

CAPITULO I

1.1 Formulación del problema

Estudios realizados a partir del año 1992, en el Instituto Nacional de Sericultura y Entomología en coordinación con la Facultad de Farmacología de la Universidad de Kyung Hee de Corea, establecieron que varios de los organismos utilizados en la industria de la seda como las hojas de *Morus sp.* y las larvas de *Bombyx mori* poseen compuestos que regulan el metabolismo de los carbohidratos y al mismo tiempo poseen un alto contenido proteico y aminoácidos libres con un bajo contenido de grasas (*Asano et al., 2001*); lo que ha permitido explotar las propiedades de los mencionados productos en el campo de la medicina y nutrición humana, debido a estas aplicaciones existiendo un incremento importante en la producción de gusano de seda y sus derivados no solo con fines textiles sino médicos y nutritivos.

La evidencia científica actual demuestra que gran parte de la morbilidad y mortalidad asociada con la diabetes tipo 2 se puede controlar por un tratamiento agresivo con dieta, ejercicio y nuevos alcances farmacológicos, para lograr un mejor control de los niveles de la glucosa en la sangre.

Una de las propiedades medicinales del extracto de larvas de gusano de seda es la acción hipoglicémica, que se ha demostrado en personas con un metabolismo de los carbohidratos alterado, lo que conduce a presentar diabetes tipo 2. La actividad hipoglicémica de las larvas de gusano de seda se ha visto que esta relacionada con el alcaloide 1-deoxinojirimicina (DNJ), que actúa como un inhibidor de la alfa-glucosidasa (*Kimura et al., 2004*); Esta propiedad evita que los polisacáridos sean degradados a monosacáridos y en consecuencia no sean absorbidos por la sangre, reflejando niveles de glucosa normales en el organismo humano. Similares resultados se han detectado en los análisis de las hojas de morera (*Morus sp.*), alimento del gusano de seda. En los dos casos, los compuestos que se puedan obtener a partir de las larvas de *Bombyx mori.* y/o de las hojas de *Morus sp.* tienen un potencial comercial y farmacológico que amplía la cobertura comercial de la Sericultura, con actividad creciente en el Ecuador.

1.2 Justificación del problema

Este proyecto a desarrollarse es de vital importancia debido al interés que existe en conocer los efectos inhibitorios que posee la planta de *Morus sp.* Estudios realizados han demostrado que ciertos compuestos regulan el metabolismo de los carbohidratos, lo cual es muy importante en el campo de la medicina y nutrición.

La actividad hipoglicemiante del extracto de esta planta se debe a la presencia del alcaloide 1-deoxinojirimicina (DNJ) por lo que se presume una posibilidad de prevenir el inicio de la diabetes y la obesidad, ya que ayuda a disminuir la absorción de los carbohidratos desde el tracto digestivo, reduciendo la absorción de la glucosa después de ingerir alimentos. Además, la posibilidad de prevenir el inicio de la diabetes con suplementos dietéticos y/o medicinas herbarias despierta una atención considerable, actualmente.

De acuerdo con estudios realizados, el extracto de *Morus sp.* se podría utilizar como suplementos alimenticios que ayudan a prevenir la diabetes. Por tratarse de un producto 100% natural, no existen problemas de posibles intoxicaciones. (*Asano et al., 2001*)

Otro aspecto de importancia que justifica el desarrollo de este proyecto, es el hecho de que en el país, la industria de la Sericultura solo se enfoca en el campo textil y no en el aprovechamiento de la Morera y sus derivados, en aplicaciones farmacológicas.

1.3 Objetivos de la investigación

Objetivo general del proyecto

Preparar un extracto de hojas de *Morus sp* con el propósito de determinar los efectos inhibitorios sobre la actividad de la alfa-glucosidasa.

Objetivos específicos

- Aislar el alcaloide 1-deoxinojirimicina (DNJ) responsable de la actividad hipoglicemiante del extracto de las hojas de *Morus indica*. variedad *Kanva II*. recolectadas en Santo Domingo de los Colorados.

- Determinar el efecto inhibitorio de 1-deoxinojirimicina (DNJ) sobre la actividad de la maltasa (alfa-glucosidasa), mediante pruebas bioquímicas in vitro.
- Determinar las propiedades fisico-químicas de *Morus indica*.

1.4 Marco Teórico

Morus sp.

Clasificación científica

- **Reino:** Plantae
- **Filo:** Magnoliophyta
- **División:** Spermatophyta
- **Clase:** Angiosperma
- **Subclase:** Dicotiledónea
- **Orden:** Urticales
- **Familia:** Moraceae
- **Género:** *Morus*
- **Nombre médico:** *Folium mori*
- **Especie:** *Morus indica* Morera india (Multilingual Multiscript Plant Name Database, 2007).

El género “*Morus*” comprende muchas especies de las cuales se destacan: *Morus nigra*, *Morus alba*, y *Morus indica*. La especie con mayor adaptación para la alimentación del gusano de seda es “*Morus alba*”. En zonas bajo condiciones de clima tropical se ha difundido *Morus indica*, con su variedad *Kanva II*, especialmente en los países tropicales de América Latina y en aquellos que integran la Red Andina de la Seda que son: Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia (*Soria, 2005, p. 8*).

Origen

Es originaria de una zona ubicada al pie del Himalaya y su cultivo se ha extendido desde zonas con climas templados del Asia a todo el mundo, por lo que se le considera “cosmopolita” y tradicionalmente, ha sido seleccionada y mejorada por calidad y rendimiento de hojas en muchos ambientes, por lo que actualmente tiene un alto valor forrajero y amplia adaptación a diferentes condiciones de clima.

De Asia Central se introdujo en Europa mucho después que el moral. El moral (*Morus nigra*) fue introducido a España por los árabes y cultivado allí para sostener una próspera industria sericícola, y aun se utilizó como medicina. La morera llegó al sur de Europa más tardíamente que el primero.

Otras tentativas se hicieron en diversas partes del dominio español en América, como en la isla Española, donde el gusano de seda (*Bombix mori*) y *Morus* sp. se introdujeron en 1505.

A mediados del siglo XVI ya se había implantado la morera en las Indias, por lo menos en México, donde la industria de la seda adquirió inusitado esplendor.

Las hojas de morera han sido el alimento tradicional del gusano de seda (*Bómbix mori*). Hay evidencias de que la sericultura comenzó hace unos 5000 años y por tanto la domesticación de la morera. La morera ha sido seleccionada y mejorada en cuanto a su valor nutritivo y al rendimiento de sus hojas desde hace mucho tiempo. A través de proyectos de sericultura, la morera ha sido llevada a muchos países alrededor del mundo, y ahora se encuentra desde las áreas templadas de Asia y Europa, en los trópicos de Asia, África y América, hasta el hemisferio sur (Sur de África y Sudamérica). Existen variedades de morera para muchos medios ambientes, desde el nivel del mar hasta altitudes de 4.000 msnm, y desde los trópicos húmedos hasta las zonas semiáridas (como el Cercano Oriente con 250 mm de precipitación anual) y templadas.

De acuerdo con el botánico ecuatoriano, *Misael Acosta Solís (1992)*, “la morera fue introducida en el Ecuador en el siglo XIX por el presidente García Moreno, se dice que en su primera administración; y como su propagación se hace vegetativamente, las estacas vinieron en paquetes acondicionados, los que fueron abiertos en Quito y llevados a Puéllaro e Ibarra. Las plantas de Puéllaro prosperaron muy bien. El gusano de seda, los huevos y las larvas fueron introducidos al poco tiempo de obtener buen resultado del crecimiento de la plantación”.

