



Trabajo Original

Evaluación del efecto hipoglucemiante de una fracción peptídica de las semillas de chíá (*Salvia hispanica* L.) en ratas macho Wistar inducidas con aloxano *Evaluation of the hypoglycemic effect of a peptide fraction of chia seeds (Salvia hispanica L.) in male Wistar rats induced with alloxan*

Irving Sosa Crespo¹, Luis Chel Guerrero¹, Juan José Acevedo Fernández², Elizabeth Negrete León² y David Betancur Ancona¹

¹Facultad de Ingeniería Química. Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán. México. ²Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Morelos. Cuernavaca, Morelos. México

Resumen

Introducción: se han realizado investigaciones sobre la diabetes con péptidos de diferentes fuentes alimentarias en animales experimentales para aplicarse después en los seres humanos.

Objetivo: la finalidad de este trabajo fue evaluar en ratas el efecto hipoglucemiante de una fracción peptídica de chíá obtenida por hidrólisis enzimática.

Materiales y métodos: de la harina de chíá se obtuvo una fracción rica en proteína que fue hidrolizada con pepsina-pancreatina, generándose una fracción peptídica (> 10 kDa) por ultrafiltración. Se utilizaron cinco grupos de ratas (uno de normoglucémicas y cuatro de diabetizadas con aloxano). Se realizó una curva de tolerancia a la sacarosa, proporcionándoles el disacárido antes de la medición. La sangre se tomó de la punta de la cola a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos.

Resultados: el contenido proteico de la harina fue del 49,51 %. La fracción peptídica (> 10 kDa) presentó un 91 % de proteína; de esta se suministró una dosis de 50 mg/kg que demostró una tendencia a la disminución de la glucosa sanguínea en la primera hora, aunque no se encontró significancia entre el blanco y las dosis evaluadas. No hubo disminución de la absorción de glucosa frente al fármaco de referencia. A los 120 min del periodo postprandial no se encontraron diferencias entre las dosis, el blanco y la acarbose, lo que denota un retorno al estado basal. Los valores en las ratas diabetizadas fueron opuestos a los de la acarbose, por lo que no existió relación entre el mecanismo de acción del fármaco con el efecto analizado.

Conclusión: las fracciones peptídicas de chíá de > 10 kDa no presentaron efecto hipoglucemiante con la dosis única suministrada.

Palabras clave:

Fraciones peptídicas.
Diabetes. Chíá.
Hipoglucemiante.
Aloxano. Ratas.

Abstract

Introduction: diabetes research with peptides from foods has been conducted in animal experiments to be later applied to humans.

Objective: the main purpose of this work was to evaluate in rats the hypoglycemic effect of a peptide fraction of chia seeds derived by enzymatic hydrolysis.

Materials and methods: from chia flour a protein-rich fraction was obtained, which was hydrolyzed with pepsin-pancreatin system enzymes to yield a peptide fraction (> 10 kDa) by ultrafiltration. Five rat groups (one normoglycemic and four diabetized with alloxan) were used. A sucrose tolerance curve was performed, providing the disaccharide before measurement. Blood was taken from the tip of the tail at 0 (before sugar), 30, 60, 90, and 120 minutes.

Results: the protein content of chia flour was 49.51 %. The peptide fraction (> 10 kDa) had 91 % of protein. A dose of 50 mg/kg showed in rats a tendency to decrease blood glucose within the first hour, but no significance was found between the target and the doses evaluated. There was no decrease in glucose absorption vs. the reference drug. At 120 min postprandial, no differences were found between doses, water, and acarbose, showing a return to the baseline status. The tolerance curve in diabetic rats was opposite to that of acarbose, so there was no relationship between the drug's mechanism of action and this analyzed effect.

Conclusion: the peptide fraction of chia of > 10 kDa showed no hypoglycemic effect at the single dose that was administered.

Keywords:

Peptide fraction.
Diabetes. Chia.
Hypoglycemic.
Alloxan. Rats.

Recibido: 23/03/2021 • Aceptado: 10/08/2021

Agradecimientos: esta investigación contó con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT-México) a través de la beca doctoral 187275 con N.º de Registro 43838.

Conflicto de intereses: no existen conflictos de intereses.

