

ARTÍCULO ORIGINAL

Inhibidores de la lipasa pancreática como alternativa de tratamiento frente a la obesidad

Inhibitors of pancreatic lipase as an alternative of treatment against obesity

Briggyth Katherine Rojas Clavijo,^{a*} María Angélica Castillo Celis,^a Johanna Marcela Moscoso Gama^a

Recibido: 05 de abril de 2019

Aceptado: 19 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE:

Lipasa pancreática;
Obesidad;
Inhibición.

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica con gran prevalencia en el mundo, se caracteriza por un aumento de la grasa corporal y es considerada un factor de riesgo para varias enfermedades asociadas, como la diabetes. Una de las estrategias más prometedoras contra la obesidad es la inhibición de la lipasa pancreática, es por eso que actualmente se desarrollan medicamentos que realizan esta actividad, dado que el Orlistat es el único medicamento avalado por la Food and Drug Administration/ (FDA) que inhibe la lipasa pancreática hasta un 70%, pero que causa efectos secundarios a nivel gastrointestinal. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática es mostrar algunas de las alternativas de origen natural, que podrían considerarse como posibles tratamientos frente a la obesidad, debido a que poseen un alto porcentaje de inhibición y generan menos efectos adversos en comparación con el medicamento de referencia.

KEY WORDS:

Pancreatic Lipase;
Obesity;
Inhibition.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease with high prevalence in the world, which is characterized by an increase in body fat, is considered a risk factor for several associated diseases such as diabetes. One of the most promising strategies against obesity is the inhibition of pancreatic lipase, that is why drugs are currently being developed that perform this activity, given that Orlistat is the only medication endorsed by the Food and Drug Administration that inhibits lipase pancreatic up to 70%, but causing side effects at the gastrointestinal level. Therefore, the objective of this systematic review is to show some of the alternatives of natural origin that could be considered as possible treatments against obesity, because they have a high percentage of inhibition and generate fewer adverse effects compared to the medication of reference.

^a Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá.

*Autor para correspondencia: bkrojas@unicolmayor.edu.co

INTRODUCCIÓN

La obesidad es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el acúmulo anormal o excesivo de grasa que afecta significativamente la salud,¹ se considera una enfermedad crónica, la cual puede llegar a asociarse con varias patologías como lo son la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, algunos tipos de cáncer, síndrome metabólico y resistencia a la insulina. En 2016 se reportaron 650 millones de adultos obesos en todo el mundo.¹

La lipasa pancreática (LP) es una enzima que cataliza la ruptura de los enlaces de ésteres de los triglicéridos. La inhibición de la LP es una de las estrategias actuales en la lucha contra la obesidad, ya que ésta al ser inhibida, los triglicéridos no van a ser catalizados y el epitelio intestinal no podrá absorber las grasas para su posterior almacenamiento en el organismo. Cuando una persona tiene más consumo de grasas que pérdida energética, estos lípidos se acumulan como tejido adiposo, lo cual en exceso ocasiona la obesidad.²

Actualmente, el único fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), que actúa sobre la LP y es usado en el tratamiento de la obesidad, es el Orlistat, un producto semisintético de la lipstatina, producido por la bacteria *Streptomyces toxytricini*. Los efectos secundarios de éste son severos, dentro de los cuales se incluyen: heces grasosas, incremento de la flatulencia, incontinencia fecal y trastornos en la absorción de vitaminas liposolubles, entre otros.^{3,4,5}

Debido a esto, se ha realizado una revisión sistemática buscando otras alternativas en su mayoría de origen natural, las cuales tienen un potencial inhibitorio mejor o cercano al del Orlistat, encontrando que generan mejores resultados y contrarrestan en su mayoría efectos secundarios ocasionados a nivel gastrointestinal, por lo cual, se podrían tener en cuenta para el desarrollo de futuros medicamentos que ayuden a combatir la obesidad de manera más sencilla y que sea beneficioso para la población afectada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de tipo descriptiva. Se tuvieron en cuenta artículos originales de investigaciones publicadas en la base de datos PubMed Central (PMC) desde el 2015 hasta mayo de 2018, las palabras claves para la realización de la búsqueda se hicieron en idioma inglés: *Inhibition pancreatic lipase*

and Obesity. Se aplicaron criterios de inclusión, los cuales indicaban que los artículos escogidos debían involucrar la obesidad y tener como objetivo la inhibición de la LP, a su vez y el único criterio de exclusión fueron los artículos de revisión.