Hacia fines del siglo XX, se re - introdujo la morera en Ecuador, para el fomento de la Sericultura, como parte del Proyecto Piloto para la Introducción y Desarrollo de la

Sericultura en Ecuador, financiado por la Dirección General para la Cooperación al Desarrollo del Ministerio de Asuntos Exteriores de Italia (DGCD- MAE), a través del Instituto Italo Latino Americano (IILA), proyecto que se desarrolló con muy buenas perspectivas (Soria, 2005, p. 7). En Ecuador existen tres variedades de morera:

- **Morus nigra** utilizada para producción de fruta y ornamental
- **Morus alba** la más difundida en parques y jardines de la Sierra por su adaptación hasta 2800 m.s.n.m.
- **Morus indica** destinada para la sericultura y también a alimentación animal por su alto contenido proteico que mejora la nutrición en combinación con el pasto.

Etimología de *Morus sp*

Morus, nombre latino de la morera. *Indica*, del latín India; *Alba*, del latín blanco; aludiendo a sus frutos más claros a menudo que los de *Morus nigra*.

Descripción

Árbol caducifolio que alcanza mayor altura que *Morus nigra*, con la corteza grisácea. Copa redondeada y abiertamente ramificada. Hojas anchamente ovadas a orbicular-ovadas, con ápice agudo o cortamente acuminado. Base semitruncada o subcordada, oblicua. Borde dentado o irregularmente lobulado. Son de consistencia blanda, lo que la diferencia de las de *Morus nigra*. Tienen el haz lampiño y el envés ligeramente tomentoso en las axilas de los nervios principales. Flores en amentos de color crema o verdosos, estando las flores femeninas y masculinas en los mismos pies o en pies separados (monoicas o dioicas). Fruto de color rosado o rojo oscuro, más insípido que el de *Morus nigra* y normalmente de menor tamaño y en menor cantidad.



Figura 1.1 *Morus indica* variedad *Kanva II* proveniente de Sto. Domingo a los 2 meses de edad

Se cría preferentemente en huerto y regadíos e incluso en zonas sin riego, siempre y cuando llueva generosamente.

Florece en primavera y las moras maduran en verano. De la recolección interesan principalmente la corteza, el fruto y las hojas; estas últimas son mejores para criar gusanos de seda que las hojas del moral, ya que son más abundantes y tiernas y procuran una seda de mayor calidad lo cual no significa que a falta de hojas de morera no puedan usarse las del moral.

Cultivo

La propagación por estacas ha sido la más efectiva y tradicional en el cultivo de la Morera y la siembra puede ser directa en el lote (pero demanda condiciones especiales de suelo, clima y administración), o en enraizadores que deben cubrirse con plástico hasta que las plantas estén aptas para ser transplantadas al campo (*Cifuentes y Krause, 1988*).

Según *Cifuentes, Sohn & Kim (1992)*, la morera puede crecer bajo diferentes condiciones de clima, tanto en zonas templadas como tropicales. La temperatura con amplitud entre 18 y 30 °C, precipitación de 500 a 2500 mm anuales, con óptimo de 50 mm cada 10 días, humedad relativa entre 65 y 80%, brillo solar de 9 a 13 horas por día y altitud de 1000 a 1500 m, son las condiciones de clima más apropiadas para el cultivo.

El crecimiento de la morera está influenciado por la temperatura del aire y las condiciones de humedad y fertilidad del terreno. En climas templados necesita de un período de tres a cuatro años para crecer, en zonas subtropicales se desarrolla en un año y está en condiciones de producir las primeras hojas después de cuatro a seis meses del trasplante al sitio definitivo; y, después de siete a ocho meses la producción de hoja de morera puede proporcionar el alimento necesario de una cría.

En las hojas de la morera se forma carbonato cálcico así como abundante tanino. Pero su composición varía mucho en función de la época del año de que se trate. *Barman, Chatterjee & Nag Chaudhuri (1980)*, exponen que en otros tiempos ya lejanos,

la corteza de la raíz y aún las hojas fueron utilizadas como diurético. Incluso se dice que también contienen propiedades vermífugas. Las moras se usaron como emolientes en catarros de vías respiratorias. Pero todos estos usos en la práctica médica han caído actualmente en el olvido.

En el trópico y bajo condiciones intensivas de producción, es decir con un promedio de 20.000 plantas por hectárea, la morera en el primer año de desarrollo rinden el 30% del potencial productivo, en el segundo llegan al 60% para estabilizarse una vez cumplidos los tres años en el 100% del rendimiento; y, hasta que la planta envejezca luego de años de producción constante de hoja y manejo adecuado del cultivo por parte de los agricultores.

En climas templados, la morera comienza su despertar vegetativo en el mes de abril, alcanzando el máximo desarrollo en los meses de julio y agosto, para después entrar en dormancia o receso vegetativo hacia el mes de octubre en concordancia con las primeras heladas otoñales.

En clima tropical, por el contrario, la planta de morera crece de manera continua durante todo el año, sin presentar la necesidad de entrar en un período de receso vegetativo. Su actividad metabólica y de desarrollo varía en función de la alternancia de las estaciones seca y lluviosa (*Soria, 2005, p. 9*).

Aplicaciones

El uso principal de la morera a escala mundial es como alimento del gusano de seda, pero dependiendo de la localidad, también es apreciada por su fruta (consumida fresca, en jugo o en conservas), por sus propiedades medicinales en infusiones (té de morera), para paisajismo y como forraje animal. Los usos múltiples de la morera han sido reconocidos.

Mientras que la morera ha sido cultivada para conseguir seda, los morales (*Morus nigra*) se cultivan por sus frutos y también como árbol ornamental.

Su madera es dura y resistente a la humedad e incluso al fuego, por lo que tradicionalmente se ha utilizado para tornería (ruedas de noria, máquinas hidráulicas,

etc.), mangos de herramientas y aperos de labranza, carretería y carpintería (puertas, sillas, mesas, ventanas, etc.)

Sus frutos, las moras, son ricas en vitaminas y azúcares, y además de comerse crudas se preparan en compotas y mermeladas. En Pakistán se cosechan las moras blancas y se dejan secar para consumirlas en invierno.

En la medicina china las hojas de Morera se han utilizado tradicionalmente para curar y para prevenir la diabetes (*Asano et al., 2001*). La corteza de la raíz de los árboles de Morera se ha utilizado a lo largo en la medicina Oriental con propósitos anti-inflamatorio, diurético, antitusivo, y antipiréticos, mientras que las frutas del Morera se utilizan como un tónico y sedativo.

(*Hikino et al., 2004*) descubrió que el extracto de la corteza de la raíz de *Morus alba* demostró un efecto anti hiperglucemiante significativo en ratones normales e inducidos con alloxan, y (*Kimura et al., 2004*) encontró que el extracto de hojas de Morera demuestra un efecto antihiperglucemiante potente en ratones diabéticos e inducidos con estreptozotocina.

En 1976, agroquímicos japoneses aislaron 1-deoxinojirimicina de la corteza de la raíz del árbol de Morera y lo llamaron moranoline. Su aislamiento original fue incitado por el conocimiento de que los extractos de Morera podían suprimir la subida de la glucosa de la sangre después de comer y que este componente pudo ser beneficioso para la diabetes.

Más adelante, fueron aislados 18 alcaloides similares al azúcar incluyendo 1-deoxinojirimicina, de las hojas y de la corteza de la raíz de los árboles de Morera, y se encontró que algunos de ellos son inhibidores potentes de las alfa-glucosidasas en mamíferos.