Sosa Crespo I, Chel Guerrero L, Acevedo Fernández JJ, Negrete León E, Betancur Ancona D. Evaluación del efecto hipoglucemiante de una fracción peptídica de las semillas de chíá (*Salvia hispanica* L.) en ratas macho Wistar inducidas con aloxano. *Nutr Hosp* 2021;38(6):1257-1262

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03622>

Correspondencia:

David Betancur Ancona. Facultad de Ingeniería Química. Universidad Autónoma de Yucatán. Periférico Norte kilómetro 33.5, Periférico de Mérida Lic. Manuel Berzunza 13615, Chuburná de Hidalgo. 97203 Mérida, Yucatán. México
e-mail: bancona@correo.uady.mx

INTRODUCCIÓN

Diversas enfermedades, como el síndrome metabólico, las complicaciones micro y macrovasculares (1) y la hiperglucemia, son tan solo algunos de los padecimientos más frecuentes del siglo *xxi* y que más afectan a millones de individuos en todo el mundo (2). En este sentido, una de las alteraciones de la salud con mayor incidencia y prevalencia en la población mundial es la diabetes, enfermedad caracterizada por una hiperglucemia crónica debida a que el páncreas no produce la suficiente insulina, o a que la hormona producida no se metaboliza acorde a las necesidades del individuo (3). Desafortunadamente, este padecimiento puede llegar, en ocasiones, a generar necrosis en ciertas partes corporales, amputaciones e incluso la muerte. Entre los distintos tipos de las clasificaciones de la enfermedad está la diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2), que podría controlarse adecuadamente si se detecta en la fase temprana. En este sentido, una buena alimentación, el ejercicio físico moderado y los agentes hipoglucemiantes pueden ayudar al paciente a tener una mejor calidad de vida (4). Adicionalmente, cuando esto no es suficiente, se recurre a fármacos orales como la acarbosa, que podría mejorar los niveles de hemoglobina glicosilada en los pacientes con DM2. Este fármaco inhibe la actividad de la α -glucosidasa en las células epiteliales del borde superior del intestino delgado, retrasando la absorción de glucosa postprandial (5,6).

Otra de las formas que los pacientes con DM2 han empleado para disminuir su glucemia postprandial son remedios caseros y ancestrales que tienen como base, principalmente, algunos de los alimentos conocidos como funcionales. Entre las fuentes empleadas se encuentran aquellas de origen animal, como el suero de la leche, y aquellos otros de origen vegetal, como son algunas semillas. De estas últimas se han empleado macronutrientes como son las proteínas o sus fracciones, que pueden actuar como inhibidores de la α -amilasa, la α -glucosidasa y la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV), procedentes de leguminosas tales como *Vigna unguiculata* (7); como antioxidantes y antihipertensivos, procedentes de leguminosas como el frijol amargo (8); y como antihipertensivos y antioxidantes, procedentes de semillas como las de chía (9). Estas últimas presentan un buen balance de aminoácidos y una calidad proteínica similar a la de semillas como la lenteja, mayor que el de las leguminosas como el garbanzo y otras semillas oleaginosas (10), indicando que pueden ser una buena fuente para la obtención de péptidos con actividad biológica. Adicionalmente, las semillas, como las de chía, han demostrado que algunas de sus fracciones peptídicas presentan un efecto inhibitorio *in vitro* sobre el metabolismo de la glucosa al actuar sobre enzimas como la α -amilasa y la α -glucosidasa (11). A pesar de las recientes investigaciones, hasta ahora no han sido completamente estudiados los efectos de la chía para disminuir los niveles de glucosa postprandial a partir de distintas fracciones peptídicas; por lo que este trabajo tuvo como objetivo principal evaluar en ratas macho de la cepa Wistar el efecto hipoglucemiante de una fracción peptídica de chía (*Salvia hispanica* L.) derivada de la hidrólisis mediante pepsina y pancreatina.

MATERIALES Y MÉTODOS

OBTENCIÓN DE LA HARINA Y LA FRACCIÓN RICA EN PROTEÍNA DE LAS SEMILLAS DE CHÍA (*SALVIA HISPANICA* L.)

Las semillas de chía (*Salvia hispanica*, L.) de la marca Ecopan Organic^a se obtuvieron en un supermercado de la ciudad de Mérida, Yucatán, México. La muestra se trituró utilizando un procesador de alimentos marca Moulinex[®], modelo AR9868. Las semillas trituradas fueron desgrasadas utilizando hexano como solvente a 55 °C en un sistema Friedrich (Travilab, Yucatán, México). Una vez desgrasada, la muestra se secó a 50 °C durante cinco horas hasta la completa evaporación del solvente. Posteriormente, se procedió a una molienda utilizando el mismo procesador. La harina obtenida se sometió a un fraccionamiento en seco utilizando un tamiz tipo Tyler con una malla 100 en un sistema de agitación y tamizado tipo Ro-Tap[®] (Laval Lab Inc, Quebec, Canadá) de acuerdo con la metodología reportada por Vázquez-Ovando (12). Se obtuvieron dos fracciones, una rica en fibra (partículas > 140 μ m) (FRF) y una rica en proteína (partículas < 140 μ m) (FRP), de la cual fue obtenida la fracción peptídica a analizar (11).

