



Revisión

# Compuestos bioactivos de la dieta con potencial en la prevención de patologías relacionadas con sobrepeso y obesidad; péptidos biológicamente activos

Francisco Herrera Chalé, David Betancur Ancona y Maira Rubi Segura Campos

Facultad de Ingeniería Química. Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida. Yucatán. México.

Resumen

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo de enfermedades no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y algunos tipos de cáncer. El riesgo de dichas enfermedades incrementa con el aumento en el índice de masa corporal. Las proteínas son conocidas por presentar una amplia gama de propiedades nutricionales, funcionales y biológicas. Nutricionalmente, son fuente de energía y aminoácidos esenciales para el crecimiento y mantenimiento. Funcionalmente, contribuyen a las propiedades fisicoquímicas y sensoriales de alimentos ricos en proteínas. Además, muchas proteínas de la dieta poseen propiedades biológicas específicas que hacen de estos componentes posibles ingredientes de alimentos funcionales o promotores de salud. Muchas de estas propiedades se atribuyen a los péptidos fisiológicamente activos encriptados en las moléculas de dichas proteínas. Este artículo revisa a los péptidos antihipertensivos, antitrombóticos, hipocolesterolémicos, hipoglucemiantes e hipolipemiantes procedentes de diferentes fuentes y de la hidrólisis de las proteínas.

(Nutr Hosp. 2014;29:10-20)

DOI:10.3305/nh.2014.29.1.6990

Palabras clave: *Sobrepeso. Obesidad. Compuestos bioactivos. Péptidos. Alimentos funcionales.*

Abreviaturas

- IMC: Índice de masa corporal.
- ECV: Enfermedades cardiovasculares.
- AVC: Accidentes vasculares cerebrales.
- ILSI: "International Life Sciences in Europe".
- FUFOSE: Functional Food Science in Europe".

**Correspondencia:** Maira Rubi Segura Campos.  
Facultad de Ingeniería Química.  
Universidad Autónoma de Yucatán.  
Periférico Norte, Km. 33,5.  
Tablaje catastral 13615. Col. Chuburná de Hidalgo Inn.  
97023 Mérida. Yucatán. México.  
E-mail: maira.segura@uady.mx

Recibido: 12-VIII-2013.  
1.ª Revisión: 22-IX-2013.  
Aceptado: 24-IX-2013.

## DIETARY BIOACTIVE COMPOUNDS WITH POTENTIAL IN PREVENTING PATHOLOGIES RELATED WITH OVERWEIGHT AND OBESITY; BIOLOGICALLY ACTIVE PEPTIDES

Abstract

Overweight and obesity are risk factors for noncommunicable diseases such as cardiovascular diseases, diabetes and some types of cancer. The risk for these noncommunicable diseases increase with the increase in body mass index. Dietary proteins are known to carry a wide range of nutritional, functional and biological properties. Nutritionally, the proteins are a source of energy and amino acids, which are essential for growth and maintenance. Functionally, the proteins contribute to the physicochemical and sensory properties of various protein-rich foods. Furthermore, many dietary proteins possess specific biological properties which make these components potential ingredients of functional or health-promoting foods. Many of these properties are attributed to physiologically active peptides encrypted in protein molecules. This paper reviews antihypertensive, antithrombotic, hypocholesterolemic, hypoglycemic and hypolipidemic peptides originating from different sources and hydrolysis of proteins.

(Nutr Hosp. 2014;29:10-20)

DOI:10.3305/nh.2014.29.1.6990

Key words: *Review. Overweight. Obesity. Bioactive compounds. Peptides. Functional foods.*

- ECA: Enzima convertidora de angiotensina.
- CT: Colesterol total.
- LDL: Lipoproteínas de baja densidad.
- HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

### El sobrepeso y la obesidad

La ingesta inadecuada de alimentos en cantidad o calidad, o el deficiente funcionamiento del proceso metabólico, ocasionan una mala nutrición que puede ser por déficit (desnutrición), o por consumo excesivo (sobrepeso u obesidad)<sup>1</sup>. El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente.

mente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). De acuerdo con la OMS<sup>2</sup> un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso y un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.

El exceso de peso corporal (sobrepeso y obesidad) es reconocido como uno de los retos más importantes de salud pública en el mundo según su magnitud, la rapidez de su incremento y su efecto negativo sobre la salud, ya que favorece significativamente el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles<sup>3</sup>. Los individuos con exceso de grasa corporal en la cavidad intra-abdominal, tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades como diabetes tipo II, padecimientos cardiovasculares como hipertensión o infartos cardiacos, algunos tipos de cáncer, entre otros. De acuerdo con la OMS<sup>4</sup> el sobrepeso y la obesidad son el quinto factor principal de riesgo de defunción en el mundo. Cada año fallecen por lo menos 2.8 millones de personas adultas como consecuencia del sobrepeso o la obesidad. Además, el 44% de la carga de diabetes, el 23% de la carga de cardiopatías isquémicas y entre el 7% y el 41% de la carga de algunos cánceres son atribuibles al sobrepeso y la obesidad.

Hoy en día, el estudio de la llamada “obesidad abdominal” y de la “adiposidad intra-abdominal” es objeto de análisis pormenorizado, ya que muchas veces es la antesala de la aparición de complicaciones cardiometabólicas como el incremento en los niveles de colesterol y triglicéridos; intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, además de hipertensión arterial, lo que se conoce como “síndrome metabólico”. Estudios demuestran que padecer síndrome metabólico duplica el riesgo de tener un problema cardíaco y acelerar la aparición de diabetes. Yusuf et al.<sup>5</sup> establecen que el riesgo vascular incrementa un 3,87% por un elevado contenido de lípidos, un 3% debido a diabetes, un 2,95% por tabaquismo, un 2,48% por hipertensión arterial y un 2,30% por obesidad abdominal. Tankó et al.<sup>6</sup> establecen que tener “cintura hipertriglicéridémica” (cintura con grasa abdominal más triglicéridos elevados), incrementa el riesgo de morir por infarto de miocardio en los siguientes 2,5 años. La grasa visceral va directamente del hígado a la vena porta. La consecuencia es que el tejido adiposo libera ácidos grasos y éstos afectan al hígado (aumento de triglicéridos) o páncreas (hiperinsulinismo que a la larga conduce a un agotamiento pancreático y a diabetes), elevando el riesgo de sufrir un accidente cardíaco o cerebrovascular. Respecto a la adiposidad intraabdominal, Barberá Mateos<sup>7</sup> establece que los adipocitos que la componen son metabólicamente más activos que sus compañeros localizados en otras partes del cuerpo y que cuando los adipocitos intraabdominales no funcionan correctamente, producen comorbilidades como la diabetes tipo 2, la dislipemia con patrón de riesgo cardiovascular (aumento del colesterol LDL y triglicéridos, y disminución del colesterol HDL) y la hipertensión arterial; es decir, lo que se denomina síndrome

metabólico. Por otro lado, Barberá Mateos<sup>7</sup> también manifiesta que la ganancia de peso parte de un desequilibrio entre la energía ingerida y la gastada. A este respecto, los últimos hallazgos científicos sobre los mecanismos de la obesidad han mostrado cómo la activación de ciertos receptores endocannabinoides estimulan la lipogénesis y son capaces de facilitar la eliminación de la grasa o la acumulación de la misma por parte del adipocito. De todas las adipoquinas existentes, la más importante es la adiponectina porque es capaz de controlar el acúmulo de lípidos, la glucosa e incluso de proteger el endotelio de la arteriosclerosis. El hecho de que el sistema endocannabinoide controle la ingesta alimentaria y el metabolismo a múltiples niveles, hace que sea tan importante en la aparición de la obesidad, aunque no sea la única causa.