Recientemente, los materiales relacionados con la sericultura, tales como la seda en polvo, gusano de seda en polvo, y las hojas y frutos de morera han sido desarrollados como alimentos naturales funcionales en Corea y Japón. Un grupo de coreanos encontraron que el gusano de seda en polvo y su extracto presentaron un efecto anti-

hiperglucemiante significativo en ratones diabéticos inducidos con alloxan y en ratones alimentados con una dieta alta en carbohidratos.

El mismo grupo en Corea desarrolló un helado que contiene hojas de morera en polvo con funcionalidad y palatabilidad, y han demostrado que después de su consumo disminuye los niveles de glucosa en la sangre (*Asano et al., 2001*). Los frutos de Morera son ampliamente utilizados como compotas o mermeladas en Japón y otros países.

Acción farmacológica

- **Frutos:** Laxante suave, protector capilarótrofo
- **Hojas:** Hipoglucemiante, antidiarreico, cicatrizante
- **Corteza:** Antiinflamatorio, analgésico (*Compendium de Phytotherapie, 1986*).

Calidad de hojas de morera y su influencia en la crianza del gusano de seda, *Bombyx mori* L.

Las hojas de morera (*Morus sp.*) contienen todas las sustancias nutritivas necesarias para el total desarrollo de *Bombyx mori*, gusano de seda, siendo también su única fuente de alimento natural. La cantidad de nutrientes disponibles para el gusano, tales como proteínas, lípidos, hidratos de carbono, vitaminas, minerales y agua contenida en las hojas, varía sustancialmente de acuerdo a la variedad, fertilidad del suelo, clima, época del año, edad y posición de las hojas, etc. Es probable entonces que la calidad nutricional del hospedero influya en el desempeño del gusano de seda, tanto en las etapas de desarrollo como en la producción del capullo.

Características de la morera para sericultura:

- Elevada capacidad de absorción de los elementos fertilizantes presentes en el suelo.
- Crecimiento denso y constante del aparato foliar.
- Crecimiento ordenado de los brotes
- Buenas dimensiones, forma y espesor de las hojas
- Resistencia a enfermedades (*Soria, 2005, p. 8*).

Recursos genéticos

La morera pertenece a la familia Moraceae y hay varias especies: *Morus alba*, *M. nigra*, *M. laevigata*, *M. indica*, etc., que han sido usadas en forma directa, o a través de cruzamientos o mutaciones inducidas, para el desarrollo de variedades en apoyo a la

producción de gusano de seda. La especie diploide *M. alba* es la más extendida, pero las variedades poliploides originadas en varias estaciones experimentales de Asia, presentan mejores rendimientos y calidad. En general las variedades poliploides tienen hojas más gruesas y grandes con color verde más oscuro, y producen más hojas por hectárea. Existe una gran variación en la producción de hojas y en su calidad (por ejemplo contenido de proteína) entre los biotipos y variedades de morera cultivadas en diferentes localidades y bajo condiciones diversas de suelo y medio ambiente, lo que demuestra el tremendo potencial para identificar el germoplasma apropiado para muchos sistemas de producción (Porcher, 2004).

Composición química de la hoja

La composición química de la hoja de la morera es desde el punto de vista cualitativo similar a aquel del cuerpo de la larva de *Bombix mori* y en tal proporción de poder ser fácilmente digerible y asimilable. Las principales sustancias presentes son: agua, celulosa, materia colorante, sustancias proteicas y/o nitrogenadas, sustancias resinosas y grasas y ácido fólico.

Con el progreso del estado vegetativo, sufren variaciones en cantidad y calidad con una gradual disminución del agua, de las sustancias proteicas, de la grasa y un aumento de la celulosa que, sucesivamente se transforma en lignina del todo indigerible. Sustancias proteica y/o nitrogenada son aquellas que particularmente son utilizadas por el gusano para la nutrición y su consecuente desarrollo y la formación de la sustancia sérica.

El agua esta presente en una proporción que va del 80% en el primer estado vegetativo, al 65–70% en el período final de crianza. Los otros componentes, al analizar la sustancia seca en este período están presentes las siguientes cantidades: proteínas del 32 al 25%, grasas del 5 al 3%, celulosa del 9 al 10–11%, otras sustancias no nitrogenadas del 45 al 52%, cenizas del 7 al 8% (Pelicano et al., 2003).

Del análisis de estos elementos surge que, para obtener el mejor resultado, la crianza deberá ser efectuada en el período coincidente con la más favorable y equilibrada presencia de varios componentes químicos.

Sacáridos

Los **polisacáridos** son compuestos formados por la unión de muchos monosacáridos. Pertenecen al grupo de los glúcidos y cumplen funciones tanto de reserva energética como estructurales.

Los polisacáridos son polímeros cuyos monómeros son los monosacáridos, que se unen repetitivamente mediante enlaces glucosídicos. Estos compuestos llegan a tener un peso molecular muy elevado, que depende del número de residuos o unidades de monosacáridos que participen en su estructura. Pueden descomponerse en polisacáridos más pequeños, así como en disacáridos o monosacáridos, mediante hidrólisis, que en la materia viva es catalizada por enzimas llamadas glucosidasas.

Los polisacáridos tienen la fórmula general: $-[C_x(H_2O)_y]_n-$ donde y es generalmente igual a $x - 1$. (Battaner, 2003).

Principales polisacáridos

- Almidón
- Glucógeno
- Celulosa

Otros tipos de Hidratos de carbono

- Monosacáridos.
- Disacáridos.
- Oligosacáridos.

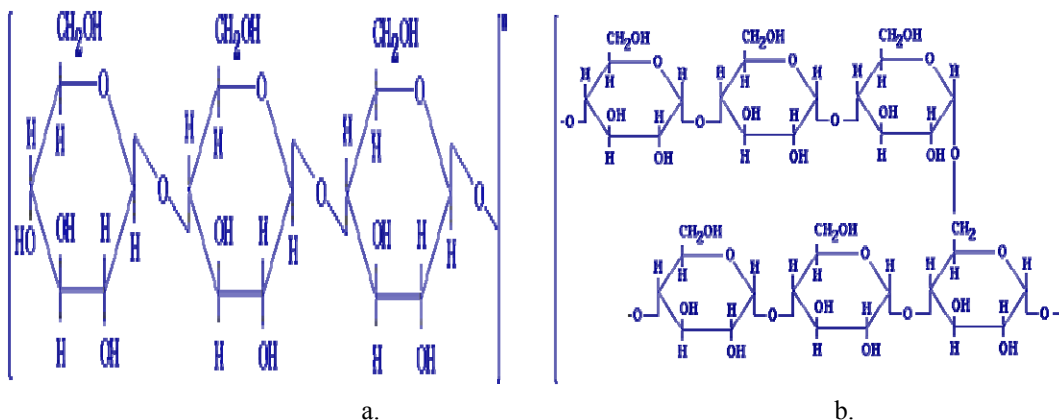


Figura 1.2 Polisacáridos, a) molécula de celulosa, b) molécula de almidón

Disacáridos

Los disacáridos pueden considerarse como glúcidos en los que una molécula desempeña el papel de aglicona, unida a otra molécula de monosacárido, con la eliminación de H₂O. (*Albornoz, 1980, p. 113*)

Los **disacáridos** son un tipo de hidratos de carbono, o carbohidratos, formados por la unión de dos monosacáridos iguales o distintos. Los disacáridos más comunes son:

- **Sacarosa:** La sacarosa es un disacárido no reductor formado por la unión de un residuo de glucosa en α - a uno de fructosa en β -. Su nombre sistemático es α -glucopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -fructofuranosido. Se encuentra en el azúcar, la remolacha azucarera y en muchos frutos.
- **Lactosa:** La lactosa es un disacárido reductor cuyo nombre sistemático es β -galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -glucopiranosido. Formada por la unión de una glucosa y una galactosa. Se encuentra en la leche de los mamíferos en una proporción del 4-5%.
- **Maltosa:** Este disacárido resulta de la unión de dos glucosas de manera que el carbono anomérico de una se une al grupo -OH en el carbono 4 de otra, quedando la primera de ellas en configuración α -. Por eso el nombre sistemático de la maltosa es α -D-glucopiranosil (1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosida. Al quedar el carbono anomérico libre en la segunda, la maltosa tendrá propiedades reductoras y formas anoméricas α - y β -.

