista Cubana de Medicina General Integral* [Internet] 2016 [Citado 2018 Mar 26];32(3):1-12. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedgenint/cmi-2016/cmi163k.pdf>

EPIDEMIOLOGÍA

Porcentaje de obesidad en la población de 18 a 64 años 2005-2010



En Colombia se incrementó un 20% entre 2005 y 2010.

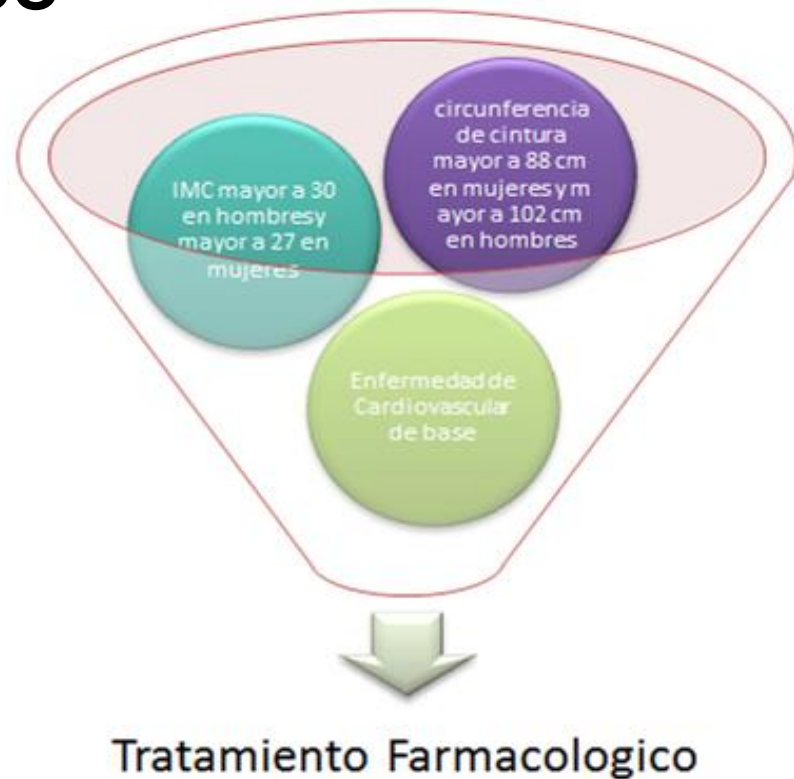
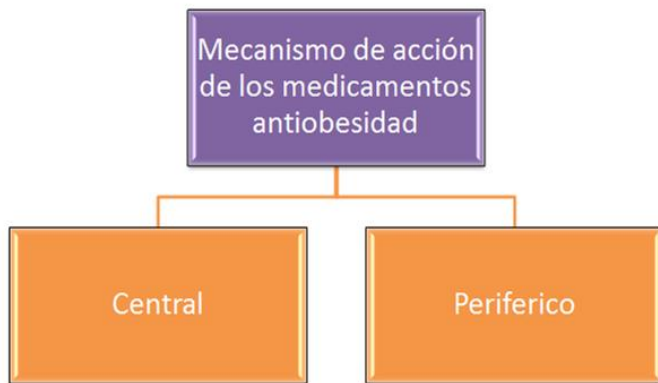
Según el ministerio de salud en 2017, el 56% de la población adulta presenta exceso de peso.

Es un 19% mayor en el área urbana, que en el área rural.

La obesidad es un 75% mayor en mujeres que en hombres.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Reducir el apetito
- Alterar la absorción de nutrientes
- Incrementar la termogénesis



INHIBIDORES ENZIMÁTICOS

Son moléculas que se unen a enzimas y disminuyen su actividad, puesto que el bloqueo de una enzima puede matar a un agente patógeno o corregir un desequilibrio metabólico, muchos medicamentos actúan como inhibidores enzimáticos

La unión de un inhibidor puede impedir la entrada del sustrato al sitio activo de la enzima y/u obstaculizar que la enzima catalice su reacción correspondiente.

Son utilizados principalmente como fármacos en el tratamiento de diversas enfermedades. Muchos de estos inhibidores son capaces de actuar sobre enzimas humanas y así corregir determinadas patologías.