HIDÓLISIS ENZIMÁTICA Y ULTRAFILTRACIÓN

La fracción rica en proteína fue hidrolizada mediante un sistema enzimático secuencial según una modificación de la metodología reportada por Sosa-Crespo y cols. (11). El proceso consistió en una primera digestión con la enzima pepsina (pH 2) seguida de una segunda digestión con pancreatina (pH 7.5) durante 45 min a 37 °C para cada enzima; la hidrólisis fue detenida por calentamiento a 80 °C durante 20 min. El hidrolizado se dejó enfriar y posteriormente se centrifugó a 10.947 \times g durante 20 min a una temperatura de 5 °C, obteniéndose una porción soluble que fue fraccionada mediante un equipo provisto de una celda de ultrafiltración de alto rendimiento (Modelo 2000, Millipore). Se utilizó una membrana de corte > 10 kDa para hacer pasar la muestra con la ayuda de presión positiva basada en N₂ y agitación constante. La fracción retenida se consideró la > 10 kDa y la permeada se consideró de 5-10 kDa. Se utilizó la fracción mayor para realizar el estudio con ratas inducidas con aloxano. La muestra ultrafiltrada se secó en una liofilizadora (LABCONCO[®], FreeZone, 4.5, EUA).

ANIMALES EXPERIMENTALES

Para la evaluación del efecto hipoglucemiante se emplearon 25 ratas macho Wistar (200-250 g) de 10 semanas de edad. Todos los experimentos se realizaron siguiendo la NOM-062-ZOO-1999 (13), referente a las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio. De igual manera, el estudio se llevó a cabo con la aprobación del comité de ética de la Comisión para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CCUAL) de la Facultad de Medicina de la Universidad

Autónoma de Morelos, México, de cuyo bioterio se obtuvieron las ratas para el ensayo. Los modelos animales se mantuvieron en condiciones estándar de laboratorio en un cuarto con aire acondicionado a 25 ± 3 °C de temperatura y a un 50-65 % de humedad relativa. De igual manera, se consideró un fotoperiodo, es decir, un ciclo de 12 h de día y 12 h de noche. Los animales se alimentaron con el alimento Lab Diet 5001 Roedor® y tuvieron acceso libre al agua.

ADMINISTRACIÓN DE ALOXANO

Las ratas se dejaron ayunar durante 16 horas antes de la administración de 150 mg/kg de aloxano monohidratado disuelto en una solución salina. El fármaco se administró por vía intraperitoneal con una jeringa para insulina. La presencia de niveles elevados de glucosa se confirmó a las 72 horas de la administración. Las ratas que presentaron más de 200 mg/dl de glucosa sanguínea en ayunas fueron las utilizadas en el estudio. Diez días después de la confirmación de la hiperglucemia, a las ratas diabetizadas se les realizó una curva de tolerancia a la sacarosa (CTS).

EVALUACIÓN DE LA TOLERANCIA A LA SACAROSA EN UN MODELO INDUCIDO CON ALOXANO

La noche antes de la realización de la CTS, los animales se pusieron en ayuno de 16 horas. La fracción peptídica (> 10 kDa) de chíá se disolvió en agua purificada y se administró por vía intragástrica a razón de 50 mg/kg (grupo 2) y 100 mg/kg (grupo 3), respectivamente. Posteriormente se utilizó acarbosa (10 mg/kg) como fármaco de referencia (grupo 4). El grupo de control de las ratas diabetizadas (sin tratamiento, grupo 1), así como las ratas normoglucémicas (grupo 5), recibieron agua purificada en el mismo volumen (0,5 ml/100 g) mediante la misma vía. Diez minutos después de la administración de las muestras evaluadas se proporcionó oralmente a cada rata una dosis de 0,5 g/ml de sacarosa en solución. Posteriormente se extrajeron muestras sanguíneas de la cola de cada rata a los 0 (antes de la administración oral), 30, 60, 90 y 120 minutos. La concentración de glucosa sanguínea se estimó por un método enzimático de glucosa-oxidasa, utilizando un glucómetro comercial (Accu-Chek Active, Roche®) que se calibró y estandarizó antes y durante las mediciones de glucosa. El porcentaje de variación de la glucemia para cada grupo se calculó en relación al nivel inicial (0 h) usando la siguiente fórmula (14):

$$\% \text{ de variación de la glucemia} = (Gx - Go) \times 10 / Go$$

Donde: Go = valor de glucemia inicial sin suministro de sacarosa; Gx = valor de glucemia a los 0, 30, 60, 90 y 120 min.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados fueron analizados mediante la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. Para

evaluar los efectos hipoglucemiantes de la fracción peptídica se utilizaron como variable independiente el tiempo postprandial y como variable de respuesta el contenido de glucosa sanguínea. Se utilizó un análisis de la varianza (ANOVA) de una vía con un nivel de confianza del 95 %. Se empleó una prueba de rangos múltiples de Duncan para identificar las diferencias significativas. Los resultados se calcularon de acuerdo con lo establecido por Montgomery (2004) (15) y se procesaron con el programa estadístico Statgraphics Plus 5.1.