La maltosa se obtiene cuando se hidroliza el almidón, ya sea a través de ácidos o por las enzimas maltasa o diastasa, contenidas en las semillas de cebada germinada.

- **Trehalosa:** Es un disacárido no reductor formado por dos glucosas unidas por sus carbonos anoméricos respectivos. Al no quedar ningún carbono anomérico libre, la trehalosa recibe el siguiente nombre sistemático: α -D-glucopiranosil (1 \rightarrow 1)- α -D-glucopiranosido. Ha sido identificada como el componente carbohidrato principal en la hemolinfa de algunos insectos (*Albornoz, 1980, p. 114*).

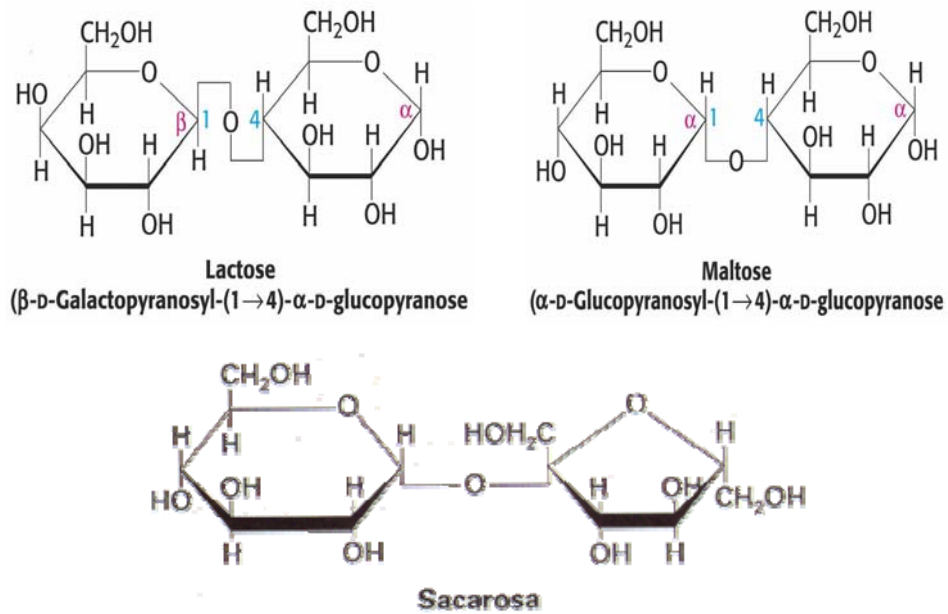


Figura 1.3 Moléculas de disacáridos en las que se resaltan los enlaces glucosídicos alfa y beta.

La fórmula empírica de los disacáridos es $C_{12}H_{22}O_{11}$. El enlace covalente entre dos monosacáridos provoca la eliminación de un átomo de hidrógeno de uno de los monosacáridos y de un grupo hidroxilo del otro monosacárido (*Battaner, 2003*).

Los disacáridos que se incorporan directamente en la dieta, también requieren para poder ser absorbidos, su hidrólisis a monosacáridos por las enzimas de la mucosa del intestino delgado. Por la acción de estas enzimas, la lactosa es separada en glucosa y galactosa, la sacarosa en glucosa y fructosa y la maltosa en dos moléculas de glucosa. Los monosacáridos resultantes son, entonces, transportados a través de la célula a la circulación portal.

Los monosacáridos que se incorporan directamente en la dieta como la glucosa y la fructosa (azúcar de las frutas) pueden absorberse directamente y no requieren de hidrólisis enzimática

En la mucosa del tubo digestivo del hombre existen unas enzimas llamadas disacaridasas, que hidrolizan el enlace glucosídico que une a los dos monosacáridos, para su absorción intestinal.

Hidrólisis de sacáridos

Los polisacáridos pueden hidrolizarse a cadenas más cortas, oligo y disacáridos, y finalmente a unidades monoméricas, mediante la introducción de agua en la posición de la unión glucosídica. Catalizan la hidrólisis varias enzimas, o también el medio ácido o básico. Los disacáridos y los polisacáridos deben ser hidrolizados hasta monosacáridos para poder pasar la pared intestinal para llegar al torrente sanguíneo y poder ingresar al interior de las células para su utilización.

La hidrólisis de un enlace glucosídico se lleva a cabo mediante la disociación de una molécula de agua del medio. El hidrógeno del agua se une al oxígeno del extremo de una de las moléculas de azúcar; el OH se une al carbono libre del otro residuo de azúcar.

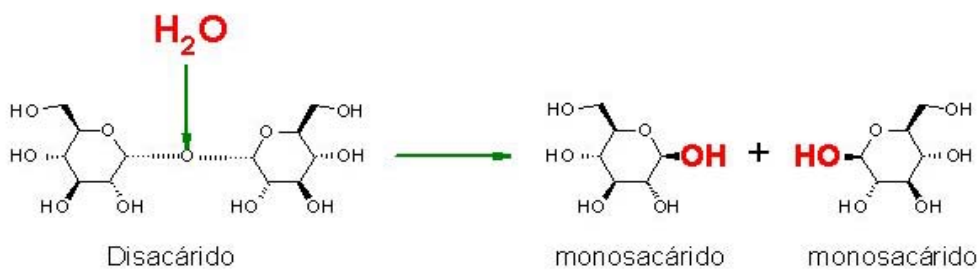


Figura 1.4 Representación de la hidrólisis de un disacárido.

El resultado de esta reacción, es la liberación de un monosacárido y el resto de la molécula que puede ser un monosacárido si se trataba de un disacárido o bien del polisacárido restante si se trataba de un polisacárido más complejo.

Tabla 1.1 Enzimas específicas para la hidrólisis de los disacáridos

DISACÁRIDO	ENZIMA	MONOSACÁRIDOS	TIPO DE ENLACE HIDROLIZADO
	<i>Maltasa</i>		
Maltosa + H ₂ O	—————→	2 D-Glucosa	(α1-4)
	<i>Lactasa</i>		
Lactosa + H ₂ O	—————→	D-glucosa + D-galactosa	(β1-4)
	<i>Sacarasa</i>		
Sacarosa + H ₂ O	—————→	D-glucosa + D-fructosa	(α1-2)
	<i>Trehalasa</i>		
Trehalosa + H ₂ O	—————→	2 D-Glucosa	(α1-α1)

Tanto el almidón como el glucógeno son hidrolizados por las enzimas alfa-amilasa (1→4) y glucosidasas (1→6).

La glucosa es transportada al interior celular por medio de proteínas específicas facilitadoras del transporte que se localizan en la membrana celular. Estas proteínas tienen las siguientes funciones:

1. Reconocen a la glucosa y a otras sustancias parecidas a ella;
2. Incrementan la velocidad del paso de glucosa hacia adentro o afuera de la célula en respuesta a las demandas energéticas y
3. Su actividad puede ser inhibida en forma competitiva por sustancias parecidas a la glucosa. Esta actividad puede ser inhibida por modificaciones químicas a las proteínas de las membranas celulares.

