

Boletín técnico



Polo territorial de desarrollo de ingredientes funcionales y aditivos, a partir de granos ancestrales, para la industria alimentaria mundial.



D-fagomina, aditivos funcional de alto impacto

Apoyado por



D-fagomina

El presente boletín, se desarrolla en el marco de la difusión de las líneas de trabajo de prospección y desarrollo de ingredientes y aditivos del **Polo Territorial de Granos Ancestrales (PYT-2017-0495)**, iniciativa apoyada por la **Fundación para la Innovación Agraria (FIA)**, a través del **Fondo de Inversión Estratégica (FIE)**.

Los iminosazúcares son inhibidores de las disacaridasas intestinales como la sacarasa, la lactasa y la maltasa, así como otras glicosidasas (es decir, exo y endosacaridasas) que degradan los sacáridos oligoméricos y poliméricos^(1, 2). Este efecto inhibitor tiene el potencial de apagar y retrasar la respuesta hiperglucémica a la sacarosa y a los almidones orales. Esto es importante desde el punto de vista nutricional porque la hiperglucemia persistente por abuso de carbohidratos puede provocar resistencia a la insulina (RI), glucemia en ayunas elevada y exceso de peso, el aumento de la circunferencia de la cintura, la dislipidemia y la hipertensión son factores del llamado síndrome metabólico⁽³⁾. La RI puede convertirse en diabetes tipo 2, lo que conlleva un riesgo importante de Enfermedades No Transmisibles, que es, con mucho, la principal causa de morbilidad y mortalidad en muchos países⁽⁴⁾. La obesidad y la diabetes tipo 2 se consideran epidemias modernas y su incidencia es particularmente alarmante entre los niños y adolescentes⁽⁵⁾. El problema está lejos de ser abordado de manera satisfactoria, considerando la alta disponibilidad y el bajo costo de los alimentos densos en energía en comparación con las alternativas más saludables de baja densidad energética^(6, 7).

La D-fagomina es un imino-azúcar que se encuentra en el trigo sarraceno (*Fagopyrum esculentum* Moench) que se usa como un suplemento dietético o un componente alimentario funcional. Puede reducir los riesgos de desarrollar resistencia a la insulina, sobrepeso y un exceso de bacterias potencialmente patógenas. Como molécula, la D-Fagomina puede volverse cada vez más importante para la industria alimentaria.

D-Fagomina (Fig. 1) es un iminociclitol, también conocido como iminoazucars. La D-Fagomina y otros iminoazucars son inhibidores de la glucosidasa intestinal, tienen el potencial de reducir la concentración de glucosa en sangre postprandial.

Por lo tanto, la D-Fagomina atenúa las alteraciones metabólicas inducidas por una dieta de alta densidad energética, puede reducir el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y tener sobrepeso. La D-Fagomina ejerce una doble acción durante su tránsito a lo largo del tracto intestinal. Primero retrasa efectivamente la descomposición de la sacarosa y el almidón, reduciendo así la concentración de glucosa en sangre sin afectar la insulinemia; y segundo, aglutina selectivamente Enterobacteriaceae fimbriada como *Escherichia coli* y *Salmonella* entérica y promueve la adhesión de bacterias probióticas a la mucosa intestinal⁽⁸⁾. La historia de su consumo humano junto con sus propiedades bioactivas hace de la D-Fagomina, un candidato adecuado para convertirse en un suplemento dietético y/o componente funcional de alimentos.

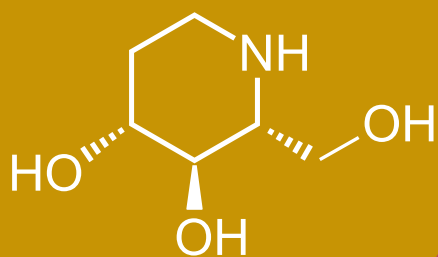


Figura 1

Estructura química de la D-Fagomina.

1,2,5-tridesoxi-1,5-imino-D-arabino-hexitol

IUPAC/Nombre químico: (2R, 3R, 4R) -2- (hidroximetil) piperidina-3,4-diol

Fórmula química: C₆H₁₃NO₃

Masa exacta: 147.0895

Peso molecular: 147.174 g/mol

Análisis elemental: C, 48.97%; H 8,90%; N 9,52%; O, 32,61%
CAS: 53185-12-9

Los iminociclitolos, también conocidos como iminoazúcares, son análogos de carbohidratos en los que el oxígeno endocíclico ha sido reemplazado por nitrógeno (Fig.1) y las configuraciones espaciales de los grupos hidroxilo coinciden con las de los azúcares (por ejemplo, glucosa, galactosa, fucosa y manosa).