En Argentina, el ministerio de salud reporta que las cifras de la obesidad y el sobrepeso en niños de 5 a 11 años de edad entre 1999 y 2006 se elevaron 18,6% a 26%. En los adolescentes la prevalencia de obesidad varió entre 5 y 8% con tendencia al aumento. Se dice que en ese país 7 de cada 10 niños nacen en la pobreza y muchos llegan a la obesidad; los últimos reportes indican que el 7,3% de los niños menores de 5 años presentan obesidad. En Chile también se ha observado en los últimos años un incremento importante de la obesidad caracterizándose como país en transición nutricional. Según los reportes del Ministerio de Salud de Chile, el sobrepeso y la obesidad en los niños escolares ha pasado de 16% a 19,4% desde el 2000 a 2009. En el año 2005, los preescolares asistentes a los jardines infantiles de la Junta Nacional de Jardines Infantiles, presentaban una prevalencia de 22,7% de sobrepeso y 10,6% de obesidad, poniendo de manifiesto que la obesidad infantil constituye el problema nutricional más importante en los niños de las clases media-baja y baja del país. Colombia no es ajena a este problema y los reportes señalan que ya en 1995 el 2,6% de los niños preescolares presentaban sobrepeso. En la Encuesta Nacional sobre la Situación Nutricional y de Consumo de Alimentos en Colombia (ENSIN) del 2005, se observó que el 4,3% de niños entre 5 y 9 años y el 10,3% de niños entre 10 y 17 años presentaba sobrepeso teniendo en cuenta el peso para la estatura, sin observarse diferencia por género, edad ni región. La ENSIN 2010 reporta que a nivel nacional, el 13,4% de la población entre 5 y 17 años presenta sobrepeso y el 4,1% obesidad, observándose que la obesidad es más frecuente en el grupo de 5 a 9 años de edad, el sobrepeso predomina en las niñas y en los niños la obesidad<sup>8</sup>.

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT, 2012), los niños en edad escolar (ambos sexos), de 5 a 11 años, presentan una prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad de 34,4%, 19,8% para sobrepeso y 14,6% para obesidad. Al analizar las tendencias de 2006 a 2012 puede observarse que las cifras de sobrepeso y obesidad en escolares no aumentaron en los últimos seis años (2006 a 2012) debido a la prevención y/o con-

trol de estos padecimientos por ser factores de riesgo de diversas enfermedades crónicas<sup>9</sup>. Sin embargo, la ENSANUT<sup>9</sup> puso de manifiesto que 35% de los adolescentes de entre 12 y 19 años presentan sobrepeso u obesidad. Uno de cada cinco adolescentes tiene sobrepeso y uno de cada diez presenta obesidad. La prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en adolescentes fue alrededor de 35,8% para el sexo femenino y 34,1% en el sexo masculino. La proporción de sobrepeso por sexo fue más alta en mujeres (23,7%) que en hombres (19,6%). Para el caso de la obesidad, el porcentaje de adolescentes de sexo masculino con obesidad fue mayor (14,5%) que en las de sexo femenino (12,1%). De acuerdo con los puntos de corte de IMC (kg/m<sup>2</sup>) propuestos por la OMS, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en México en adultos fue de 71,28% (que representan a 48,6 millones de personas). La prevalencia de obesidad (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) en este grupo fue de 32,4% y la de sobrepeso de 38,8%. La obesidad fue más alta en el sexo femenino (37,5%) que en el masculino (26,8%), al contrario del sobrepeso, donde el sexo masculino tuvo una prevalencia de 42,5% y el femenino de 35,9%. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue solamente 3,6 puntos porcentuales mayor en las mujeres (73,0%) que en los hombres (69,4%)<sup>9</sup>.

De 1988 a 2006 la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres de 20 a 49 años se incrementó extremadamente. Si bien la tendencia de sobrepeso disminuyó 5,1% entre el año 2006 y 2012, la de obesidad aumentó 2,9%. En el caso de los hombres mayores de 20 años, en el periodo de 2000 a 2012 la prevalencia de sobrepeso aumentó 3,1% y la de obesidad incrementó 38,1%. Sin embargo, la velocidad de incremento en el periodo 2006 a 2012 fue menor (sobrepeso = 0,2% y obesidad = 10,7%) que el observado en el periodo 2000-2006 (sobrepeso = 2,9% y obesidad = 24,7%)<sup>9</sup>.

En el reporte "The State of Food and Agriculture 2013" emitido por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) se establece que México tiene un porcentaje estimado de 32,8 de adultos obesos, sólo por arriba de Estados Unidos con 31,8%. Además, 7 de cada 10 adultos tienen sobrepeso, la obesidad se triplicó en la década y cerca del 30% de los adolescentes están gordos. De acuerdo con la ENSANUT<sup>9</sup>, la prevalencia actual de hipertensión arterial en México es de 31,5% y es más alta en adultos con obesidad (42,3%), que en adultos con índice de masa corporal normal (18,5%). La hipertensión arterial, la obesidad, la inactividad física, las dietas malsanas y el aumento de lípidos son factores de riesgo de Enfermedades Cardiovasculares (ECV). Las ECV son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2008 murieron por esta causa 17,3 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; 7,3 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria y 6,2 a los accidentes vasculares cerebra-

les (AVC). Las muertes por ECV afectan por igual a ambos sexos y más del 80% se producen en países de ingresos bajos y medios. Se calcula que en 2030 morirán cerca de 23,3 millones de personas por ECV, sobre todo por cardiopatías y AVC, y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte. Así, 9,4 millones y medio de muertes, es decir, el 16,5% de las muertes anuales, son atribuibles a la hipertensión. Esto incluye el 51% de las muertes por AVC y el 45% de las muertes por cardiopatías coronarias<sup>10</sup>.

De acuerdo con Fajardo Bonilla<sup>8</sup>, los diferentes estudios por países, reportan un bajo consumo de frutas y verduras, con alto consumo de alimentos fuente de carbohidratos y grasa, indicando, además, el incremento en el consumo de comidas rápidas, gaseosas, jugos artificiales, refrescos y bebidas azucaradas que solo aportan energía y nada de vitaminas, minerales o proteínas. Así, el exceso de peso es un problema de interés en poblaciones principalmente de estratos socioeconómicos bajos. Una de las razones por la cual puede explicarse lo anterior, consiste en que los alimentos ricos en energía y que producen mayor saciedad, altos en grasas y carbohidratos, se encuentran a precios más bajos. De esta manera, las personas compensan los periodos en que el alimento es escaso con un incremento en el consumo, tanto en frecuencia como en cantidad, cuando hay disponibilidad. Este comportamiento favorece cambios cíclicos de peso corporal, lo cual provoca cambios metabólicos que hacen más eficientes los mecanismos para acumular grasa corporal, dando lugar a un incremento del peso. A los malos hábitos alimentarios, se suma el sedentarismo de los niños, quienes pasan varias horas frente al televisor o la computadora teniendo cada vez menos oportunidades para realizar actividades deportivas o de recreación. Posiblemente esto se deba, a los bajos ingresos económicos, el temor de los padres a la violencia urbana en la calle, la inseguridad en los parques, o simplemente el estilo de vida familiar que impide que los niños tengan un mayor gasto energético.