Vázquez (2003) afirma que la glucosa es el combustible más común en los sistemas vivientes. Puede ser de origen exógeno en forma de alimentos que al ser digeridos producen glucosa, o bien de origen endógeno como el glucógeno que se almacena principalmente en el hígado y el músculo.

Los azúcares lactosa, sucrosa y maltosa son fraccionados por las enzimas lactasa, sucrasa y maltasa, las cuales están localizadas en la mucosa del intestino delgado. Normalmente, las enzimas dividen estos grandes azúcares en azúcares sencillos, como la glucosa, que son absorbidos en el flujo sanguíneo a través de la pared intestinal. En ausencia de una enzima específica, los azúcares no son digeridos y se impide su absorción, permaneciendo en el intestino delgado. La alta concentración de azúcares resultante hace que una gran cantidad de líquidos entre en el intestino delgado, provocando diarrea. Los azúcares sin absorber son fermentados por las bacterias en el intestino grueso, lo que da lugar a heces ácidas y flatulencia.

Alfa-glucosidasas

Enzimas digestivas unidas a las membranas de las células del tracto digestivo que digieren los hidratos de carbono procedentes de la hidrólisis del almidón. Entre estas enzimas están la alfa-(1,6-glucosidasa, la maltasa y la glucoamilasa). La inhibición

de la alfa-glucosidasa se utiliza para reducir los niveles postprandiales de glucosa en sangre en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. (Lewis, 1997).

Actúan compitiendo con las enzimas digestivas, situadas en el borde de las vellosidades intestinales, que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, la maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa). El resultado es un retraso de la digestión de los hidratos de carbono, con reducción de los picos posprandiales. También disminuyen la secreción de polipéptidos intestinales.

Indicadas en la corrección de hiperglucemias postprandiales, solas o con insulinas o sulfonilureas.

Maltasa

En bioquímica, la maltasa es la enzima que hidroliza la maltosa a glucosa. Existe de forma natural en la saliva, jugos pancreáticos e intestinales así como en la sangre.

La maltasa cambia/digiere la maltosa en glucosa. Esta acción se lleva a cabo sobre las superficies de las células epiteliales que revisten el intestino. Estas membranas poseen ciertas enzimas (sucrasa, lactasa, maltasa y alfadextrina) que actúan sobre la sucrosa, lactosa (azúcar de leche), maltosa e isomaltosa, respectivamente. El producto final de la digestión de los hidratos de carbono es mayormente un azúcar simple (glucosa).

Diabetes Mellitus

Desorden metabólico crónico de etiología múltiple caracterizado por una elevación persistente de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia) junto a alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas consecuencia de alteraciones de la secreción y/o en la acción de la insulina.

La diabetes mellitus es una enfermedad que se ha conocido hace miles de años y que es causada por una deficiencia en la cantidad y función de la insulina, hormona secretada por el páncreas que facilita la absorción de glucosa en casi todas las hormonas del cuerpo. (Orellana, 1999, p.70).

Clasificación

En 1997 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) propuso una nueva clasificación de la Diabetes, que coincide con el informe de la OMS publicado en 1998.

Aparecen los términos Tipo 1 y Tipo 2 (ya no se emplea DMID ni DMNID), pues la mayoría de los diabéticos tipo 2 tratados con insulina no dependen de ella aunque la necesitan para su control metabólico. Existen dos tipos de Diabetes mellitus. Tipo 1 o Juvenil y Tipo 2 o de adultos.

Tabla 1.2 Clasificación de la Diabetes mellitus (CDTS, 2002)

TIPO	Tipo 1 (juvenil)	Tipo 2 (adultos)
Etapa presentación	Antes 20 años	Después 40 años
Peso del cuerpo	Persona delgada	Persona gorda
Presentación síntoma	Rápido y abrupto	Despacio y lento
Producción de insulina	No se produce	Poca producción o mala función
Tratamiento	Inyección insulina	Dieta, ejercicio y droga

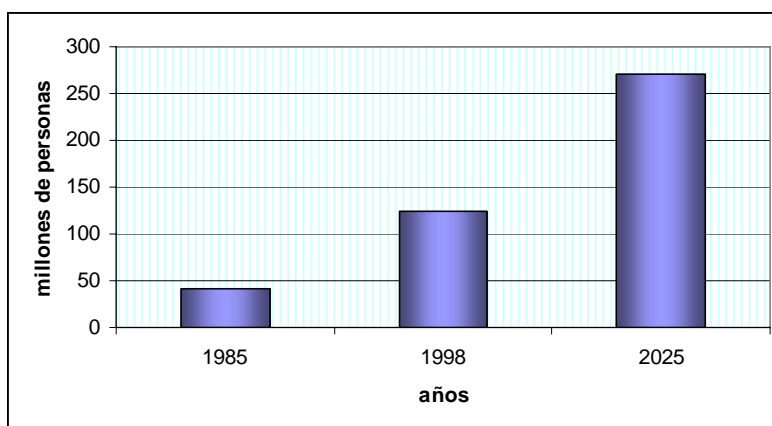
Fuente: Ryu & Chang, 1998

Diabetes Mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 supone el 80-90 % de los casos de diabetes. La frecuencia de la diabetes mellitus está aumentando en todo el mundo de forma acelerada. Si en 1997 los datos de prevalencia se encontraban en torno a 124 millones de personas, se estima que en el año 2025 esta cifra alcanzará los 300 millones. Entre las mujeres es la tercera causa de muerte y entre los hombres la séptima.

Lo más preocupante es que esta enfermedad que para muchos parece lejana es más frecuente de lo que la población piensa, e incluso los especialistas encuentran con sorpresa que el 30 o 40% de las personas afectadas por la diabetes padecen la enfermedad desde hace algún tiempo y no tienen ningún síntoma que los alerte al respecto. (Revista "Diabetes: Control & Prevención, Vol 1, No 1) (CDTS, 2002).

Cuadro 1.1 Población de diabéticos en el mundo (CDTS, 2002).



Fuente: Federación Diabetológica Colombiana

En este tipo de diabetes se producen trastornos metabólicos caracterizados por una elevación inapropiada de la glucosa en sangre (hiperglucemia) que da lugar a complicaciones crónicas por afectación de grandes y pequeños vasos y nervios. La alteración subyacente en esta enfermedad es la dificultad para la acción de la insulina (como una pérdida de sensibilidad de los tejidos a esta hormona) que denominamos insulinoresistencia y una secreción inadecuada de insulina por las células encargadas de su producción en el páncreas. Además de aumentar la concentración de glucosa la acción deficiente de la insulina se traduce frecuentemente en elevación de los niveles de colesterol y/o triglicéridos.

La mayor parte de los casos de diabetes mellitus tipo 2 se producen en el contexto de lo que llamamos **Síndrome Metabólico**. En este síndrome se asocian diabetes, hipertensión arterial, aumento de los niveles de colesterol, triglicéridos y/o ácido úrico y sobrepeso probablemente debidos también a la insulinoresistencia. El Síndrome Metabólico eleva notablemente el riesgo cardiovascular y es una causa fundamental de muerte en los países desarrollados.

Nombres alternativos

Diabetes tipo 2; Diabetes mellitus no insulino-dependiente

Síntomas y signos

Se presenta con síntomas característicos, poliuria, polidipsia, pérdida de peso y en ocasiones polifagia y visión borrosa. El deterioro en el crecimiento y la susceptibilidad a determinadas infecciones, puede también acompañar a la

hiperglucemia crónica. En las formas severas se presenta con cetoacidosis que puede desarrollar estupor, coma y sin un tratamiento efectivo, la muerte.