El descubrimiento de piperidinas polihidroxiladas es uno de los logros más notables en el campo de los productos naturales. Se unen específicamente a los sitios activos de las glicosidas imitando los azúcares naturales correspondientes. Dado que las glicosidas están involucradas en numerosos procesos biológicos, las piperidinas polihidroxiladas tienen un potencial terapéutico notable para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades que incluyen infecciones virales, cáncer, SIDA y diabetes ⁽⁹⁾.

El uso de extractos vegetales ricos en iminociclitolos con fines terapéuticos empezó en las medicinas tradicionales, principalmente la china, dónde era habitual el empleo de hojas de *Morus alba* (morera), posteriormente descubierta como una fuente muy rica en iminociclitolos ⁽¹⁰⁾.

Los inhibidores glucosidasas pueden modificar la actividad tanto de enzimas que actúan sobre la síntesis y degradación de carbohidratos y glicoconjugados como de las proteínas implicadas en su reconocimiento. Además, los iminociclitolos presentan ventajas frente a moléculas polares de bajo peso molecular ya que:

- i) son solubles en agua y metabólicamente estables, debido a su alta oxigenación;
- ii) se absorben en el intestino delgado (en mayor o menor grado dependiendo de la polaridad del compuesto);
- iii) se metabolizan, o lo hacen en un bajo o nulo porcentaje; y
- iv) son excretados rápidamente e intactos, por vía renal ⁽¹¹⁾.

La D-Fagomina está presente en alimentos comunes a base de trigo sarraceno en cantidades que varían de 1 a 25 mg / kg o mg / L, es estable durante la ebullición, horneado, fritura y fermentación, y se biosintetiza al brotar la semilla.

D-Fagomine fue el primer iminoazúcar encontrado en plantas y está presente en la dieta humana, ya que la harina de trigo sarraceno se utiliza en la elaboración de muchos alimentos tradicionales como los fideos soba japoneses, los galletes de Bretaña franceses y la polenta italiana.

La D-Fagomina presenta la configuración molecular de D-glucosa y D-manosa en los carbonos 3, 4 y 5. La D-fagomina es un compuesto particularmente estable, tanto química como metabólicamente ⁽¹²⁾.

Existen pocos iminociclitos disponibles en el mercado y se está investigando su posible aplicación principalmente como agentes antidiabéticos, anti infecciosos, anticancerígenos.

Los carbohidratos representan la fuente de energía principal en la mayoría de las dietas, siendo el almidón y la sacarosa los más importantes en la alimentación humana. Estos polímeros y oligómeros deben ser escindidos mediante hidrólisis enzimática en el aparato digestivo para transformarse en moléculas más cortas y finalmente en monosacáridos absorbibles.

La diabetes mellitus de tipo 2, o diabetes mellitus no insulino dependiente es la forma más común de diabetes, según la Organización Mundial de la Salud representa el 90% de los casos (300 millones de personas). Es un trastorno metabólico asociado a obesidad y caracterizado por una elevada concentración de glucosa en la sangre (hiperglicemia) debida a una disfuncionalidad de la insulina o de sus receptores en hígado, músculo y tejido adiposo (resistencia a la insulina).

Para tratar de paliar los efectos tóxicos que tiene para el organismo la elevada concentración de glucosa en sangre, consiste en suplementar la dieta con productos que bloqueen alguna de las vías que contribuyen a aumentar su concentración, usando, por ejemplo inhibidores de glicosidasas y glicosiltransferasas, como los iminociclitos. Estos compuestos pueden ayudar al control del estado hiperglicémico por dos vías: inhibiendo la hidrólisis de carbohidratos a glucosa en el intestino, reduciendo así la absorción de glucosa o inhibiendo la hidrólisis de glicógeno en el hígado, evitando así la liberación de glucosa a la sangre a partir de este órgano ⁽¹¹⁾.