Para el año 2020, las perspectivas de la OMS apuntan a que 6 de los países con mayor obesidad en el mundo entre la población mayor de 15 años, serán latinoamericanos: Venezuela, Guatemala, Uruguay, Costa Rica, República Dominicana y México<sup>11</sup>. Con este panorama en mente solo se puede detener la explosión de obesidad a nivel global corrigiendo los patrones alimentarios y aumentando la actividad física. En el contexto mundial del grave fenómeno del sobrepeso y obesidad descrito por la OMS, el ministerio de Sanidad y Consumo en España consideró necesario afrontar y liderar la situación de la obesidad diseñando la Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (estrategia naos) cuya meta fundamental es, fomentar una alimentación saludable y promover la actividad física para invertir la tendencia ascendente de la prevalencia de la obesidad y, con ello, reducir sustancialmente la morbilidad y mortalidad atribuible a las enfermedades crónicas<sup>12</sup>. La alta prevalencia de enfer-

medades crónicas, en las últimas décadas ha hecho que los servicios sanitarios a nivel mundial busquen alternativas de tratamiento para poder frenar y controlar padecimientos como la obesidad, diabetes, cáncer, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, etc. Así, el desarrollo de alimentos funcionales es una de las estrategias sanitarias, que representan una alternativa factible en la prevención de ciertas patologías, al mismo tiempo que sirven para reducir la sintomatología y paliar los efectos negativos de su insaturación en el organismo<sup>13</sup>.

## Alimentos funcionales

En años recientes, se ha enfatizado la importancia que tiene el consumo de alimentos funcionales en la salud, ya que estudios epidemiológicos han demostrado que existe una buena relación entre la dieta de las personas y la baja incidencia de enfermedades. El auge sorprendente de la industria de dichos productos sugiere que las personas compran alimentos con valor agregado al aporte nutrimental, ya que entre sus beneficios están el mejorar el estado de salud y la calidad de vida así como reducir el riesgo de contraer enfermedades<sup>14</sup>.

Los elementos que definen el marco en el cual se han desarrollado los alimentos funcionales y que permiten una mejor comprensión de las razones por las cuales estos alimentos están teniendo tanto auge en la actualidad son: 1) Los cambios en los patrones de la alimentación en la población de los países desarrollados, con tendencias claras hacia el consumo de dietas excesivamente grasas así como el creciente aumento del consumo de alimentos precocinados y congelados, en detrimento de los alimentos frescos; 2) en los patrones epidemiológicos de las enfermedades que afectan a la población hay un claro predominio de las enfermedades crónicas. Una gran parte de estas enfermedades crónicas, como la diabetes, la hipertensión arterial, la aterosclerosis o el cáncer tienen en su etiología factores nutricionales implícitos. Mención especial merece la obesidad, que afecta a millones de personas, incluyendo a niños y adolescentes, representando un reto para la Salud Pública, no sólo de los países industrializados, sino de muchos en vías de desarrollo; 3) la producción de alimentos es cada vez más un proceso complejo, con sofisticadas líneas de producción y comercialización, donde se implementan nuevas tecnologías en períodos de innovación constante y con transformaciones de los alimentos que a veces tienen una presentación o un contenido que se diferencia de su esencia original<sup>15</sup>.

La ciencia de los alimentos funcionales tiene como objetivo identificar las interacciones beneficiosas entre un alimento determinado y una o más funciones del organismo y, además, obtener evidencias sobre los mecanismos implicados en la interacción. Para alcanzar satisfactoriamente estos objetivos se debe emplear una metodología científica apropiada que incluya experimentación *in vitro* e *in vivo*<sup>16</sup>.

De acuerdo con Barbera Mateos<sup>7</sup> una dieta funcional o enriquecida con alimentos funcionales es capaz de mejorar el sistema inmune, prevenir la obesidad y, por añadidura, proteger el páncreas, corazón y el cerebro, entre otros órganos. Además, podría intervenir como preventivo en la aparición de algunos tipos de cáncer e incluso hacer más lento el envejecimiento neuronal derivado de diversos procesos oxidativos; también podría reponer déficits de determinadas sustancias en el organismo de mujeres embarazadas y niños así como evitar ciertas patologías que aparecen por carencia de ciertos nutrientes.

En Estados Unidos, el mercado de ventas de Alimentos Funcionales crece a un ritmo del 15% anual y en algunos países europeos, como Holanda, una de cada cuatro personas ya consume estos productos habitualmente<sup>7</sup>. De acuerdo con Palomo et al.<sup>17</sup> el consumo de alimentos sanos y adecuados retarda e incluso previene de enfermedades graves como el cáncer, diabetes mellitus, enfermedades del corazón y vasculares, en cambio, el sobrepeso y la obesidad se asocia con un aumento en el riesgo de sufrir enfermedades crónicas no transmisibles, entre las cuales se encuentran las enfermedades cardiovasculares y que representan un problema de salud pública a nivel mundial.

Son numerosos los estudios de investigación que indican la existencia de potenciales ventajas para la salud en los componentes de los alimentos. Estas investigaciones se han centrado en la identificación de sustancias biológicamente activas en los alimentos, que ofrezcan la posibilidad de mejorar el marco general de salud, reduciendo así, el riesgo a contraer y desarrollar enfermedades. Así, hace tiempo que se ha descubierto una gran cantidad de alimentos tradicionales (frutas, verduras, soja, granos enteros, leche, entre otros) que contienen componentes adicionales a los nutrientes *per se*, con propiedades favorables para la salud. Además de los alimentos convencionales, se están desarrollando nuevos alimentos que añaden o amplían dichos componentes beneficiosos, por las ventajas que suponen para la salud<sup>15</sup>.

La definición de alimento funcional de mayor aceptación en el mundo es la emitida por la "International Life Sciences Institute in Europe" (ILSI) en el año 1999 en el documento de Consenso "Functional Food Science in Europe" (FUFOSE). Dicha definición establece que un alimento puede ser considerado funcional si se ha demostrado de manera satisfactoria que posee un efecto beneficioso sobre una o varias funciones específicas en el organismo, más allá de los efectos nutricionales habituales, siendo esto relevante para la mejoría de la salud y el bienestar y/o la reducción del riesgo de enfermar. De acuerdo con el ILSI, un alimento funcional puede ser un alimento natural; un alimento al que se le ha agregado o eliminado un componente por alguna tecnología o biotecnología; un alimento donde la naturaleza de uno o más componentes ha sido variada; un alimento en el cual la biodisponibilidad de uno o más de sus componentes ha sido



modificada o cualquier combinación de las anteriores posibilidades<sup>15</sup>. Así, el desarrollo de alimentos funcionales está asociado con 1) la identificación y caracterización de compuestos activos, de su biodisponibilidad y los efectos del procesamiento tecnológico; 2) el entendimiento científico de cómo se modulan procesos biológicos involucrados en la salud; 3) el descubrimiento y validación de biomarcadores para ser utilizados en la evaluación de estos nuevos productos en pruebas clínicas y para determinar tanto su seguridad como sus posibles efectos beneficiosos a la salud; 4) la identificación de poblaciones en riesgo y con posibilidades de obtener de estos productos al consumirlos.

### Componentes bioactivos de la dieta

Durante el pasado siglo hubo avances importantes en el conocimiento sobre alimentación/nutrición y salud/enfermedad con base a la gran cantidad de estudios sobre la composición de los alimentos, estudios epidemiológicos (descriptivos, ecológicos y analíticos), modelos analíticos, experimentales y estadísticos y estudios de laboratorio para determinar actividades biológicas. Todo ello ha contribuido a la identificación de determinados componentes de la dieta (bioactivos: fitoquímicos o zooquímicos) como factores potencialmente implicados en la prevención de procesos patológicos y también a propiciar el inicio de estudios de intervención con compuestos bioactivos aislados con objeto de probar su eficacia<sup>18</sup>.