RESULTADOS

Se obtuvieron 9,0 kg de harina desgrasada de chíá procesada, presentando un rendimiento de 101,5 g/kg de la FRP, que presentó un 6,69 % de humedad y un 49,51 % b.s. de proteína. El contenido proteínico de la fracción ultrafiltrada (> 10 kDa) a partir del hidrolizado de pepsina-pancreatina fue del 91 % b.s., indicando una elevada presencia de este componente. Se tomó la decisión de estudiar específicamente esta fracción debido a que en estudios previos se reporta una alta capacidad inhibitoria de las enzimas α -amilasa, con un 85,6 %, y α -glucosidasa, con un 78,0 % (11).

EFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE UNA FRACCIÓN PEPTÍDICA DE CHÍA EN UN MODELO ANIMAL INDUCIDO CON ALOXANO

La CTS en los modelos animales inducidos con aloxano demostró que a los 30 min del periodo postprandial se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) del tratamiento con acarbosa con respecto al blanco (Tabla I). No se encontraron diferencias significativas de contenido glucosídico entre el blanco y las dosis evaluadas de la fracción peptídica de chíá ($p > 0,05$). Sin embargo, a los 120 min, las dos concentraciones estudiadas y el fármaco de referencia presentaron un mayor contenido de glucosa en sangre en comparación con el blanco.

Adicionalmente, a pesar de que la dosis de 50 mg/kg presentó una tendencia a disminuir la glucosa en la primera hora postprandial, la CTS demostró un comportamiento interesante, debido a que no se encontró ninguna diferencia significativa ($p > 0,05$) entre el blanco y las dosis de chíá analizadas a los 30 min postprandiales.

VARIACIÓN DE LA GLUCOSA EN LAS RATAS INDUCIDAS CON ALOXANO

Los resultados demostraron que, a los 30 min de la ingesta, se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) en el porcentaje de variación del blanco (220,55 %) con respecto a las dosis de 50 y 100 mg/kg de la fracción peptídica (Fig. 1); sin embargo, no existió diferencia entre ambas dosis mencionadas. Aunado a lo anterior, la variación de la glucosa fue disminuyendo a medida que fue transcurriendo el tiempo, de manera que a los 120 min

Tabla I. Curva de tolerancia a la sacarosa en ratas diabetizadas administradas con la fracción peptídica > 10 kDa

Dosis del péptido (mg/kg)	Tiempo (min)				
	0	30	60	90	120
	Contenido de glucosa (mg/dl)				
Blanco	76,5 ± 4,59	246,0 ± 21,21	192,5 ± 60,45	144,5 ± 47,72	78,0 ± 26,87
50	86,2 ± 0,89	259,5 ± 30,07	237,0 ± 44,13	198,2 ± 43,58	158,0 ± 37,71*
100	92,5 ± 1,76	241,5 ± 24,39	245,0 ± 17,67	213,5 ± 13,78	168,0 ± 2,82*
Acarb 10	96,6 ± 7,2	149,0 ± 5,24*	163,0 ± 14,76	159,6 ± 22,01	153,3 ± 22,02*

*Indica una diferencia significativa ($p < 0.05$) con respecto al blanco.