También importantes a nivel del control metabólico. Muchas de las rutas metabólicas que tienen lugar en la célula son inhibidas por metabolitos que controlan la actividad enzimática mediante procesos de regulación alostérica o inhibición por sustrato.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática de tipo descriptivo

Artículos originales de investigaciones publicadas desde el 2015 hasta el mes de Mayo del año en curso

Las palabras claves para la realización de la búsqueda de los artículos se hizo en un idioma: INGLÉS: "Inhibition lipase pancreatic AND Obesity"

La base de datos explorada fue PubMedCentral



Criterios de Inclusión

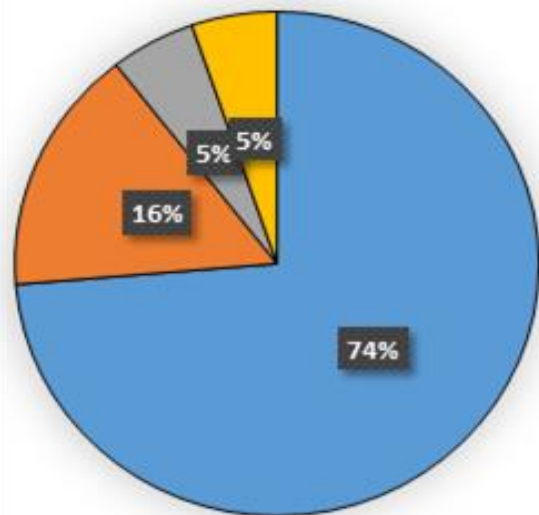
- Involucrar la obesidad
- Tener como objetivo la inhibición de la LP

Criterios de exclusión

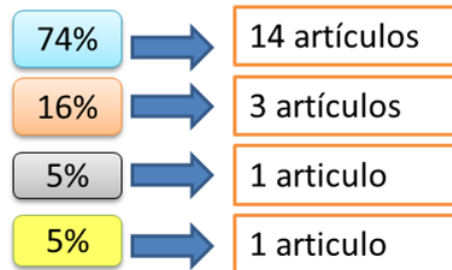
- Artículos de revisión

RESULTADOS

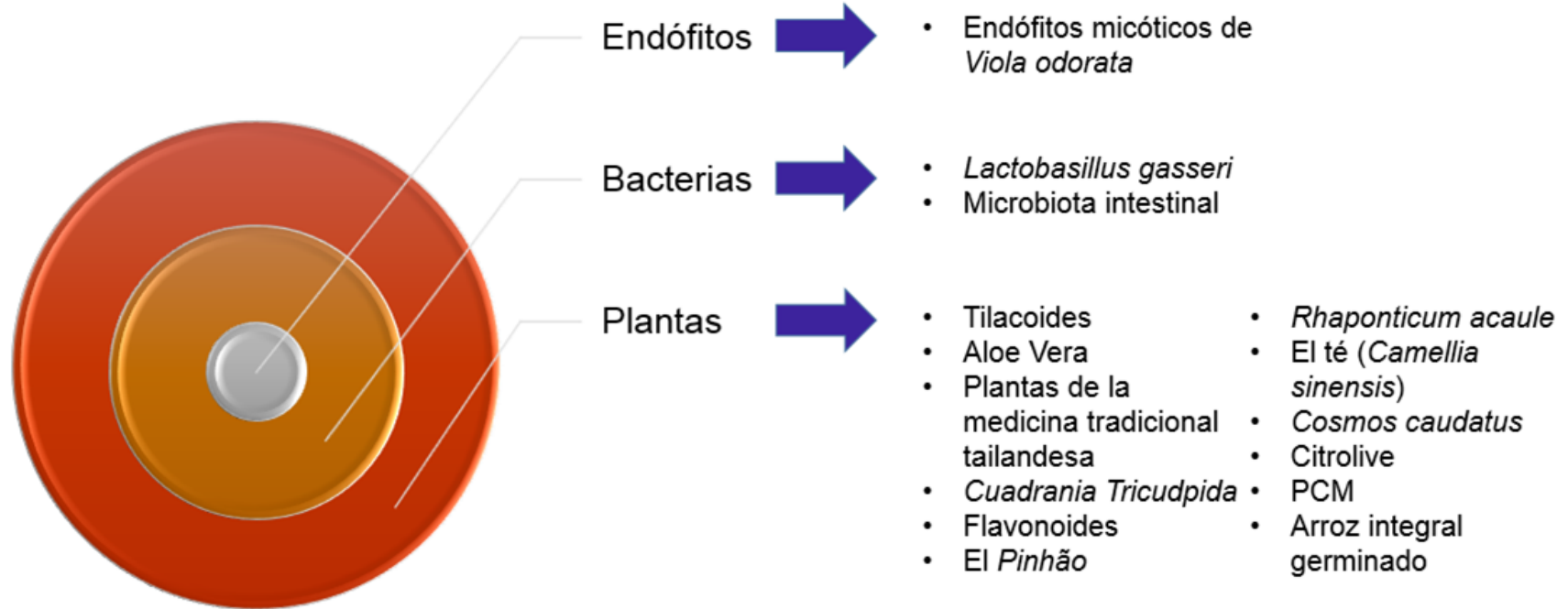
Clasificación por temas de los artículos seleccionados