Puede haber síntomas no severos o ausentes, por consiguiente la hiperglucemia es suficiente para causar cambios patológicos y funcionales que pueden estar presentes un tiempo antes de hacer el diagnóstico (Kim *et al.*, 2003).

Causas, incidencia y factores de riesgo

La diabetes es causada por un problema en la forma en que el cuerpo produce o utiliza la insulina, que es una sustancia necesaria para que la glucosa se transporte desde la sangre hasta el interior de las células.

Si la glucosa no llega a las células, el cuerpo no puede utilizarla para producir energía. El exceso de glucosa permanece en la sangre y luego es eliminada por los riñones, con lo que se presentan síntomas como sed excesiva , micción frecuente , hambre y fatiga. Existen varios tipos de diabetes:

La **diabetes tipo 1**, que requiere de insulina para preservar la vida, ya que el cuerpo no produce las cantidades adecuadas de insulina.

La **diabetes tipo 2**, que se relaciona con la resistencia a la insulina (el cuerpo no tiene la capacidad de responder apropiadamente a la insulina). Es a menudo acompañada de obesidad y colesterol alto.

La **diabetes gestacional**, que se presenta durante el embarazo.

Uno de los principales componentes de la diabetes tipo 2 es la "resistencia a la insulina". Esto quiere decir que la insulina que es producida por el páncreas no se puede conectar con las células para permitir que la glucosa entre y produzca energía, lo cual causa hiperglicemia (niveles altos de glucosa en la sangre).

Para compensar, el páncreas produce más insulina. Las células sienten este torrente de insulina y se tornan más resistentes, lo que ocasiona un círculo vicioso de niveles de glucosa altos y frecuentes altos niveles de insulina. Por lo general, la diabetes tipo

2 ocurre gradualmente. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes sufre obesidad, pero la enfermedad también puede desarrollarse en personas delgadas, especialmente de edad avanzada.

La genética juega un papel importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2 y los antecedentes familiares de la enfermedad son un factor de riesgo. Sin embargo, los factores como un nivel bajo de actividad y una dieta deficiente, peso excesivo (especialmente alrededor de la cintura) aumentan significativamente el riesgo de una persona a desarrollar diabetes tipo 2.

Otros factores de riesgo son los siguientes (*UMMC, 2006*):

- Raza/etnia (las poblaciones de afroamericanos, hispanoamericanos, nativos americanos tienen índices altos de diabetes)
- Edad superior a 45 años
- Intolerancia a la glucosa previamente identificada por el médico
- Hipertensión (presión sanguínea alta)
- Colesterol HDL de menos de 35 y/o niveles de triglicéridos superiores a 250
- Antecedentes de diabetes gestacional.

De acuerdo con la glucemia plasmática basal (en ayunas), se pueden establecer las siguientes categorías:

- **Glucosa basal normal:** <110 mg/dl (6.1 mmol/l)
- **Glucosa basal alterada:** > 110 mg/dl (6.1 mmol/l) y < 126 mg/dl (7.0 mmol/l)
- **Diagnóstico provisional de diabetes:** > 126 mg/dl (7.0 mmol/l). El diagnóstico debe ser confirmado de acuerdo con los criterios vigentes.

Las categorías correspondientes cuando se realiza una medición de glucosa plasmática, a las dos horas de someterse a una sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa (*UMMC, 2006*), son:

- **Tolerancia normal a la glucosa:** < 140 mg/dl (7.8 mmol/l).
- **Tolerancia anormal a la glucosa:** > 140 mg/dl (7.8 mmol/l) y < 200 mg/dl (11.1 mmol/l).

- **Diagnóstico provisional de diabetes:** > 200 mg/dl (11.1 mmol/l). El diagnóstico debe ser confirmado de acuerdo con los criterios vigentes.

Tratamiento de la diabetes tipo 2

Objetivos generales del tratamiento de la DM2:

- Eliminar los síntomas, mediante la normalización de los niveles de glucemia.
- Prevenir las complicaciones metabólicas agudas.
- Prevenir, retrasar o minimizar las complicaciones de la enfermedad.
- Reducir la morbilidad y mortalidad derivadas de la enfermedad macrovascular.

Principios generales del tratamiento de la DM2:

Clásicamente se han considerado tres pilares fundamentales en el tratamiento de la DM:

- Dieta.
- Ejercicio físico.
- Tratamiento farmacológico.

Hoy en día se considera esencial un cuarto componente:

- Educación diabetológica del paciente.

La dieta y el ejercicio siguen siendo la piedra angular del tratamiento de la DM tipo 2 y el primer escalón de la terapia antihiper glucemiante. Cuando existe obesidad, como ocurre en la mayoría de los diabéticos tipo 2, la reducción de peso por medio de la dieta es un objetivo fundamental.

El ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina por diversos mecanismos: aumenta el flujo de sangre a los tejidos sensibles a la insulina, induce un aumento en los transportadores de glucosa (GLUT-4) musculares, y reduce los niveles de ácidos grasos libres. Además, el ejercicio proporciona otros beneficios como la mejoría de la tensión arterial y de la actividad miocárdica, y la mejoría del perfil lipídico, disminuyendo los triglicéridos y elevando los niveles de HDL-colesterol.

Las recomendaciones en cuanto a la dieta y el ejercicio tienen que ser consideradas en cualquier caso de forma individual. Cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes se utilizarán fármacos para el control de la glucemia, bien antidiabéticos orales o bien insulina en monoterapia o en combinación de unos con otros. En los últimos años han aparecido nuevos grupos de fármacos con mecanismos de acción distintos, que han

modificado el abordaje del tratamiento en estos pacientes y por otro lado, diversos estudios han demostrado la efectividad de diversas combinaciones de fármacos orales o de fármacos orales con insulina en orden a conseguir los objetivos marcados, tanto de la HbA1c como de la glucemia pre y postprandial.

Los consensos terapéuticos coinciden en señalar que el tratamiento inicial al diagnóstico de la enfermedad será la dieta y el ejercicio siempre que no haya criterios de insulinización. Cuando a pesar de estas medidas no se consigue un control adecuado se comienza con un antidiabético oral, siendo de elección la metformina en pacientes obesos o con sobrepeso, y los secretagogos de insulina en el resto. Si no se consigue un control adecuado se recomienda añadir un fármaco oral de mecanismo de acción distinto y finalmente si aún no se alcanza el objetivo de control metabólico, se comenzará el tratamiento con insulina asociada al tratamiento previo o bien en monoterapia. Las características de los distintos antidiabéticos orales se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 1.3 Características de los distintos antidiabéticos orales (*Menéndez, 2002*).

	Sulfonilureas	Metiglinidas Repaglinida Nateglinida	Metformina	Inhibidores de las alfa-glucosidasas	Tiazolidinedionas Rosiglitazona Pioglitazona
Mecanismo de acción	Estimula la secreción de insulina	Estimula la secreción de insulina	Reduce la producción hepática de glucosa	Disminuyen la absorción de carbohidratos	Aumenta la utilización periférica de la glucosa
Ventajas	Fácil dosificación	Reduce la hiperglucemia postprandial	Menor ganancia de peso No hipoglucemias, Reducción lipídica	Reduce la hiperglucemia postprandial No hipoglucemias	Fácil dosificación No hipoglucemias Menor hiperinsulinemia

Inconvenientes	Hipoglucemias	Dosificación más compleja (3/día)	Efectos secundarios gastrointestinales	Dosificación más compleja (3/día),	Monitorización de las transaminasas
	Hiperinsulinemia	Ganancia de peso	Contraindicaciones	Efectos adversos gastrointestinales	Edemas
Indicación aprobada		Hiperinsulinemia	Acidosis láctica (rara)		Falta de experiencia a largo plazo
		Falta de experiencia a largo plazo			
	Monoterapia, combinación con otros fármacos orales o con insulina	Monoterapia, combinación con sulfonilureas o con metformina	Monoterapia, combinación con otros fármacos orales o con insulina	Monoterapia, combinación con sulfonilureas	Combinación con sulfonilureas o con metformina

Tabla 1.4 Principales mecanismos de acción de los medicamentos orales (Kim et al., 2003).