Se considera componente bioactivo de un alimento, a aquel que aporta un beneficio a la salud más allá de los considerados como nutrición básica. Estos componentes se encuentran en general en pequeñas cantidades en productos de origen vegetal y en alimentos ricos en lípidos. Dentro del término global de actividad biológica se deben diferenciar tres aspectos importantes: las funciones (papel esencial), las acciones (respuestas, beneficiosas o adversas, fisiológicas o farmacológicas) y las asociaciones (correlaciones de los componentes de los alimentos con algún aspecto o finalidad fisiológica o clínica que puede o no mostrar una relación causal)<sup>18</sup>.

Es creciente el número de compuestos bioactivos de la dieta que se utilizan con el propósito de mejorar el estado de salud o de reducir el riesgo de enfermedades crónicas de mayor incidencia en países desarrollados. De los muchos compuestos bioactivos descritos en la literatura, los péptidos biológicamente activos son aquellos obtenidos de la hidrólisis de las proteínas y que muestran efectos marcadamente positivos a la salud al funcionar como antihipertensivos, antioxidantes o anticancerígenos por mencionar algunos ejemplos. Las funciones biológicas de dichos péptidos permiten su utilización como aditivos en la elaboración de alimentos funcionales ya que tienen la capacidad de regular procesos fisiológicos, alterando el metabolismo celular y actuando como hormonas o neurotransmisores a través de interacciones hormona-receptor y

cascadas de señalización; también pueden ejercer su acción sobre la regulación del metabolismo controlando las glándulas de excreción, ajustando la presión arterial, ejerciendo efecto sobre el sueño, memoria, dolor, apetito y los efectos de las vías de estrés sobre el sistema nervioso central, ejerciendo sus efectos a nivel local o en diversos órganos una vez que han ingresado en el sistema circulatorio<sup>19</sup>. Resulta relevante que diversos estudios demuestren que cualquier proteína independientemente de sus funciones y calidad nutricional pueda ser empleada para generar péptidos bioactivos potenciando así el uso de proteínas de origen no convencional o subutilizadas como las proteínas vegetales provenientes de fuentes silvestres, los residuos de pesquerías o los subproductos de la extracción de aceites entre muchos otros (tabla I).

En la actualidad los problemas de salud pública en los países desarrollados, que están provocando un elevado coste económico, se centran principalmente en el envejecimiento de la población y en el aumento de la prevalencia de determinadas enfermedades crónicas y entre las medidas a adoptar para hacer frente a estos desafíos se incluyen los alimentos funcionales como uno de los puntos de anclaje en la reducción del riesgo de patologías y el mantenimiento del buen estado de salud. En este sentido, productos funcionales con péptidos biológicamente activos están disponibles en el mercado y el tipo y la cantidad de los mismos depende de la fuente proteica utilizada así como del grado y tipo de hidrólisis empleado<sup>19</sup> (tabla II).

### Péptidos con actividad antihipertensiva

La hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo más importantes para padecer enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y falla renal, causas importantes de mortalidad<sup>20</sup>. El tratamiento de la hipertensión arterial consiste básicamente en tomar medidas de tipo dietéticas, prácticas de ejercicio físico, reducción en el consumo de bebidas alcohólicas y consumo de cigarro. Sin embargo, cuando las medidas anteriores no son suficientes, se opta por tratamientos farmacológicos utilizando antihipertensivos esenciales como los diuréticos, beta bloqueadores, calcioantagonistas, inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) y simpaticolíticos ó antihipertensivos no esenciales como los alfa-bloqueadores y antagonistas de los receptores de angiotensina II<sup>21</sup>. Inhibidores sintéticos de la ECA como el captopril, enalapril, lisinopril y ramipril, pueden presentar efectos secundarios a corto y largo plazo como tos, perturbaciones en el sabor y salpullidos en la piel. Debido a esto se ha propiciado la búsqueda de fuentes naturales de inhibidores de la ECA como pueden ser derivados de proteínas vegetales y animales<sup>22</sup>.

Los péptidos que poseen actividad antihipertensiva lo hacen por inhibición de la ECA. Esta enzima es una proteasa que actúa por un lado hidrolizando el péptido

**Tabla I**  
*Péptidos biológicamente activos derivados de proteínas alimentarias*

<i>Efecto</i>	<i>Origen</i>	<i>Nombre/secuencia</i>
Inhibidores de ECA/hipotensores	Soja	NWGPLV
	Pescado	LKP, IKP, LRP (derivados de sardina, bonito, atún, calamar)
	Carne	IKW, LK
	Leche	Lactoquininas (WLAHK, LRP, LKP)
	Huevo	Casoquininas (FFVAP, FALPQY, VPP) KVREGTTY Ovokinina (FRADHPPL) Ovokinina (2-7) (KVREGTTY)
Inmunomoduladores	Trigo	IAP
	Broccoli	YPK
	Arroz	GYPMYPLR
	Leche	Inmunopéptidos (ej. sI inmunocasoquinina) (TMPLW)
Citomoduladores	Leche	$\alpha$ -Casomorfina [HIQKED(V)], $\beta$ -casomorfina-7 (YFPFGPI)
Opioides agonistas	Trigo	Exorfinas A4, A5 (GYYPT), B4, B5 Y C (YPISL)
	Leche	$\alpha$ -Lactorfinas; $\beta$ -Lactorfinas Casomorfinas
Opioides antagonistas	Leche	Lactoferroxina
		Casoxinas
Antimicrobianos	Huevo	Otap-92 (f 109-200)
	Leche	Lactoferricina
Antitrombóticos	Leche	$\kappa$ -CN(f106-116), casoplatelinas
Quelantes de metales, anticariogénicos	Leche	Caseinofosfopéptidos
Hipocolesterolémicos	Soja	LPYPR
	Leche	IIAEK
Antioxidantes	Pescado	MY
	Leche	MHIRL, YVEEL, WYSLAMAASDI

Fuente: Hartmann y Meisel (2007).

vasodilatador bradikina mediante el sistema kalikreina kinina y por otro el decapeptido Angiotensina-I mediante el sistema renina-angiotensina generando el octapeptido vasoconstrictor Angiotensina-II<sup>23</sup>. Cheung y Cushman<sup>24</sup> encontraron que la inhibición de la ECA por parte de péptidos biológicamente activos es de tipo competitivo y que los inhibidores se ligan a la enzima de la misma manera que ésta se liga al sustrato. Dichos autores observaron que todos los inhibidores presentaban residuos de Prolina (P) en la penúltima posición de la molécula del grupo C-terminal. Sin embargo, esta no es una regla general para establecer que los péptidos antihipertensivos deban su actividad a la presencia de éste aminoácido (P), ya que se han aislado e identificado la secuencia de aminoácidos de diferentes péptidos que provocan la inhibición de la ECA y han demostrado que la presencia de residuos de aminoácidos

hidrofóbicos (aromáticos y ramificados) en su grupo C-terminal (HL, FR y AP) también determina el efecto sobre la inhibición de la ECA<sup>25</sup>.