- Extracto de plantas, árboles y frutas (flavonoides)
- Bacterias
- Endófitos de plantas
- Cribado Virtual



INHIBIDORES DE LA LIPASA PANCREÁTICA



Cribado Virtual (Herramientas computacionales)



Ayudan en el desarrollo de fármacos. Rápido, fácil y económico

TIPO DE ESTUDIO DE LOS INHIBIDORES

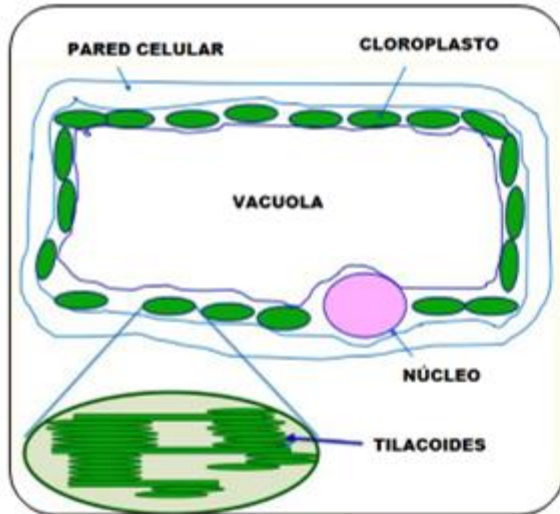
INHIBIDOR	TIPO DE ESTUDIO
Tilacoides	In vivo
Gel de aloe vera	In vitro
Plantas de la medicina tradicional tailandesa	In vitro
Cuadrana Tricuspidata	In vitro / in vivo
Pelaje del Pinhao	In vitro / in vivo
Aceite esencial de Rhapoticum acaule	In vitro
Cosmos Caudatus	In vivo
Camelia Sinensis	In sílico/ in vivo
Citrolive	In vitro / in vivo
PCM	In vivo
GBR	In vivo
Lactobacillus gasseri	In vivo
Microbiota intestinal	In vivo
Endófitos de Plantas	In vitro
Herramientas computacionales	In sílico



PLANTAS



TILACOIDES



Los tilacoides son las membranas de los cloroplastos de las hojas verdes responsables de la reacción de la luz en la fotosíntesis

Las proteínas hidrofobias en los tilacoides son responsables de la inhibición

La capacidad de los tilacoides para inhibir la lipasa incluso en presencia de sal biliar

Son extremadamente resistentes a la proteólisis por las enzimas de jugo gástrico y pancreático

Una diferencia básica entre los tilacoides y el *orlistat* es la liberación de las hormonas de la saciedad

No genera esteatorrea, mejora la microbiota intestinal y suprime el hambre hedónica.

GEL DE ALOE VERA

Posee un porcentaje de inhibición de la LP significativamente mayor que el del Orlistat in vitro

Presenta inhibición mixta: el inhibidor se une tanto al complejo enzimático libre como al complejo enzima-sustrato.



PLANTAS DE LA MEDICINA TRADICIONAL TAILANDESA

Son fuertes inhibidores de las enzimas digestivas de carbohidratos y lípidos, debido a su alto contenido de polifenoles y flavonoides.

Syzygium aromaticum
Cassia alata
Rhinacanthus nasutus
Thunbergia laurifolia
Cissus quadrangularis



Syzygium aromaticum

11. Crude Aloe vera Gel Shows Antioxidant Propensities and Inhibits Pancreatic Lipase and Glucose Movement In Vitro. Adv Pharmacol Sci. [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20]; 2016: 3720850. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736367/>

12. Sompong W, Muangngam N, Kongpatpharnich A, Manacharoenlarp C, Amorworasin C, Suantawee T, et al. The inhibitory activity of herbal medicines on the key enzymes and steps related to carbohydrate and lipid digestion. BMC Complement Altern Med [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20];16:439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5097378/>

CUADRANIA TRICUSPIDATA

Es un alimento funcional, ya que tiene propiedades antioxidantes e inhibitorias de la LP.

Sus efectos antiobesidad son debido a las agliconas y flavonoides

Los frutos inmaduros de *Cudrania tricuspidata* logran una inhibición de la LP más fuerte.

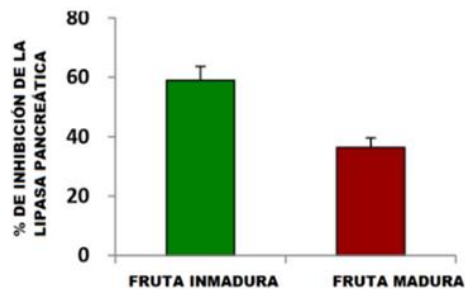


— 1 Cm

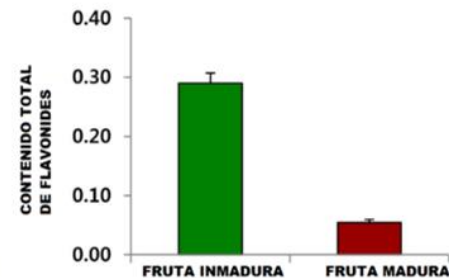
FRUTA INMADURA

FRUTA MADURA

A.