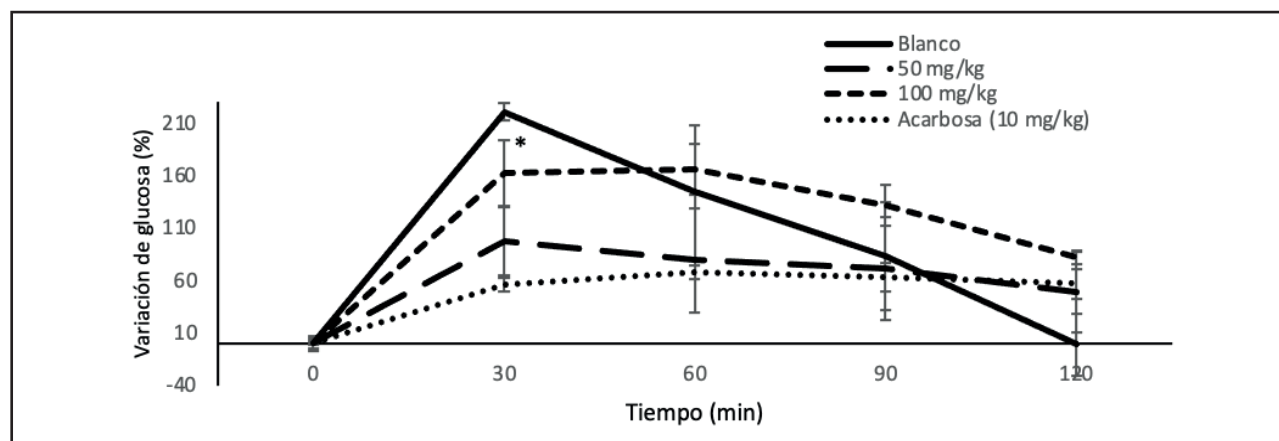


Figura 1.

Porcentaje de variación de la glucosa en ratas diabetizadas, suministradas con diferentes dosis de la fracción peptídica > 10 kDa y comparadas con un blanco y un testigo. *Indica una diferencia significativa ($p < 0,05$) con respecto al blanco.

postprandiales ya no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de variación entre las dosis, el blanco y la acarbosa, lo que denota que los animales experimentales habían regresado a su estado basal.

ACTIVIDAD GLUCOSÍDICA DE LA FRACCIÓN PEPTÍDICA > 10 kDa DE CHÍA EN LAS RATAS DIABETIZADAS, COMPARADAS CON LAS RATAS NORMOGLUCÉMICAS

Los resultados demostraron que no se produjeron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las dos concentraciones experimentadas en las ratas diabetizadas con respecto a las ratas normoglucémicas; sin embargo, la menor concentración (50 mg/kg) de la fracción peptídica de > 10 kDa de chíá presentó una mayor tendencia hacia el efecto hipoglucemiante en las ratas diabetizadas con aloxano que la concentración de 100 mg/kg (Fig. 2).

La tendencia presentada por la fracción de 50 mg/kg demostró un incremento glucosídico en los primeros 30 min, que fue disminuyendo levemente durante los siguientes 90 min; lo anterior indica un mantenimiento del contenido glucosídico, evitando que

se presenten picos de variación del monosacárido en sangre. En contraste, la fracción de 100 mg/kg del péptido demostró un incremento de la glucosa por arriba de los 300 mg/dl a los 60 min del periodo postprandial, obteniéndose prácticamente los mismos valores después de las 2 horas posteriores a la ingesta, valor que debería haber regresado a su estado basal.

Al comparar el comportamiento de la CTS en las ratas tratadas con acarbosa, se pudo observar que, aunque estuvieran diabetizadas, el fármaco desarrolló un efecto de retraso de la absorción del monosacárido. Finalmente, es importante mencionar que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los niveles de glucosa de las ratas normoglucémicas y los de las ratas que recibieron las diferentes concentraciones de la fracción peptídica, siendo mayores en toda la curva en aquellas suministradas con las fracciones de chíá.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio demostraron que no existe ninguna diferencia significativa ($p < 0,05$) entre las concentraciones de 50 y 100 mg/kg; sin embargo, por cuestiones prácticas se sugiere utilizar la menor concentración. Adicionalmente, se ha demostrado que el efecto que presentan las fracciones peptídicas se debe a