	MECANISMOS DE ACCIÓN	EFFECTO EN LA HbA1c
SULFONILÚREAS	1. Aumento de la secreción de insulina 2. Disminución de la resistencia a la insulina	↓ 1.5-2.5%
BIGUANIDAS (Metformina)	1. Disminución de la resistencia a la insulina 2. Disminución de la glucogénesis	↓ 1.5-2.5%
INHIBIDORES DE LA ALFA GLUCOSIDASA	1. Retardo de la absorción intestinal de hidratos de carbono	↓ 0.5-1%
THIAZOLIDINEDIONAS	1. Aumento a la sensibilidad a la insulina	↓ 0.5-1%

(Troglitazona)	insulina exógena o endógena	
	2.Disminución de la gluconeogénesis	
	3.No actúan cuando no hay insulina	
INSULINA	1.Disminuye La gluconeogénesis	Normaliza
	2.Aumento de la sensibilidad a la insulina	

Tabla 1.5 Reacciones adversas (Kim et al., 2003)

Sulfonilúreas	Biguanidas	Inhibidores de la alfa glucosidasa	Tiazolidinedionas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipoglucemia. Es la más importante y se asocia a menor ingesta, desnutrición, trastornos hepáticos e insuficiencia renal. ▪ Náuseas, vómitos, reacciones cutáneas: dermatitis, fotosensibilidad. ▪ Aumento de peso ▪ Efecto antidiurético. ▪ La clorpropamida es la que más efectos colaterales produce. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformina: anorexia, sabor metálico, náuseas, vómito y diarrea. ▪ Acidosis láctica, complicación grave, pero infrecuente. ▪ Anemia megaloblástica por deficiencia de absorción de vit.B2 ▪ Los trastornos gastrointestinales pueden presentarse después de un largo período de iniciado el tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastornos gastrointestinales: meteorismo, flatulencia, distensión abdominal y diarreas, estos efectos son muy frecuentes al inicio del tratamiento, más con dosis altas. En algunos casos se elevan las transaminasas y se han informado un paciente con necrosis hepática. 	<p>Síntomas gastrointestinales, mareos, edema y anemia.</p>

Tabla 1.6 Contraindicaciones (Kim et al., 2003).

Sulfonilúreas	Biguanidas	Inhibidores de la alfa glucosidasa	Tiazolidinedionas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Embarazo ▪ Lactancia ▪ Alergia previa a una sulfonamida ▪ Insuficiencia renal ▪ Insuficiencia hepática ▪ Infecciones 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Embarazo ▪ Lactancia ▪ Insuficiencia renal ▪ Insuficiencia hepática ▪ Insuficiencia cardíaca ▪ Úlceras gastrointestinales activas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Embarazo ▪ Lactancia ▪ Trastornos crónicos de la digestión y la absorción intestinal ▪ Úlceras de intestino grueso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No hay datos

Tabla 1.7 Efectos tóxicos (Kim et al., 2003).

Sulfonilúreas	Biguanidas	Inhibidores de la alfa glucosidasa
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteraciones hematológicas (raras) ▪ Agranulocitosis ▪ Trombocitopenia ▪ Anemia hemolítica ▪ Alteraciones hepáticas ▪ Ictericia colestásica (infrecuente) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acidosis láctica Puede ocurrir al utilizar dosis elevadas en pacientes que presentan patología crónica asociada, que favorece la hipoxemia. 	<p>No se han descrito efectos tóxicos a dosis terapéuticas. En dosis superiores a 600 mg/día aumentan las enzimas hepáticas.</p>

Inhibición de las alfa glucosidasas intestinales en el manejo de DM

El principal objetivo del manejo de la DM es lograr y mantener niveles fisiológicos de glucemia para prevenir, retardar y/o minimizar las complicaciones tardías de la diabetes.

La hiperglucemia crónica representa un pobre control que ocasiona daño a la microvascularidad de los nervios periféricos, glomérulos y retina (Menéndez, 2002).

La alimentación es a base terapéutica, la dieta adecuada constituye la piedra angular y en muchos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es la única intervención terapéutica. El ejercicio rutinario contribuye importantemente potencializando la acción de la insulina sobre el metabolismo de los carbohidratos.

Cuando esto falla se recurre al uso de hipoglucemiantes orales o a la insulino terapia exógena. Existe un numeroso grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en los cuales a pesar de las medidas dietéticas y el empleo de hipoglucemiantes orales, mantienen niveles elevados de glucemia, con lo que incrementa el riesgo de complicaciones tardías, por lo que es deseable disponer de recursos terapéuticos adicionales que sean eficaces, libres de efectos colaterales y que contribuyan a mantener normoglucemia crónica. A las tres alternativas de tratamiento clásicas: la dieta, los hipoglucemiantes orales y la insulina, se ha agregado una nueva posibilidad terapéutica basada en la fisiología gastrointestinal del metabolismo de los carbohidratos.

En la mayoría de los pacientes diabéticos la glucemia se eleva a rangos patológicos principalmente con la ingesta de los alimentos. Estos periodos de hiperglucemias anormalmente altas constituyen un factor para el desarrollo de las complicaciones tardías.

La digestión de los carbohidratos se inicia a través de la amilasa salival y pancreática fraccionando los polisacáridos en disacáridos y por acción de las enzimas alfa-glucosidasas los desdoblan hasta monosacáridos permitiendo su absorción. Las alfa-glucosidasas son enzimas que se localizan en el llamado borde de cepillo de los enterocitos del intestino delgado. Los procesos de digestión y absorción se realizan en el intestino delgado.

En la porción duodeno-yeyunal la velocidad de absorción es rápida, siendo lenta en el resto del intestino. Una alternativa adicional al tratamiento es la disminución de la digestión y absorción de carbohidratos por inhibición competitiva enzimática de las alfa-glucosidasas intestinales. Este efecto puede lograrse con la administración de un pseudotetrascárido: acarbosa (glucobay), que es un inhibidor de dicha enzima, que posee una afinidad 15.000 veces mayor por esta enzima que el sustrato natural sucrosa que al disminuir y retardar la absorción de la glucosa reduce los niveles de glucemia

postprandial favoreciendo el mantenimiento de la normogluemia (Grupo Diabetes de la SAMFyC, 2000).

Estos inhibidores actúan inhibiendo las alfa-glucosidasas intestinales (maltasas, sacarosas, dextrinasas, glucoamilasas) presentes en las vellosidades intestinales, que son las enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa). El resultado es una demora en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos postprandiales. También actúan disminuyendo la secreción de polipéptidos intestinales. Su utilidad clínica es la corrección de hiperglucemias postprandiales.

No producen hipoglucemia per se, pero cuando se da asociada a insulina o sulfonilureas hay que tener en cuenta que si se produce una hipoglucemia ésta no puede tratarse con disacáridos (lactosa de la leche, o sacarosa del azúcar) sino que debe utilizarse glucosa pura (Grupo Diabetes de la SAMFyC, 2000).