B.



Isoflavonoide 6,8-diprenilgenisteína de Cudrania tricuspidata

- Suh D, Sung E, Min H, Hyung S, Lee S, Hee Y, et al. Comparison of Metabolites Variation and Antiobesity Effects of Fermented versus Nonfermented Mixtures of *Cudrania tricuspidata*, *Lonicera caerulea*, and Soybean According to Fermentation In Vitro and In Vivo. PLoS One [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20];11(2):e0149022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743955/>
- Hee Y, Beom S, Liu Q, Do S, Yeon B, Kyeong M. Comparison of pancreatic lipase inhibitory isoflavonoids from unripe and ripe fruits of *Cudrania tricuspidata*. PLoS One [Internet] 2017 [Citado 2018 May 20];12(3):e0172069. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5333804/>
- Hee Y, Choi K, Liu Q, Beom S, Ji H, Kim M, et al. Anti-Obesity Effect of 6,8-Diprenylgenistein, an Isoflavonoid of *Cudrania tricuspidata* Fruits in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. Nutrients [Internet] 2015 [Citado 2018 May 20];7(12):10480- 10490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690096/>

El Pinhão

- El pelaje o la capa externa de este fruto es rica en taninos, los cuales son capaces de inhibir α -amilasas pancreáticas y salivales, estos también están asociados con la inhibición de las lipasas, especialmente la LP.
- Disminuye glicemia posprandial en ratas.
- Inhibe hasta el 68% a 500 μ g/ml

Aceite esencial de *Rhaponticum acaule*

- RaEO es un líquido hidrófobo extraído de varias partes de la planta.
- Inhibió la LP de pavo, con una inhibición máxima del 80% alcanzada a 2 mg/ml.
- Se demostró que la inhibición de la lipasa fue irreversible.

Cosmos caudatus

- El extracto etanólico de la hoja de *cosmos caudatus* es rico en polifenoles que aumentan la adiponectina.
- Desempeña papel preventivo contra hiperlipidemias, hipertensión y diabetes.
- No produjo diarrea, ni efectos secundarios visibles
- El tratamiento evito la absorción de grasa en ratas.
- Disminuye los niveles de leptina

El té (*Camellia sinensis*)

- Los polifenoles del té son predominantemente catequinas y taninos, estos poseen propiedades antioxidantes, antiglicémicas, anticancerígenas .
- También las teaflavinas y los polifenoles polimerizados pueden alterar el metabolismo de los lípidos al inhibir la síntesis de ácidos grasos y mejorar la oxidación de los ácidos grasos.



- 16.Ferreira R, Almeida G, Dorneles F, Koehnlein E, Marques C, Bracht A, Peralta R. Inhibition of Pancreatic Lipase and Triacylglycerol Intestinal Absorption by a Pinhão Coat (*Araucaria angustifolia*) Extract Rich in Condensed Tannin. *Nutrients* [Internet] 2015 [Citado 2017 oct 11]; 7, 5601-5614. Available at: <http://www.mdpi.com/2072-6643/7/7/5242/htm>
- 17..Mosbah H, Chahdoura H, Kammoun J, Hlila M, Louati H, Hammami S, et al. *Rhaponticum acaule* (L) DC essential oil: chemical composition, *in vitro* antioxidant and enzyme inhibition properties. *BMC Complement Altern Med* [Internet] 2018 [Citado 2018 May 20];18:79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5322639/>
- 18.Rahman H, Sahib N, Saari N, Abas F, Ismail A, Mumtaz M, et al. Anti-obesity effect of ethanolic extract from *Cosmos caudatus* Kunth leaf in lean rats fed a high fat diet. *BMC Complement Altern Med* [Internet] 2017 [Citado 2018 May 20];17:122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838999/>
- 19.Li Y, Chang Y, Deng J, Li W, Jian J, Gao J, et al. Prediction and evaluation of the lipase inhibitory activities of tea polyphenols with 3D-QSAR models. *Sci Rep* [Internet] 2016 [Citado 2018 May 20];6:34387. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5046073/>

CITROLIVE

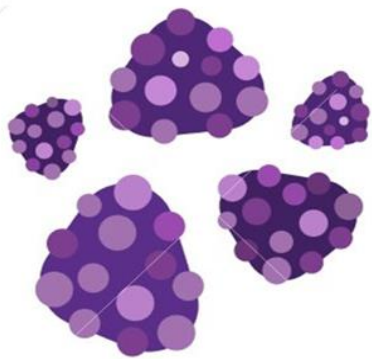
- Se obtiene de la combinación de cítricos y hojas de olivo
- Tuvo un efecto importante en la reducción de los niveles de Triglicéridos en plasma
- Ayudó a los síntomas de la inflamación hepática causada por una dieta alta en grasa.