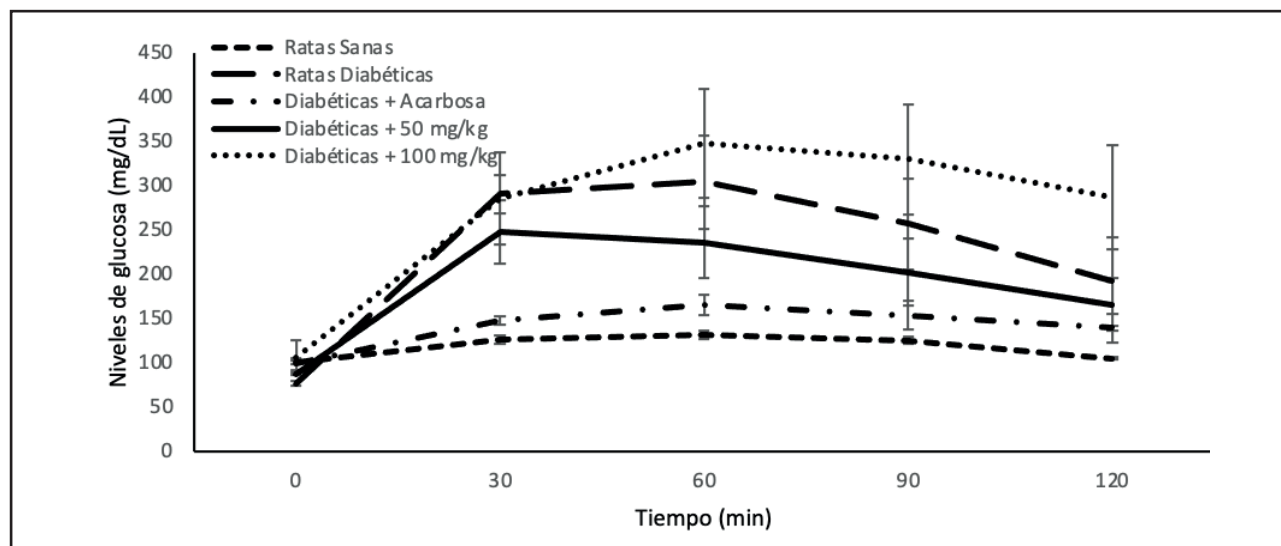


Figura 2.

Contenido de glucosa en las ratas diabetizadas, en comparación con las ratas normoglucémicas, suministradas con diferentes concentraciones de la fracción peptídica > 10 kDa y comparadas con un blanco y un testigo. *Indica una diferencia significativa ($p < 0.05$) con respecto al blanco.

una inhibición enzimática de tipo competitivo, considerando que el sustrato, en este caso las fracciones peptídicas de chíá, ocupan el sitio activo de las enzimas. Debido a lo anterior, con una dosis mayor (100 mg/kg), posiblemente se presente una saturación de la enzima por el sustrato, por lo cual no se observaron diferencias estadísticas en el efecto inhibitorio.

Debido a que las fracciones de chíá de 50 mg/kg no retrasaron ni disminuyeron la absorción de la glucosa, la actividad de estos péptidos sugiere un efecto positivo en las personas que genéticamente estén predispuestas a padecer diabetes, o en las que estén en una etapa inicial de la enfermedad, probablemente demostrando un efecto antihiperglucemiante (11), pero no en aquellas que ya presenten etapas avanzadas del padecimiento.

En este sentido, las fracciones de chíá podrían ayudar en el tratamiento de la DM2, ingiriéndolas como coadyuvante en conjunto con los fármacos orales indicados por un médico.

El comportamiento del péptido de mayor concentración respecto al incremento glucosídico en la primera hora posterior a la ingesta podría indicar una inestabilidad de la glucosa sanguínea, lo que puede provocar un descontrol de la glucemia postprandial. Por otra parte, considerando la ligera tendencia a la disminución del contenido glucosídico en los diferentes tiempos para la menor concentración analizada, se podría sugerir que el monosacárido se mantiene en sangre durante un tiempo mayor. Esto resultó ser opuesto a lo presentado por las ratas que solo recibieron agua purificada (blanco), proceso en el cual, después de dos horas de periodo postprandial, regresaron a su estado basal. El comportamiento se asemeja al presentado por la acarbosa, la cual mantiene el contenido de glucosa en la sangre ligeramente elevado pero constante debido a un retraso en su absorción (16), evitando así variaciones importantes en los picos de glucosa plasmática.

El hecho de no observarse diferencias en el porcentaje de variación de la glucosa probablemente demostró que, independientemente del contenido de la muestra administrada, no existe efecto hipoglucemiante. Debido a que el fármaco acarbosa produjo un mayor retraso en la absorción de la glucosa, el porcentaje de variación fue menor.

Por otra parte, un estudio *in vitro* en el que se utilizaron diversas fracciones peptídicas a partir de semillas de chíá demostró que fracciones como la > 10 kDa y la de 5-10 kDa habían presentado un efecto inhibitorio sobre la enzima α -amilasa y que la fracción de 1-3 kDa había presentado actividad sobre la enzima α -glucosidasa (11). El comportamiento antihiperglucemiante presentado fue similar al de un inhibidor competitivo, por lo que podría esperarse algún efecto *in vivo*. Sin embargo, en el estudio actual no hubo efecto hipoglucemiante al analizar la fracción peptídica > 10 kDa en ratas diabetizadas. Estos resultados sugieren que los aminoácidos o cadenas aminoacídicas presentes en la fracción peptídica analizada no actúan como secretagogos de insulina como las sulfonilureas o las meglitinidas (17), ni como inhibidores de la enzima DPP-IV (18), como lo hacen la mayoría de los hipoglucemiantes orales utilizados en el tratamiento de la DM2. Lo anterior sugiere que la chíá podría tener un efecto preventivo mas no curativo.