Oshima et al.<sup>26</sup> aislaron por primera vez péptidos inhibidores de la ECA de un hidrolizado de gelatina mediante colagenasa, desde entonces se han aislado y purificado de fuentes diversas como las proteínas de la leche, pescados y levaduras, así como también en proteínas de maíz y arroz<sup>27</sup>, huevo<sup>28</sup> y plasma sanguíneo de ganado vacuno<sup>29</sup>. Pozo-Bayón et al.<sup>30</sup> aislaron fracciones peptídicas de bajo peso molecular con actividad inhibitoria de la ECA en vinos blanco y rojo. Yang et al.<sup>22</sup> aislaron cuatro nuevos péptidos de espinaca con actividad antihipertensiva probada en ratas espontáneamente hipertensas. En la actualidad, se han utilizado como fuente de péptidos antihipertensivos los cereales, las leguminosas y demás vegetales, como por ejemplo

**Tabla II**  
*Alimentos funcionales con péptidos biológicamente activos disponibles en el mercado*

Nombre del producto	Fabricante	Tipo de alimento	Péptidos bioactivos	Alegación de salud
Calpis AMEEL S® (Japón) o Calpico® (Europa)	Calpis Co., Japón	Leche amarga	VPP, IPP procedente de β- y κ-CN	
Evolus®	Valio, Finlandia	Leche fermentada enriquecida en calcio	VPP, IPP procedente de β- y κ-CN	
BioZate®	Davisco, EEUU	Hidrolizado de β-LG	Péptidos de suero	Hipotensores
C12 Peption®	DMV, Holanda	Ingrediente	Dodecapéptido derivado de la caseína FFVAPFPEVFGK	
Peptide Soup®	NIPPON, Japón	Sopa	Péptidos derivados del bonito	
Casein DP Peptio Drink®	Kanebo, Japón	Refresco	Dodecapéptido derivado de la caseína FFVAPFPEVFGK	
BioPURE-GMP®	Davisco, EEUU	Hidrolizado proteico de suero	Glicomacropéptido	Anticariogénico, antimicrobiano, antitrombótico
CholesteBlock®	Kyowa Hakko, Japón	Bebida en polvo	Péptidos de soja enlazados a fosfolípidos	Hipocolesterolémicos
CSPHP ProDiet F200®	Ingredia, Francia	Bebida de leche, confitería	s1-CN(f91-100): YLGYLEQLLR	Reductores de estrés
Capolac®	Aria Foods, Dinamarca	Ingrediente	CPP	
Tekkotsu Inryou®	Suntory, Japón	Refresco	CPP	Mejora la absorción mineral
Kotsu calcium®	Asahi, Japón	Refresco	CPP	
CE90CPP®	DMV, Holanda	Ingrediente	CPP (20%)	
Glutamin peptide® WGE80GPA WGE80GPN WGE80GPU	DMV, Holanda	Hidrolizado proteico de leche	Péptidos ricos en glutamina	Inmunomoduladores

Fuente: Hartmann y Meisel (2007).

péptidos de garbanzo obtenidos por hidrólisis con alcalase<sup>31</sup>, del girasol con pepsina más pancreatina<sup>32</sup>, así como de la colza con alcalase<sup>33</sup> tripsina, quimiotripsina y carboxipeptidasa<sup>34</sup>.

### Péptidos con actividad antitrombótica

La trombosis consiste en la formación de coágulos que obstruyen el flujo sanguíneo ocasionando isquemia o infarto de órganos. En la trombosis arterial, la activación de plaquetas y lesiones de la pared del vaso (placas ateroscleróticas) son los factores preponderantes para la formación de trombos ricos en plaquetas presentando manifestaciones a nivel cardiovascular y neurovascular<sup>35</sup>. En la trombosis venosa la estasis sanguínea y la consecuente activación de la coagulación, se consideran factores principales en la formación de trombos ricos en fibrina y hematíes<sup>36</sup>. La búsqueda de nuevos agentes

antiagregantes que inhiban el funcionalismo plaquetario es de importancia dado que existe un gran número de personas con padecimientos tromboticos<sup>37</sup>.

La agregación plaquetaria es un paso crítico en la formación de trombos y esta mediada por el enlace del fibrinógeno y su receptor, la glicoproteína GPIIb/IIIa de la membrana de las plaquetas, la cual involucra el reconocimiento de la secuencia Arg-Gli-Asp (RGD) del fibrinógeno. Es concebible, por lo tanto, que los péptidos que contienen la secuencia RGD puedan ser capaces de antagonizar el acoplamiento del fibrinógeno a la GPIIb/IIIa, resultando en la inhibición de la agregación de plaquetas<sup>35</sup>. En la secuencia RGD, una unidad catiónica, en este caso el grupo guanidino de la cadena lateral de la Arg y la estructura del ácido β-carboxílico de la Asp son requeridas para la actividad inhibitoria. Además la distancia entre estos grupos funcionales catiónicos y aniónicos es un factor importante en potencia. El fibrinógeno enlaza sitios de la GPIIb/IIIa

la cual tiene un número de residuos de Asp y a causa de esto, el grupo guanidino de la Arg en el caso del compuesto tipo-RGD se piensa que puede estar involucrado en la ligadura iónica con el grupo carboxilato del Asp en la GPIIb/IIIa<sup>35</sup>. Por lo anterior, los péptidos que son antagonistas del fibrinogeno y se fijen a GPIIb/IIIa son útiles en la prevención de la trombosis y en los regímenes de tratamiento post-angioplastia o post-trombótico. Diversos estudios han encontrado péptidos anti-trombóticos en proteínas de leche humana, bovinos y ovejas, los cuales han resultado importantes en el tratamiento de la trombosis y a padecimientos asociados como las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares<sup>38</sup>. Marrufo-Estrada et al.<sup>39</sup> evaluaron la actividad antitrombótica de hidrolizados proteínicos de *Jatropha curcas* (piñón), observando que los hidrolizados obtenidos de harinas y aislado con pepsina-pancreatina no ejercieron efecto de inhibición sobre la agregación plaquetaria, mientras que los hidrolizados obtenidos de harinas y aislados con Alcalase<sup>®</sup> mostraron efectos similares de inhibición sobre la agregación plaquetaria.

### **Péptidos con actividad hipoglucemiante**

La dieta es importante no solo en el control del peso corporal sino también en la prevención de diabetes, ya que la obesidad está relacionada con la disminución en el número de receptores para la insulina y por consiguiente con el desarrollo de resistencia a esta hormona. Los medicamentos hipoglucemiantes se deben de suministrar en todos aquellos casos de diabetes mellitus en los que la dieta y el ejercicio físico resulten insuficientes para normalizar la glucemia. Dentro de los medicamentos hipoglucemiantes se encuentra la insulina y los hipoglucemiantes orales: sulfonilureas, biguanidas y acarbosas<sup>40</sup>. Los fármacos hipoglucemiantes orales actúan en varios mecanismos fisiopatológicos de la diabetes: la resistencia a la insulina, las alteraciones en la secreción de la insulina por las células beta del páncreas, la producción hepática de la glucosa, la absorción intestinal de la glucosa derivada de la digestión de los alimentos, el control funcional insular total con base en la hormonas incretinas, la actividad del glucagón, etc. Al disminuir la hiperglucemia, mejora la glucotoxicidad independientemente del medicamento empleado y por esa razón aumenta la sensibilidad a la insulina y la capacidad secretora de las células beta. Los hipoglucemiantes orales se encuentran agrupados según su principal mecanismo de acción en: secretagogos de insulina, reductores de la producción hepática de glucosa, sensibilizadores de la insulina e inhibidores de las alfa glucosidasas intestinales<sup>41</sup>. En algunos de estos fármacos se consideran otros efectos además del hipoglucemiante; se les atribuyen efectos en los factores de riesgo cardiovascular como los lípidos, en los fenómenos inflamatorios, la disfunción endotelial, la resistencia a la insulina, la producción de radicales libres, el vaciamiento del estómago, la preservación de

las células beta y la diferenciación a partir de precursores. Los problemas mencionados podrían evitarse con el uso de sustancias hipoglucemiantes puras y a partir de éstas podrían desarrollarse, previa investigación farmacológica experimental y clínica, agentes hipoglucemiantes orales.