PCM

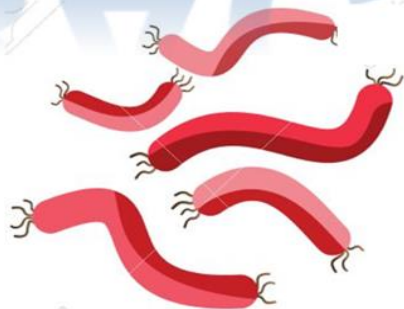
- Es la unión de dos hierbas medicinales *Diospyros kaki* y *Citrus unshiu*
- Inhiben la absorción de triglicéridos a través de la inhibición de LP
- Evita la acumulación de grasa en ratas

ARROZ INTEGRAL GERMINADO (GBR)

- Suprime la digestión de grasa mediante la inhibición de LP
- En el estudio se logró la reducción de la esteatosis



BACTERIAS



LACTOBACILLUS GASSERI

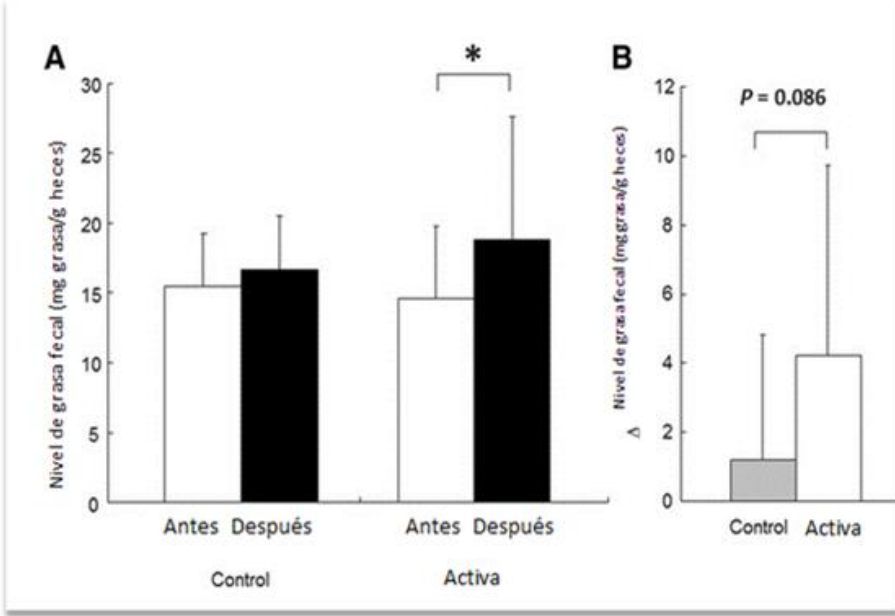


Es una bacteria probiótica del ácido láctico que se origina en el intestino humano.

Tiene la capacidad de mejorar el entorno intestinal y ejerce efectos anti obesidad en ratas y ratones.

Suprime la actividad de la LP, suprime la absorción de lípidos y un aumento en la excreción de grasa fecal en humanos.