Un estudio realizado por Ananthi y cols. (19), en el que se analizaron hojas secas de *Eclipta alba* en ratas macho Wistar diabetizadas con aloxano, demostró un potente efecto hipoglucemiante. En esta investigación, los animales pertenecientes a los grupos experimentados estuvieron consumiendo dosis de 2 g/kg y 4 g/kg, respectivamente, de la muestra analizada durante 60 días. Opuesto a lo anterior, las dosis experimentadas (50 y 100 mg/kg) en el estudio con chíá fueron mucho menores y con una sola ingesta de la fracción peptídica. Esto sugiere que si se incrementaran las dosis hasta igualar las del estudio con *Eclipta alba* y/o se aumentara la

frecuencia de consumo, probablemente se podría encontrar un efecto hipoglucemiante, como ocurrió con diversos estudios en los que el consumo de la semilla fue mayor y durante un tiempo más prolongado (1,20,21). Por lo que, a pesar de no haber presentado efecto hipoglucemiante en las condiciones experimentadas, las fracciones peptídicas de chíá, al igual que en otras investigaciones, podrían ser una plataforma versátil y atractiva para desarrollar una nueva clase de inhibidores de enzimas como las α -amilasas y/o α -glucosidasas (22).

La mayor tendencia hipoglucemiante de la fracción de 50 mg/kg del experimento con ratas diabetizadas frente a ratas normoglucémicas podría deberse a que el sustrato (péptido) ha desarrollado su efecto inhibitorio, por lo que, a pesar de que se incrementa la concentración de péptidos, las disacaridasas posiblemente se saturan, evitando que más sitios activos sean inhibidos. Cabe destacar que, cuando una enzima está saturada, todas las moléculas del sitio activo disponibles están catalizando un sustrato o, en este caso, un inhibidor. Cualquier molécula adicional de sustrato o inhibidor podrá incorporarse al sitio activo de la enzima hasta que este se haya liberado, por lo que la velocidad de reacción (cantidad de producto generado por unidad de tiempo) está limitada por la concentración de enzima. La saturación también depende de la coenzima, es decir, de una enzima funcional que frecuentemente es una combinación esencial de proteína y coenzima (23).

Debido al comportamiento presentado, los resultados sugieren que, para este estudio agudo de una sola ingesta con las concentraciones de 50 y 100 mg/kg, las fracciones peptídicas de chíá no presentaron efecto hipoglucemiante; sin embargo, esta investigación abre una gama de posibilidades para el empleo en otros estudios de fracciones peptídicas de pseudocereales como la chíá, probablemente con un incremento de las dosis y/o la frecuencia de consumo de los péptidos. Todo ello con la finalidad de encontrar alimentos funcionales que sean de utilidad para las personas con predisposición a la DM2 o en etapas incipientes de esta enfermedad.