El efecto hipoglucemiante de péptidos puede ser ejemplificado con el péptido MC2-1-5 cuyos primeros 10 aminoácidos en posición N-terminal corresponden a la secuencia GHPYYSIKKS aislada de *Momordica charantia* L. Dicho péptido redujo los niveles de glucosa inducida con aloxano en ratones en un 61,70% y 69,18% a las 2 y 4 horas, respectivamente de su administración a dosis de 2mg/kg. La evaluación de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) mostró que el MC2-1-5 produjo una reducción del nivel de glucosa de 25,50%, 39,62% y 41,74% después de 1, 2 y 3 h, respectivamente de administración oral comparado con un grupo control<sup>42</sup>. Por otro lado, Khanna y Jain<sup>43</sup> aislaron el Polipéptido-p de aproximadamente 166 residuos de aminoácidos de frutos, semillas y tejidos de *Momordica charantia* Linn con potencial actividad hipoglucémica al administrarse subcutáneamente a jerbos, langures y humanos.

### **Péptidos con actividad hipocolesterolémica**

La dislipemia es la alteración en la concentración de los lípidos plasmáticos (colesterol y triglicéridos). Para el manejo diagnóstico del paciente dislipémico se emplean 4 tipos de parámetros clínicos que son; la concentración plasmática de colesterol total (CT), la concentración plasmática de colesterol de baja densidad (LDL-C), la concentración plasmática de colesterol de alta densidad (HDL-C) y la concentración plasmática de triglicéridos (TG)<sup>44</sup>.

Los niveles de colesterol plasmático están influenciados por distintos factores como son la dieta, su biosíntesis, absorción y secreción<sup>45</sup>. Para su absorción intestinal, necesita ser solubilizado en forma de micelas constituidas por ácidos biliares y otros lípidos, por lo que aquellos mecanismos o sustancias que reduzcan la absorción intestinal del colesterol son considerados beneficiosos para la salud. Se ha observado que las proteínas de la dieta pueden afectar la concentración de colesterol sérico<sup>46</sup>. Las proteínas más estudiadas han sido las de soja y las de la leche, siendo las proteínas de la soja más hipocolesterolémicas que la caseína<sup>47</sup>. Anderson et al.<sup>48</sup> mostraron que una ingesta diaria de 25 g de proteína de soja reducía las LDL séricas, el colesterol y los triglicéridos humanos en 9,2%, 12,9% y 10,5%, respectivamente. Los hidrolizados proteínicos de soja disminuyeron los niveles de colesterol en sangre de personas hipercolesterolémicas<sup>49</sup> y decrecieron la absorción *in vivo* del colesterol en ratas<sup>47</sup> e *in vitro* usando células Caco-2 como modelo<sup>50</sup>. En la comparación de los efectos de la proteína e hidrolizados proteínicos de soja *in vitro* e *in vivo* en la disminución del



colesterol, los hidrolizados presentaron un mayor efecto el cual fue atribuido a la supresión de la absorción y solubilidad micelar del colesterol y a la inhibición de la reabsorción en el íleo de los ácidos biliares<sup>47</sup>.

Debido al hecho que el colesterol necesita ser primero solubilizado en forma de micelas constituidas por ácidos biliares y otros lípidos para su absorción intestinal, se ha sugerido que los péptidos con actividad hipocolesterolemica pueden competir con el colesterol por un sitio en dichas micelas reduciendo de esta forma la solubilidad del colesterol, su absorción intestinal y por ende los niveles de colesterol plasmático. Pocos péptidos con actividad hipocolesterolemica han sido secuenciados y su relación estructura-actividad bien definida. Sin embargo, por su naturaleza anfifílica, la hipótesis más aceptada en el mecanismo de acción de dichos péptidos es la de competir con el colesterol en las micelas que lo contienen y que son absorbidas en el yeyuno. Así, los péptidos IIAEK, LPYP y WGAPSL han sido aislados del hidrolizado tróptico de leche bovina<sup>46</sup>, de la glicinina de la soja<sup>51</sup> y de hidrolizados con Alcalase de soja<sup>52</sup>, respectivamente. Por otro lado, Liu<sup>53</sup> purificó péptidos de soja con una resina DA210-C; la fracción eluida con 75% de etanol registró la mayor inhibición de la solubilidad micelar del colesterol (62,1%) a concentración de 5 g/L y después de la administración de la misma a ratones en dosis de 1000 mg (kg\*d) durante 30 días, los niveles de TC, TG, LDL-C y VLDL-C disminuyeron en comparación con el grupo experimental únicamente alimentado con una dieta hipercolesterolemica.

### **Péptidos con actividad hipolipemiente**

Estudios epidemiológicos han demostrado que el aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total y del transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) conduce a la aparición de arteriosclerosis y sus complicaciones (cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, vasculopatías periféricas). Por el contrario, el aumento del colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) reduce la incidencia de cardiopatía isquémica, observándose que unos niveles bajos de HDL-C son el factor de riesgo más frecuente en pacientes que presentan signos de cardiopatía isquémica prematura. Por otro lado, la reducción de los niveles elevados de LDL-C retrasa la progresión e incluso reduce el tamaño de la placa de ateroma y se acompaña de una reducción en la incidencia de cardiopatía isquémica y en la mortalidad coronaria<sup>54</sup>.

Las actuales guías americanas para el manejo del colesterol en adultos incluyen el consejo de utilizar aproximadamente 2 g/día de esteroides vegetales con pacientes con hipercolesterolemia, aunque existen estudios que muestran que dosis más bajas, en un rango de 0,7 a 1,1 g/día, reducirían el colesterol LDL en un 6,7% y no afectaría negativamente al colesterol HDL o a los triglicéridos<sup>55</sup>. Los fármacos hipolipemiantes que

al día de hoy han demostrado un mayor beneficio, tanto en la disminución del LDL-C como en la reducción del riesgo cardiovascular, han sido las estatinas, las cuales han demostrado estos beneficios tanto en prevención primaria como en prevención secundaria<sup>56</sup>. Los fármacos hipolipemiantes diferentes a las estatinas, como son los fibratos o el ácido nicotínico, suelen emplearse en monoterapia en pacientes con cifras elevadas de triglicéridos y/o bajas de HDL-C. Los fibratos han demostrado disminuciones de infarto de miocardio no fatal, fundamentalmente en pacientes con triglicéridos elevados y HDL bajo. El ácido nicotínico asociado a la estatina ha demostrado reducir de manera importante el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. El empleo de fármacos hipolipemiantes, al igual que ocurre con cualquier otro fármaco, implica la posibilidad de aparición de efectos secundarios que ocasionalmente pueden ser peligrosos, entre los cuales podemos mencionar cefalea, anomalías de la función hepática, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, impotencia, alopecia, etc.<sup>56</sup>. Lo anterior, pone de manifiesto la necesidad de encontrar sustancias de origen natural con potencial hipolipemiente que contribuyan a la prevención y control de ciertas patologías sin efectos secundarios.