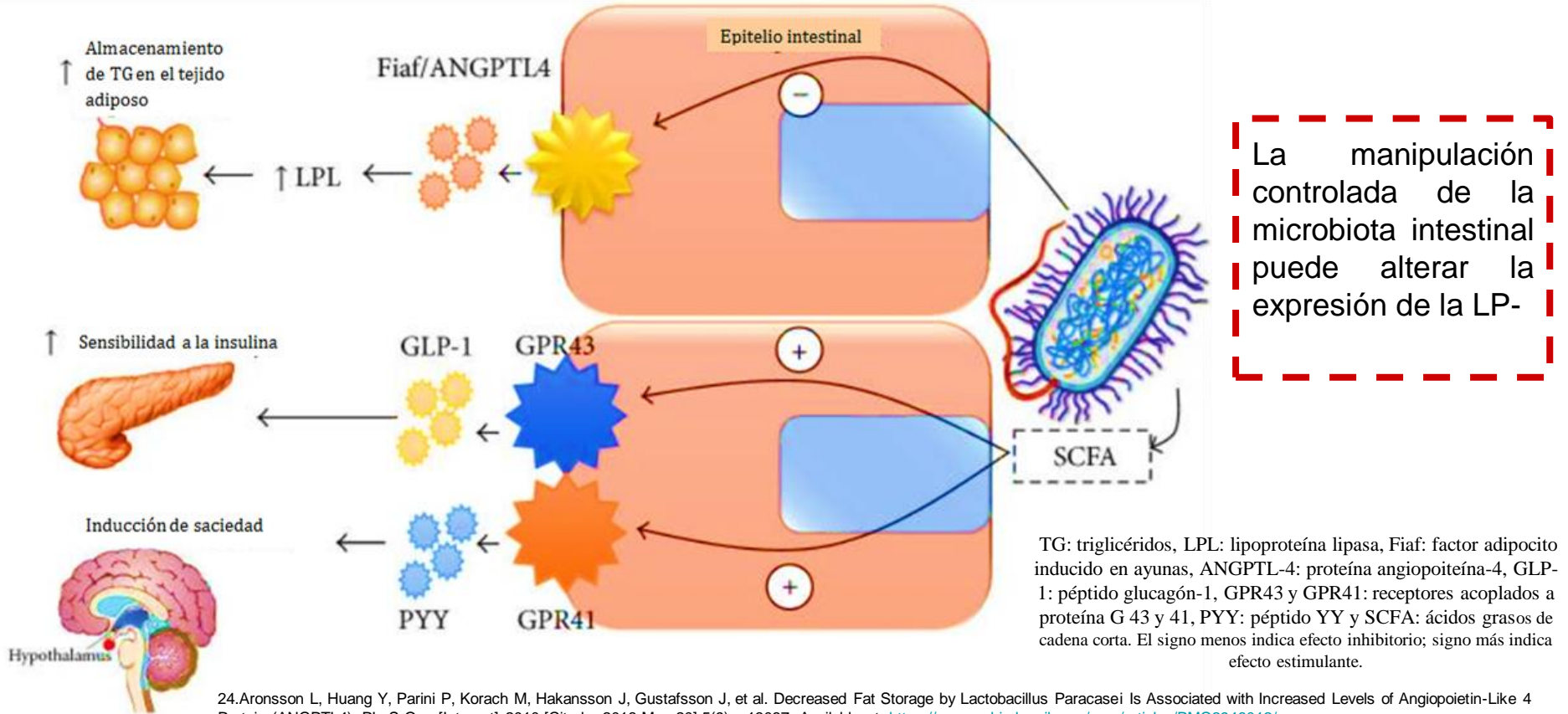
Ayuda a prevenir la grasa en el perímetro abdominal



(A) Se tomaron muestras de heces durante los últimos tres días del período pre-observacional (antes) y el período de admisión de leche fermentada (después), y se determinaron los niveles de grasa fecal. (B) La cantidad de cambio en los niveles de grasa fecal en el control y grupos de leche fermentada activa con *Lactobacillus gasseri*

23.Ogawa A, Kobayashi T, Sakai F, Kadooka Y, Kawasaki Y. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 suppresses fatty acid release through enlargement of fat emulsion size in vitro and promotes fecal fat excretion in healthy Japanese subjects. Lipids Health Dis [Internet] 2015 [Citado 2018 May 20];14:20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391304/>

EL FACTOR ADIPOCITO INDUCIDO POR AYUNO O LA PROTEÍNA ANGIOPOYETINA TIPO 4 (FIAF/ANGPTL4)





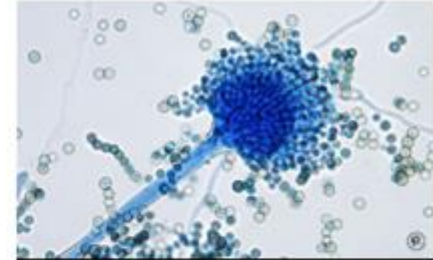
ENDÓFITOS DE PLANTAS



ENDÓFITOS DE *VIOLA ODORATA*



Es una planta de floración dura y herbácea con propiedades medicinales y nativa de Europa, Asia, América del Norte y Australia.