CONCLUSIÓN

La fracción peptídica de las semillas de chíá (*Salvia hispanica*) que presentó la mayor tendencia hacia la disminución de la glucosa fue la de 50 mg/kg; sin embargo, no hubo diferencias significativas con la dosis mayor (100 mg/kg) ni con el blanco. El comportamiento de las ratas normoglucémicas fue opuesto completamente al de las diabetizadas con la fracción peptídica suministrada, demostrando en este último caso niveles elevados de glucosa sanguínea. De igual manera, la CTS de las ratas diabetizadas fue opuesta a la curva presentada por las ratas suministradas con acarbose, de manera que no existe relación entre el mecanismo de acción del fármaco de referencia y el efecto analizado; en este sentido, a pesar de que estudios anteriores han demostrado un probable efecto inhibitorio de tipo competitivo, así como una tendencia antihyperglucemiante, para esta investigación, las fracciones peptídicas de >10 kDa de chíá no presentaron efectos hipoglucemiantes a las concentraciones proporcionadas en una única dosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Guevara-Cruz M, Tovar A, Aguilar-Salinas C, Medina-Vera I, Gil-Zenteno L, Hernández-Viveros I, et al. A dietary pattern including Nopal, Chia seed, soy protein, and oat reduces serum triglycerides and glucose intolerance in patients with metabolic syndrome. *J of Nutr* 2012;142(1):64-9. DOI: 10.3945/jn.111.147447
- Islam S, Niessen L, Seissler J, Ferrari U, Biswas A, Islam A, et al. Diabetes knowledge and glycemic control among patients with type 2 diabetes in Bangladesh. *SpringerPlus* 2015;4(1):284.
- IDF Diabetes Atlas, 8th edition. International Diabetes Federation, Mariakerke, Belgium; 2017.
- Xu L, Li Y, Dai Y, Peng J. Natural products for the treatment of type-2 diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms. *Pharmacol Res* 2018;130:451-65. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.015
- Zhou J, Li H, Zhang X, Peng Y, Mo Y, Bao Y, et al. Nateglinide and acarbose are comparably effective reducers of postprandial glycemic excursions in Chinese antihyperglycemic agent-naïve subjects with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013;15(6):481-8. DOI: 10.1089/dia.2013.0046
- Gao F, Ma X, Peng J, Lu J, Lu W, Zhu W, et al. The effect of Acarbose on glycaemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus using premixed insulin compared to Metformin (AIM): an open-label randomized trial. *Diabetes Technol Ther* 2020;22(4):256-64. DOI: 10.1089/DIA.2019.0290
- Castañeda-Pérez E, Jiménez-Morales K, Quintal-Novelo C, Moo-Puc R, Chel-Guerrero L, Betancur-Ancona D. Enzymatic protein hydrolysates and ultra-filtered peptide fractions from Cowpea *Vigna unguiculata* L. bean with in vitro antidiabetic potential. *J Iran Chem Soc* 2019;16:1773-81. DOI: 10.1007/s1373
- Hwee-Leng S, Chee-Yuen G. Extraction of antioxidative and antihypertensive bioactive peptides from *Parkia speciosa* seeds. *Food Chem* 2013;141(4):3435-42. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.06.030
- Orona-Tamayo D, Valverde ME, Nieto-Rendón B, Paredes-López O. Inhibitory activity of chia (*Salvia hispanica* L.) protein fractions against angiotensin I-converting enzyme antioxidant capacity. *LWT-Food Sci Technol* 2015;64(1):236-42. DOI: 10.1016/j.lwt.2015.05.033
- Sandoval-Oliveros M, Paredes-López O. Isolation and characterization of proteins from chia seeds (*Salvia hispanica* L.). *J Agric Food Chem* 2012;61(1):193-201. DOI: 10.1021/jf3034978
- Sosa-Crespo I, Laviada-Molina H, Chel-Guerrero L, Ortiz-Andrade R, Betancur-Ancona D. Efecto inhibitorio de fracciones peptídicas derivadas de la hidrólisis de semillas de chíá (*Salvia hispanica* L.) sobre las enzimas α -amilasa y α -glucosidasa. *Nutr Hosp* 2018;35(4):928-35. DOI: 10.20960/nh.1713
- Vázquez-Ovando J, Rosado-Rubio J, Chel-Guerrero L, Betancur-Ancona D. Procesamiento en seco de harina de Chíá (*Salvia hispanica* L.): caracterización química de fibra y proteína. *J Food* 2010;8:117-27. DOI: 10.1080/19476330903223580
- NOM-062-ZOO-1999. Norma oficial mexicana especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
- Verspohl, E. Recommended testing in diabetes research. *Planta Med* 2002;68:581-90. DOI: 10.1055/s-2002-32894
- Montgomery D. Design and analysis of experiments, ninth Edition. Phoenix, Arizona. Wiley; 2004.
- Hanefeld M. Cardiovascular benefits and safety profile of acarbose therapy in prediabetes and established type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2007;15:6-20. DOI: 10.1186/1475-2840-6-20
- Zárate A, Basurto L, Saucedo R, Hernández-Valencia M. Guía para seleccionar tratamiento farmacológico en diabetes 2. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc* 2010;3(48):293-6.
- Derosa G, Maffioli P. Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review. *Clin Ther* 2012;34(6):1221-36. DOI: 10.1016/j.clinthera
- Ananthi J, Prakasam A, Pugalendi K. Antihyperglycemic activity of *Eclipta alba* leaf of alloxan-induced diabetic rats. *J Biol Med* 2003;76:97-102.
- Vuksan V, Jenkins A, Días A, Jovanovski E, Rogovik E, Hanna A. Reduction in postprandial glucose excursion and prolongation of satiety: possible explanation of the long-term effects of whole grain Salba (*Salvia hispanica* L.). *Eur J Clin Nutr* 2010;64(4):436-8. DOI: 10.1038/ejcn.2009.159
- Rendón A, Ortiz J, Solorza J, Trujillo C. Formulation, physicochemical, nutritional and sensorial evaluation of corn tortillas supplemented with chia seed (*Salvia hispanica* L.). *J Food Sci* 2012;30(2):118-25. DOI: 10.17221/393/2010-CJFS
- Ryu H, Cho J, Curtis-Long M, Yuk H, Kim Y, Jung S, et al. Alpha-glucosidase inhibition and antihyperglycemic activity of prenylated xanthenes from *Garcinia mongostana*. *Phytochem* 2011;72(17):2148-54. DOI: 10.1016/j.phytochem.2011.08.007
- Baynes J, Dominiczak M. Bioquímica médica. Tercera edición. Nueva York: Elsevier Mosby; 2015.