Inoue et al.<sup>57</sup> aislaron péptidos de proteínas de soja con efecto reductor de triglicéridos. El péptido (SCP)-LD3 preparado por hidrólisis de aislado proteínico de soja con endoproteasas mostró efecto hipolipidémico en células HepG2 y ratas "Obese Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty" (OLETF). La fracción hidrofílica separada de SCP-LD3 con absorbentes sintéticos hidrofóbicos reveló efecto reductor de lípidos en dichas células y ratas. Péptidos de la fracción C (Frc-C) obtenidos de la fracción hidrofílica por cromatografía de permeación en gel y cromatografía de líquidos de alta resolución redujeron significativamente la síntesis de triglicéridos y la secreción de apolipoproteína B (apoB) en células HepG2. Una fracción aislada de Frc-C por cromatografía en columna mostró efecto hipolipidémico en células HepG2 mientras que tres dipéptidos, Lys-Ala, Val-Lys, Ser-Tyr, redujeron la síntesis de triglicéridos y además el péptido Ser-Tyr redujo la secreción de apo en células HepG2. Por otro lado, Jin-Feng et al.<sup>58</sup> reportaron actividad hipolipidémica en péptidos de colágeno de medusa disminuyendo la esteatosis hepática, el coeficiente de grasa, TC, LDL-C y LDL-C/HDL-C en suero e incrementando HDL-C y HDL-C/TC en ratones ICR alimentados con dietas alta en lípidos.

### **Perspectivas de los péptidos biológicamente activos**

Futuras investigaciones que incrementen y diversifiquen las aplicaciones dietéticas de los péptidos bioactivos son necesarias. En este sentido, los objetivos a perseguir son las interacciones de los péptidos durante el

procesamiento de los alimentos, los efectos de dichas interacciones sobre la actividad biológica y la formación de sustancias tóxicas, alergénicas o cancerígenas; estudios moleculares que aseguren o determinen los mecanismos de acción de los bio péptidos; la evaluación del potencial biológico *in vivo* con animales de experimentación y ensayos clínicos, entre otros. La evidencia científica es la única garantía que permitirá el conocimiento de las verdaderas funciones de los péptidos y de los alimentos funcionales formulados con los mismos, así como de su correcta utilización. La identificación de biomarcadores específicos es la llave que da paso a la posibilidad de una correcta legislación en la materia. En la medida que los efectos de los bio péptidos y de los alimentos funcionales estén sustentados por estudios científicos sólidos, el consumidor podrá disponer de información certera para poder optar a elegir el que mejor le convenga. Así, la identificación de marcadores biológicos, genéticos y factores ambientales para averiguar los verdaderos efectos de los bio péptidos y los productos funcionales que los contengan se hace necesario para determinar su biodisponibilidad real y poder establecer de este modo los grupos de población diana que se vean beneficiados por el consumo de los mismos.

## Conclusión

Los alimentos funcionales son una de las medidas a adoptar para hacer frente al aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas. Dichos productos son considerados en la actualidad como uno de los puntos de anclaje en la reducción de ciertas patologías generadoras de importantes problemas de salud y elevados costes económicos. En este sentido, de los componentes con potencial nutraceutico, los péptidos biológicamente activos son de interés por sus múltiples efectos beneficiosos y posibles aplicaciones en el campo de la salud con el objetivo de controlar enfermedades crónicas o disminuir sus complicaciones.

## Agradecimientos

Esta revisión forma parte del proyecto “Investigación Científica Dirigida al Desarrollo de Derivados Proteínicos de *Mucuna pruriens* con Potencial Actividad Biológica para la Prevención y/o Tratamiento de Enfermedades Crónicas Asociadas al Sobrepeso y la Obesidad” financiada por CONACYT-México (Proyecto 154307).

## Bibliografía

1. Ponce-Serrano S. Nutrición, sobrepeso y obesidad: algunas consideraciones desde la perspectiva de la salud pública. *Revista Universidad de Sonora* 2011; 7-10.
2. OMS. Obesidad y Sobrepeso 2012; Centro de Prensa, Mayo.

3. Cordova-Villalobos JA. Sobrepeso y obesidad problemas de salud pública en México. *Cirugia y Cirujanos* 2009; 77 (6): 421-2.
4. OMS. Sobrepeso y Obesidad 2009; Centro de Prensa.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937-52.
6. Tankó LB, Bagger YZ, Alexandersen P. Pheripheral adiposity exhibits and independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation* 2003; 107: 1626-31.
7. Barberá Mateos JM. La imagen de la salud. En: Alimentos funcionales. Aproximación a una nueva alimentación. Dirección general de salud pública y alimentación 2008; 10-29.
8. Fajardo Bonilla, E. Obesidad infantil: Otro problema de malnutrición. *Rev Fac Med* 2012; 20 (1).
9. ENSANUT, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública 2012, México.
10. OMS. Enfermedades Cardiovasculares 2013; Centro de Prensa, Marzo.
11. Cirilo B. Aspectos epidemiológicos de la obesidad en América Latina: los desafíos a futuro. *MedWave* 2012; 12 (1).
12. Estrategia naos. Invertir la tendencia de la obesidad. Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005. España.
13. Diaz LE, Duarte de Prato A, Marcos A. Alimentos nutraceuticos, suplementos dietéticos y plantas medicinales. En: Alimentos Funcionales. Aproximación a una nueva alimentación. Ed. Dirección General de Salud Pública 2008; 46-75.
14. Brito C. Revalorización de la funcionalidad fisiológica de la leche y los lácteos. Estudios de optimización. *Agro Sur* 2009; 37 (2): 71-80.
15. Ramos E, Romeo J, Warnberg J, Marcos A. ¿Mas que alimentos? En: Alimentos funcionales. Aproximación a una nueva alimentación. Dirección general de salud pública y alimentación 2008; 30-45.
16. Martínez O, Martínez E. Proteínas y péptidos en nutrición enteral. *Nutr Hosp* 2006; 21 (2): 1-14.
17. Palomo GI, Fuentes QE, Carrasco SG, González RD, Moore-Carrasco R. Actividad antioxidante, hipolipemiente y antiplaquetaria del tomate (*Solanum lycopersicum* L.) y el efecto de su procesamiento y almacenaje. *Rev Chil Nutr* 2010; 37 (4): 524-33.
18. Olmedilla Alonso B, Granado Lorencio F. Componentes bioactivos. En: Alimentos Funcionales. Aproximación a una Nueva Alimentación. Dirección general de salud pública y alimentación 2008; 170-93.
19. Vioque J, Pedroche J, Yust M, Lqari M, Megías C, Girón-Calle J, Alaiz M, Millan F. Bioactive peptides in storage plants proteins. *Braz J Food Technol* 2006; 99-102.
20. Stevens G, Dias RH, Thomas KJA, Rivera JA, Carvalho N, Barquera S, Hill K, Ezzati M. Characterizing the epidemiological transition in Mexico: National and subnational burden of diseases, injuries, and risk factors. *Plos Med* 2008; 5 (6): 125, 900-10.
21. Murray E, Bakers G. New Approaches to antihypertensive therapy. *Arch Int Med* 1996; 156: 11-120.
22. Yang Y, Tao G, Liu P, Liu J. Peptide with Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity from hydrolyzed corn gluten meal. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 7891-5.
23. Skow D, Smith E, Shaughnessy P. Combination therapy ACE inhibitors and angiotensina-receptor blockers and hearth failure. *Am Family Phys* 2003; 68 (9): 1795-8.
24. Cheung HS, Cushman DW. Inhibition of homogeneous angiotensin-converting enzyme of rabbit lung by synthetic venom peptides of *Bothrops jararaca*. *Bioch et Biophys Acta* 1973; 293: 451-63.
25. Cheung HS, Wang FL, Ondetti AM, Sabo FE, Cushman WD. Binding of peptide substrates and inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Importance of the COOH-terminal dipeptide sequence. *J Biol Chem* 1980; 255 (2): 401-7.
26. Oshima G, Shimabukuro H, Nagasawa K. Peptide inhibitors of angiotensin I-converting enzyme in digests of gelatin by bacterial collagenase. *Bioch et Biophys Acta Enzymol* 1979; 566: 128-37.