Las amilasas (salivales y pancreáticas) y las alfa-glucosidasas son enzimas que participan en la digestión de los almidones. Estas enzimas, atendiendo al tipo de sustrato sobre el que actúan, pueden ser clasificadas en oligosacaridasas y en disacaridasas; ejercen su acción escindiendo las cadenas de disacáridos y oligosacáridos (Grupo Diabetes de la SAMFyC, 2000; Tribuna Médica, 2002).

Las alfa-glucosidasas son enzimas del borde en cepillo de la mucosa intestinal, que tienen por función hidrolizar disacáridos y polisacáridos, para facilitar la absorción de los monosacáridos resultantes. Al inhibir la acción de dichas enzimas, disminuye la absorción de glucosa y, por lo tanto, la hiperglucemia postprandial. Existen 3 inhibidores conocidos de las alfa-glucosidasas: la acarbosa, el miglitol y la voglibosa. Aunque es posible el uso de estos agentes como antidiabéticos en monoterapia, lo más común es que sean combinados con otros agentes antidiabéticos o con insulina. En virtud de su efecto, dichos medicamentos se asocian a disminución del grado de hiperinsulinemia y reducción en la síntesis hepática de triglicéridos.

Basados en esta cualidad, *Puls* y otros en el año 1969, sugirieron un nuevo concepto en el tratamiento de la diabetes tipo 2, propusieron que pudiera lograrse una reducción de la hiperglucemia y de la hiperinsulinemia posprandial, a través de la inhibición de las

enzimas que degradan los carbohidratos localizados en el tracto digestivo. Es a partir de esa idea que otros iniciaron la búsqueda de estos inhibidores, entre los cuales el más conocido es la acarbosa (AC).

Los carbohidratos que dejan de ser absorbidos por acción de inhibidores de la alfa-glucosidasa, suelen arrastrar agua, lo que se traduce en molestias digestivas menores. Sin embargo, este mismo efecto, facilita los cambios de conducta alimentaria deseables en el paciente diabético.

Si un paciente que recibe inhibidores de la alfa-glucosidasa presenta hipoglucemia, no responderá bien al tratamiento oral con azúcar común y requerirá la administración de glucosa venosa. A diferencia de la acarbosa, el miglitol exhibe algún grado de absorción sistémica, pero las implicaciones de dicha absorción no han sido aclaradas aun. La excreción renal de los inhibidores de la alfa-glucosidasa hace que su uso esté contraindicado en presencia de insuficiencia renal.

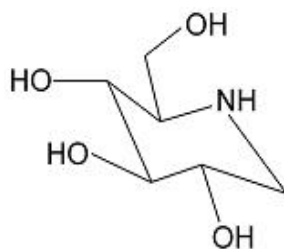
Contraindicaciones y efectos indeseables

Los inhibidores de las alfa glucosidasas bloquean la digestión de los carbohidratos y, en consecuencia, la absorción de la glucosa. *Pickup J et al. 1998*. El excesivo bloqueo de estas enzimas originará, a lo largo del paso por el tubo digestivo, que los azúcares no digeridos se expongan aun más a la fermentación bacteriana y se produzca dióxido de carbono, y mayores cantidades de glucosa osmóticamente activa. Lo señalado anteriormente es uno de los principales factores negativos invocados para explicar el origen de la flatulencia exagerada y las diarreas de los pacientes que utilizan este medicamento.

Las molestias abdominales ya referidas, la flatulencia y, en algunos casos, los episodios diarreicos desaparecen frecuentemente en pocos días o semanas después de iniciado el tratamiento. Esta mejoría puede deberse entre otras causas a la mejoría adaptativa del paciente a la dieta, y a los cambios en la actividad enzimática intestinal. Aumentando lenta y progresivamente la dosis del medicamento y disminuyéndola con igual cuidado se pueden reducir al máximo, o suprimir incluso, los efectos colaterales digestivos indeseables.

Otras contraindicaciones incluyen cirrosis hepática, dolor abdominal de causa no clara, síndromes de mala absorción y enfermedad inflamatoria intestinal. En algunos casos la acarbosa ha sido relacionada con disminución de la absorción de hierro y anemia leve. Es recomendable que el uso de acarbosa sea acompañado de una determinación periódica de las transaminasas en plasma (*Tribuna Médica, 2002*).

1-Deoxynojirimicina (DNJ)



FÓRMULA QUÍMICA: C₆H₁₃NO₄

PESO MOLECULAR: 163.2

PUREZA: ≥ 98% (*Axxora Platform 2007; Toronto Research Chemicals 1987*).

SOLUBILIDAD: Metanol, Agua

PUNTO DE FUSIÓN: 139-142.5°C

NOMBRE QUÍMICO: 2,5-Anhydro-2,5-imino-D-glucitol (*CDTS, 2002*).

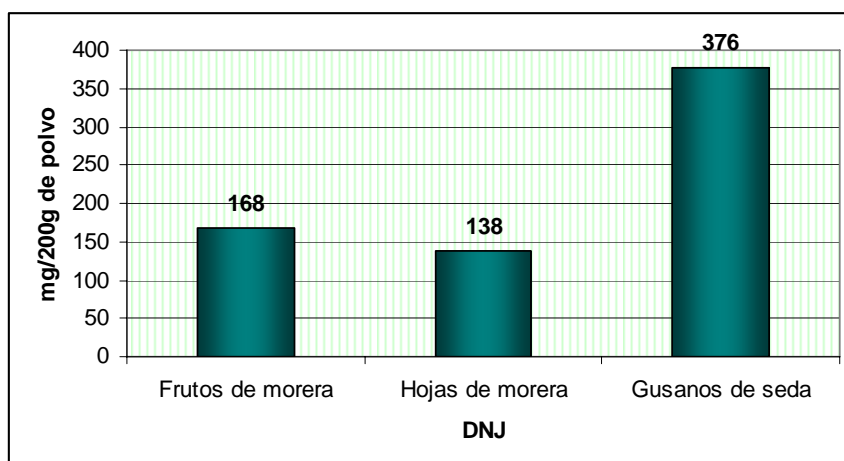
1-deoxinojirimicina (DNJ) es una sacarosa típica natural, con prometedora actividad biológica in vivo (ej. Inhibición de las alfa-glucosidasas intestinales) (Kimura *et al.* 2004). El compuesto es una D-glucosa análoga con un grupo NH sustituyendo el átomo de oxígeno del anillo piranósido.

La molécula 1-deoxinojirimicina es un inhibidor de la alfa-glucosidasa con acción antiviral y sus derivados pueden tener una actividad anti-HIV.

Inicialmente fue encontrada en las raíces de morera y recientemente se encontró que existe en gran abundancia en las larvas de los gusanos de seda (*Ryu, Kang Sun. 2002*).

Una vez que esta estructura fue identificada se comparó su contenido y el de otros alcaloides tanto en frutos de morera, hojas de morera y gusano de seda en polvo. La molécula DNJ fue encontrada en la más alta proporción en el gusano de seda en polvo, seguido por los frutos de morera y por último en las hojas (*Ryu, Kang Sun, 2002*).

Cuadro 1.2 Contenido de DNJ en Materiales de Sericultura (CDTS, 2002)



1.5 Sistema de hipótesis o pregunta de investigación

Hipótesis

El extracto purificado de *Morus indica* variedad *Kanva II* presenta actividad inhibitoria sobre la alfa-glucosidasa, debido a la presencia del alcaloide 1-deoxynojirimicina?