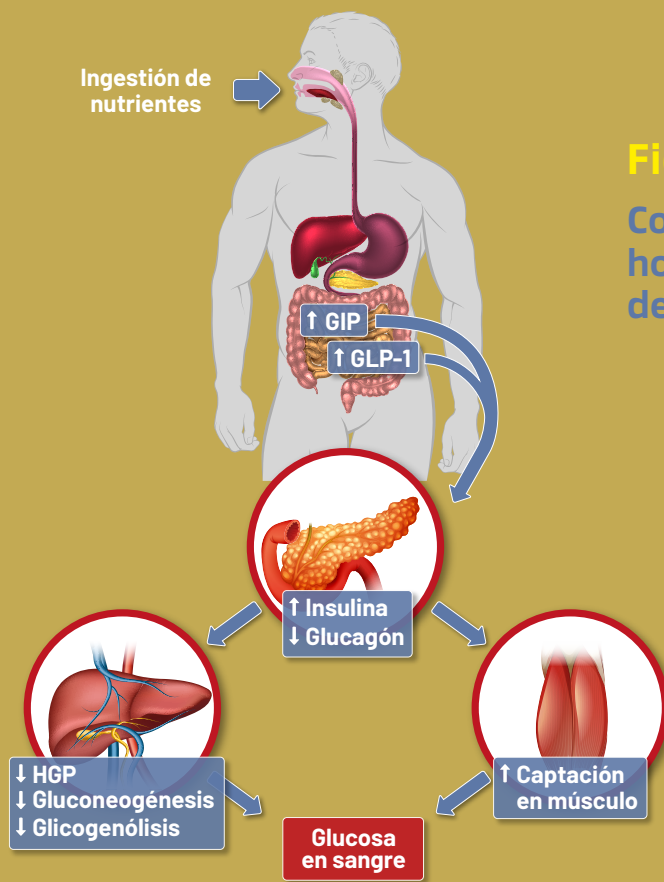


Figura 1

Control periférico de la homeostasis de la glucosa después de la ingesta.

D-Fagomina causa una disminución de la concentración de glucosa en sangre postpandrial de forma dependiente de la dosis sin estimular la liberación de insulina ni afectar a la absorción de glucosa en el intestino.

La administración de D-Fagomina, retrasa la aparición de la concentración máxima de glucosa a los 30 minutos cuando es administrada a la dosis de 2 mg/Kg de peso corporal.

D-Fagomina modula la concentración de glucosa después de la ingesta de sacarosa o almidón probablemente retardando la hidrólisis de sacarosa en el intestino delgado por disminución de la actividad de las glicosidasas de la mucosa intestinal.

D-Fagomina inhibe la adhesión de bacterias fimbriadas al intestino como *S. entérica* y *E. coli* sin afectar a cepas potencialmente beneficiosas.

D-Fagomina administrada en una dieta combinada rica en grasa y sacarosa disminuye los niveles basales de glucosa, insulina y glucagón en sangre. Reduce además en incremento de peso corporal y el % de grasa abdominal y hepática ⁽¹¹⁾.

Basado en toda esta evidencia, la D-Fagomina se puede utilizar como ingrediente dietético o componente alimentario funcional para reducir los riesgos para la salud asociados con una ingesta excesiva de carbohidratos de digestión rápida o un exceso de bacterias potencialmente patógenas.

Citas bibliográficas

- 1.- Gloster, T.M., *Biochem. Soc. Trans.* 2012, 40, 913-928.
- 2.- Cantarel, B., Coutinho, P., Rancurel, C., Bernard, T., Lombard, T., Henrissat, B. *Nucleic Acids Res.* 2009, 37, D233-238.
- 3.- Gloster, T.M. y Davies, G.J. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 305-320.
- 4.- Lairson, L.L., Henrissat, B., Davies, G.J., Withers, S.G. *Annu. Rev. Biochem.* 2008, 77, 521-555.
- 5.- Heightman, T.D., Vasella, A.T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1999, 38, 750-770.
- 6.- Koshland, D.E. *Biological Reviews* 1953, 28, 416-436.
- 7.- Vasella, A., Davies, G.J., Bohm, M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2002, 6, 619-629.
- 8.- Min I.S., et al. *Tetrahedron* 69 (2013) 3901-3906. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.03.046>
- 9.- Gómez L. et al. *British Journal of Nutrition* 2012, 107, 12, 1739-1746.
<https://doi.org/10.1017/S0007114511005009>
- 10.- Asano N., et al. *Tetrahedron: Asymmetry* 11 (2000) 1645-1680.
- 11.- Gómez Cortés, Livia. 2013. Iminociclitos como inhibidores de glicosidasas y su posible aplicación como coadyuvantes en el tratamiento de trastornos metabólicos e infecciones. Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Facultad de Farmacia, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Programa de Doctorado de Biotecnología.
- 12.- Amézqueta, S. et al. *Anal Bioanal Chem* (2012) 402:1953-1960.
<http://doi.org/10.1007/s00216-011-5639-2>

Documento elaborado por:

Dr ©. Cesar Espinoza Pinochet
Investigador senior, Universidad de Concepción
Polo Territorial de Granos Ancestrales.