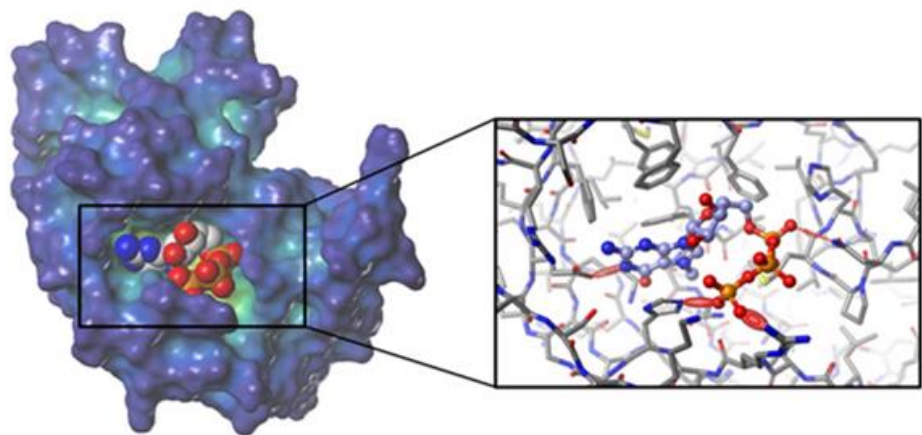
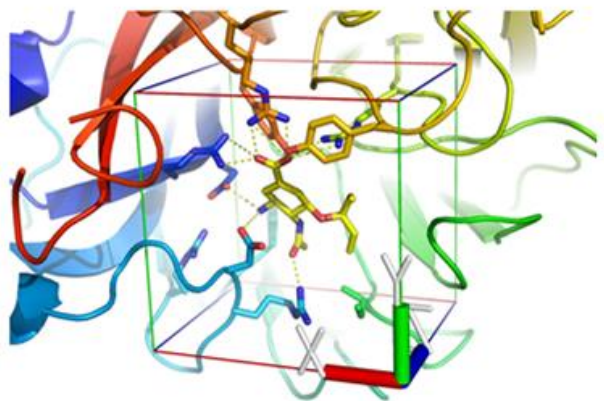
Aspergillus sp



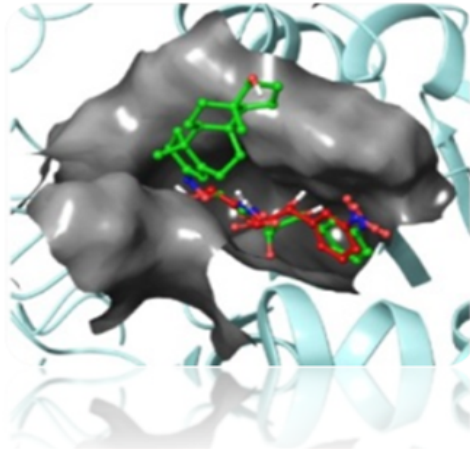
Grupo ubicuo de hongos filamentosos que abarca más de 200 millones. Se ha encontrado que cuenta con un gran potencial de inhibición de la LP.

Microorganismo identificado	La actividad anti-obesidad IC 50 (g / ml)
Orlistat*	0,49 ± 0,06
Aspergillus sp.	03.80 ± 0.23
Peniophora sp.	05,85 ± 0,5
Fusarium nematophilum	06,52± 0,95
Fusarium solani	07,00 ± 0,39

HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES



Los métodos computacionales de alta velocidad son utilizados actualmente como una herramienta de gran ayuda por su rapidez y bajo costo.



Se han identificado diversos inhibidores potentes contra la LP utilizando la base de datos de moléculas naturales ZINC entre las que se encuentra moléculas de plomo.

El acceso a un gran número de estructuras de cristal de proteína de alta resolución

Cribado de alto rendimiento

Acoplamiento de proteína-ligando


Ha acelerado enormemente el proceso de descubrimiento de fármacos.

DISCUSIÓN

<p>Se encontró que los tilacoides eran la mejor alternativa ya que inhiben la LP, generan saciedad y no producen esteatorrea.</p>	<p>Karin Stenkula descubrió en tilacoides de la espinaca que reducen la grasa corporal, el tamaño de las células adiposas, aumentan la excreción fecal y al igual que nuestra revisión no genera esteatorrea.</p>
<p>Otra de las alternativas que mostró ser efectiva fue el Gel de Aloe Vera, ya que su porcentaje de inhibición fue mayor al del Orlistat.</p>	<p>Rahoui Walid informó también sobre los efectos antiobesidad en ratas, donde se pudo evidenciar que evitó la acumulación de tejido adiposo, corrigió la dislipidemia e inhibió la LP.</p>
<p><i>Syzygium aromaticum</i> este presenta un porcentaje de inhibición óptimo el cual se le atribuyó al alto contenido que tiene de flavonoides.</p>	<p>Argañaraz Martínez demostró que los flavonoides presentes en <i>Tagetes minuta</i> usada para el té, ayudó a disminuir el peso en ratas y generó menos efectos secundarios.</p>
<p>El extracto de <i>Aspergillus sp.</i> presenta un IC50 bastante bueno en comparación con el Orlistat</p>	<p>Yuwan Wang utilizaron <i>Aspergillus niger</i> como un intermediario en la fermentación de té negro y así conseguir un compuesto bioactivo que tiene propiedades antioxidantes e inhibitoras de LP.</p>