27. Vioque J, Sánchez-Vioque R, Clemente A, Pedroche J, Yust MM, Millán F. Péptidos Bioactivos en Proteínas de Reserva. *Grasas y Aceites* 2000; 51 (5): 361-5.
28. Yoshii H, Tachi N, Ohba R, Sakamura O, Takeyama H, Itani T. Aihypertensive effect of ACE inhibitory oligopeptides from chicken egg yolks. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C. Toxicol Pharmacol* 2001; 128: 27-33.
29. Tauzin J, Miclo L, Gaillard JL. Angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides from tryptic hydrolysate of bovine s2-casein. *FEBS Lett* 2002; 531: 369-74.
30. Pozo-Bayón MA, Alcaide JM, Polo MC, Pueyo E. Angiotensin I converting enzyme inhibitory compounds in White and red wines. *Food Chem* 2007; 100: 43-7.
31. Yust MM, Pedroche J, Girón-Calle J, Alaiz M, Millán F, Vioque J. Production of ace inhibitory peptides by digestion of chickpea legumin with alcalase. *Food Chem* 2003; 81: 363-9.
32. Megías C, Yust MM, Pedroche J, Lquari H, Girón-Calle J, Alaiz M, Millán F, Vioque J. Purification of an ACE inhibitory peptide after hydrolysis of sunflower (*Helianthus annuus* L.) protein isolates. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 1928-32.
33. Pedroche J, Yust MM, Megías C, Iqari H, Alaiz M, Girón-Calle J, Millán F, Vioque J. Utilization of rapeseed protein isolates for production of peptides with angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory activity. *Grasas y Aceites* 2004; 55 (4).
34. Pedroche J, Yust MM, Girón-Calle J, Alaiz M, Millán F, Vioque J. Utilization of chickpea protein isolates for production of peptides with angiotensin I-converting enzyme (ACE)-inhibitory activity. *J Sci Food Agric* 2002; 82: 960-5.
35. Miyashita M, Akamatsu M, Ueno H, Nakagawa Y, Nishimura K, Hayashi Y, Sato Y, Ueno T. Structure-activity relationships of RGD mimetics as fibrinogen-receptor antagonists. *Biosci biotechnol biochem* 1999; 63 (10): 1684-90.
36. Bañas LM. Nuevas perspectivas en el tratamiento antitrombótico. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2001; 25 (4): 93-104.
37. Wiley M. Structure based design of potent, amidine derived inhibitors of factor Xá: Evaluation of selectivity, anticoagulant activity, and antithrombotic activity. *J Med Chem* 2000; 43 (5): 883-99.
38. Clare D, Swaisgood H. Bioactive milk peptides: A prospectus. *J Dairy Sci* 2000; 83 (6): 1187-95.
39. Marrufo-Estrada DM, Segura-Campos MR, Chel-Guerrero LA, Betancur Ancona DA. Defatted Jatropha curcas flour and protein isolate as materials for protein hydrolysates with biological activity. *Food Chem* 2013; 138: 77-83.
40. Picó C, Oliver P, Priego T, Sánchez J, Palou A. Alimentos funcionales y obesidad: estrategias, eficacia y seguridad. *Revista Española de Obesidad* 2006; 4 (3): 156-74.
41. González C, Lavalley G, Ríos G. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. El tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el Síndrome Metabólico. Intersistema editors 2006: 169-78.
42. Yuan X, Gu X, Tang J. Purification and characterization of a hypoglycemic peptide from *Momordica charantia* L. Var abbreviate Ser. *Food Chem* 2008; 111 (2): 415-20.
43. Khanna P, Jain SC. Hypoglycemic activity of polypeptide-p from a plant source. *J Nat Prod* 1981; 44 (6): 648-55.
44. Calvo PC, Vilanova BM. Tratamiento de las dislipemias. Guía Farmacoterapéutica Interniveles de la Isla Baleares 2008.
45. Kirana C, Rogers PF, Bennett LE, Abeywardena MY, Pattern GS. Naturally derived micelles for rapid in vitro svscreening of potential cholesterol-lowering bioactives. *J Agric Food Chem* 2005; 5: 4623-7.
46. Nagaoka S, Futamura Y, Miwa K, Awano T, Yamauchi K, Kanamaru Y, Tadashi K, Kuwata T. Identification of novel hypocholesterolemic peptides derived from bovine milk  $\beta$ -lactoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 281: 11-7.
47. Nagaoka S, Miwa K, Eto M, Kuzuya Y, Hori G, Yamamoto K. Soy protein peptic hydrolysate with bound phospholipids decreases micellar solubility and cholesterol absorption in rats and caco-2 cells. *J Nutr* 1999; 129: 1725-30.
48. Anderson JW, Johnstone BM y Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-82.
49. Hori G, Wang MF, Chan YC, Komatsu T, Wong YC, Chen TH. Soy protein hydrolysate with bound phospholipids reduces serum cholesterol levels in hypercholesterolemic adult male volunteers. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001; 65: 72-8.
50. Nagaoka S, Awano T, Nagata N, Masaoka M, Hori G, Hashimoto K. Serum cholesterol reduction and cholesterol absorption inhibition in Caco-2 cells by a soyprotein peptidic hydrolysate. *Biosci Biotechnol Biochem* 1997; 61 (2): 353-6.
51. Kwon DY, Oh SW, Lee JS, Yang HJ, Lee SH, Lee JH. Amino acid substitution of hypocholesterolemic peptide originated from glycinin hydrolysate. *Food Sci Botechnol* 2002; 11: 55-61.
52. Zhong F, Zhang X, Ma J, Shoemaker CF. Fractionation and identification of a novel hypocholesterolemic peptide derived from soy protein Alcalase hydrolysates. *Food Res Int* 2007; 40: 756-62.
53. Liu EQ. Separation and Purification of black soybean peptide and its hypolipidemic effect in mice. *Food Sci* 2011; 32 (19): 248-52.
54. Tamargo J. Nuevas aproximaciones para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. *An Real Acad Nac Farm* 2005; 71 (4): 905-47.
55. Flora pro activ. Flora pro.activ, su contribución en la reducción de colesterol. Revisión de la evidencia científica. Revisado por la Asociación Española de Dietistas y Nutricionistas, (AEDN). Instituto Flora para una vida sana 2012.
56. Serrano CA. Indicaciones de los hipolipemiantes. *Informacion Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2010; 34 (2): 41-8.
57. Inoue N, Nagao K, Sakata K, Yamano N, Ranawakage PE, Han AY, Matsui T, Nakamori T, Furuta H, Takamatsu K, Yanagita T. Screening of soy protein-derived hypotriglyceridemic dipeptides *in vitro* and *in vivo*. *Lipids health Dis* 2011; 10: 85.
58. Jin-Feng D, Xiu-Rong S, Yan-Yan L, Xiang G, Fu-Peng Y, Xin J. The hypolipidemic and antioxidative effects of Jellyfish Collagen peptide. *Nat Prod Res Dev* 2012; 24 (3): 362.