<p>El extracto de <i>Aspergillus sp.</i> presenta un IC50 bastante bueno en comparación con el Orlistat</p>	<p>Yuwan Wang utilizaron <i>Aspergillus niger</i> como un intermediario en la fermentación de té negro y así conseguir un compuesto bioactivo que tiene propiedades antioxidantes e inhibidoras de LP.</p>
<p>Las hojas de té (<i>Camellia sinensis</i>) con ayuda de acoplamiento lograron mejor su potencial inhibitorio, incluso muy cercano al del Orlistat.</p>	<p>Alfonso Valenzuela reconoce que los polifenoles ayudan a la inhibición de la LP que en conjunto con los flavonoides pueden generar efectos antioxidantes, además de que el té ayuda a la termogénesis del tejido adiposo.</p>
<p>Otra de las posibles alternativas es <i>Cudrania tricuspidata</i> donde se pudo ver que sus frutos inmaduros tienen mayor contenido de flavonoides y fenoles que presentaron fuerte inhibición de LP.</p>	<p>Ji Yeon Jeong logró optimizar las condiciones de extracción con actividad mínima de inhibitoria de LP con mayor rendimiento obteniendo un compuesto que logró inhibir LP, pero no con un valor tan significativo.</p>
<p>Una de las ayudas que se encontró para la realización de medicamentos fueron las herramientas computacionales debido a su rapidez, eficacia y bajo costo.</p>	<p>Stefano Forli expone que el acoplamiento computacional se utiliza ampliamente para el estudio de las interacciones proteína-ligando y para el descubrimiento y desarrollo de fármacos.</p>

CONCLUSIONES



En el desarrollo de la revisión bibliográfica acerca de la obesidad y cómo actualmente se maneja en el mundo, se pudo ver la gravedad de esta patología, las causas y consecuencias que puede generar a futuro, las cuales podrían llegar a ser fatales si no se trata a tiempo esta enfermedad. Se evidenció que a nivel mundial los casos incrementan de manera exponencial y que cada vez es más frecuente en edades tempranas.

Se encontró que actualmente se emplean como tratamientos diferentes medicamentos sintéticos los cuales se ha visto que a pesar de que ayudan a combatir la obesidad, estos desencadenan bastantes efectos secundarios, haciendo que no sea del todo positivo su uso.

Se realizó una comparación crítica entre las diferentes estrategias orientadas a la inhibición de la LP como blanco molecular como lo son los árboles, las plantas, frutas, bacterias y endófitos de plantas en el tratamiento de la obesidad, las cuales son alternativas prometedoras para el desarrollo de un posible nuevo tratamiento para la obesidad. Encontrando que la mejor alternativa para el desarrollo a futuro de un medicamento natural que genera menos daño a las personas afectadas son los tilacoides, ya que, supera la capacidad de inhibición de la LP en comparación con el Orlistat y no genera esteatorrea.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹Organización Mundial de la Salud [Internet] 2016 [Citado 2017 sept 15]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- ²Ardila E. Perímetro de cintura aumentado y riesgo de diabetes. Comentarios Editoriales [Internet]. 2016 [Citado 2017 sept 15]; 41(3):161-162 Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v41n3/v41n3a03.pdf>
- ³González J, Rodríguez J, Monte A. Las lipasas: enzimas con potencial para el desarrollo de biocatalizadores inmovilizados por adsorción interfacial. Revista Colombiana de Biotecnología [Internet] 2010 [Citado 2017 oct 11]; 12(1): 125-127 Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/biotecnologia/article/view/15574/38075>
- ⁴Al-Suwailem K, Al-Tamimi A, Al-Omar M, Al-Suhibani S. Safety and Mechanism of Action of Orlistat (Tetrahydrolipstatin) as the First Local Antiobesity Drug. Journal of Applied Sciences [Internet] 2006 [Citado 2017 oct 11]; 2(4):205-206. Available online at: https://www.researchgate.net/publication/233917516_Safety_and_Mechanism_of_Action_of_Orlistat_Tetrahydrolipstatin_as_the_First_Local_Antiobesity_Drug
- ⁵Wright S, Aronne L. Causes of obesity. Abdom Radiol [Internet] 2012 [Citado 2018 ene 13];37(5):730-732. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-012-9862-x>
- ⁶García A, Creus E. La obesidad como factor de riesgo, sus determinantes y tratamiento. Revista Cubana de Medicina General Integral [Internet] 2016 [Citado 2018 Mar 26];32(3):1-12. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedgenint/cmi-2016/cmi163k.pdf>
- ⁷Dirección de Epidemiología y Demografía- Ministerio de Salud y Protección Social. ANALISIS DE SITUACIÓN DE SALUD (ASIS) COLOMBIA, 2016 [Internet] 2016 [Citado 2018 Jul 29]; 120-122 Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2016.pdf>
- ⁸Mancillas L, Morales G. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Gac Méd Méx [Internet] 2004 [Citado 2018 Enero 26];140(2):s94. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2004/gms042m.pdf>