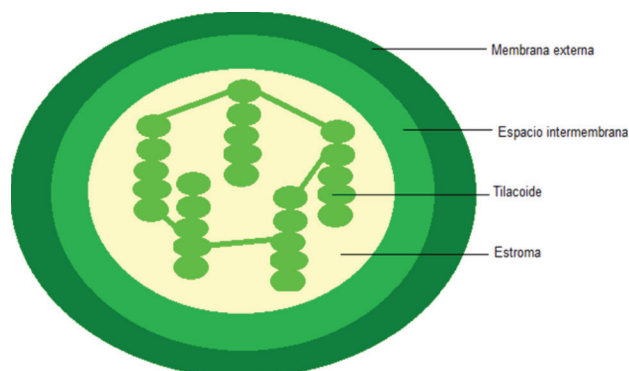
RESULTADOS

Con el pasar de los años se han realizado búsquedas para encontrar un tratamiento que favorezca a las personas que sufren de obesidad sin ocasionarles más daños a su salud. Se han encontrado inhibidores de LP con gran potencial de inhibición que podrían implementarse futuramente para el desarrollo de tratamientos con menos efectos adversos, dado que se obtienen de forma natural. Dentro de los que presentan mejores resultados en cuanto a la inhibición se encuentran:

PLANTAS

Tilacoides: Son las membranas de los cloroplastos de las hojas verdes responsables de la reacción de la luz en la fotosíntesis (figura 1). En el estómago y el intestino, los tilacoides son resistentes a la degradación por enzimas gástricas y pancreáticas, ésta es una propiedad importante, ya que, estos permanecen en el intestino durante varias horas, antes de que se degraden por completo, dicha estabilidad permite que la digestión de los alimentos se prolongue durante mucho tiempo, permitiendo que los productos digestivos lleguen al intestino distal para liberar las hormonas de la saciedad. Los tilacoides inhiben la actividad de la lipasa/colipasa de una manera dependiente de la dosis. La inhibición se debe a la unión de los tilacoides a la interfaz de triglicéridos, cubriendo así el sustrato a hidrolizar. Las enzimas intestinales degradan gradualmente los tilacoides, lo que permite completar la digestión de las grasas. Por lo tanto, no hay esteatorrea. Los ácidos grasos se forman al 100% a partir de triacilglicerol con tilacoides, mientras que con Orlistat el 25% de la grasa dietética deja el intestino sin digerir. La grasa no digerida, es decir, el triacilglicerol no libera ningún péptido de saciedad gastrointestinal.^{6,7}

Figura 1. Estructura de un cloroplasto señalando la localización de los tilacoides



Fuente: Elaboración propia con base en Erlanson C, Albertsson P.⁶

Aloe Vera: Planta medicinal terapéutica más sagrada de la naturaleza. Al evaluar el potencial inhibitorio de las enzimas clave se evidenció que posee un porcentaje de inhibición de la LP significativamente mayor que el del Orlistat *in vitro* (tabla 1), al evaluar cinéticamente la reacción presentó una inhibición mixta. Este es un tipo importante de inhibición que se produce cuando el inhibidor es capaz de unirse tanto al complejo enzimático libre como al complejo enzima-sustrato.⁸

Tabla 1. Porcentaje de inhibición del Gel de Aloe Vera contra enzimas clave⁸

Muestra	Porcentaje de Inhibición		
	α -amilasa	α -glucosidasa	LP
Acarbosa*	96.64 \pm 0.10	62.70 \pm 0.15	70.58 \pm 0.50
Aloe Vera	-4.88 \pm 0.09	-0.8 1 \pm 0.33	85.56 \pm 0.91

Nota: *Acarbosa: control positivo.

Fuente: Taukoorahy U, Mahomoodally M.⁸

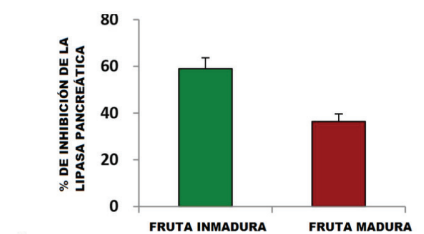
Syzygium aromaticum: Es una de las plantas más importantes de la medicina tradicional tailandesa, se demostró su fuerte potencial inhibitorio sobre la

LP con un 85,93%, superior a las demás plantas estudiadas (*Cassia alata*, *Rhinacanthus nasutus*, *Thunbergia laurifolia*, *Cissus quadrangularis*). El extracto etanólico de *S. aromaticum* redujo notablemente los triglicéridos y el colesterol séricos en ratones obesos inducidos por una dieta rica en grasas.⁹

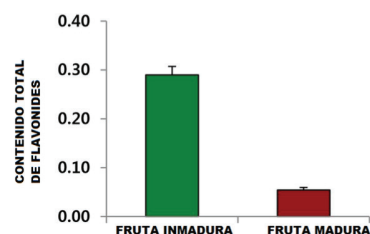
Cudrania tricuspidata: Es conocida por su actividad antioxidante, inhibición de la LP y efectos antiobesidad *in vivo*, esto se debe a las agliconas flavonoides, que incluyen genisteína, daidzeína, gliciteína, luteolina y quercetina.¹⁰ Tiene en sus frutos un isoflavonoide 6,8- diprenilgenisteína (DPG), el cual inhibe la LP sin ningún efecto sobre el apetito y es clave en la síntesis de triglicéridos.¹¹ Los frutos inmaduros de ésta logran una inhibición de la LP más fuerte (figura 2), en comparación con los frutos maduros, lo que sugiere que es beneficiosa para la regulación de la obesidad.¹²

Figura 2. A. Porcentaje de inhibición de la LP por los frutos de Cudrania tricuspidata en su estado inmaduro y maduro.

B. Contenido total de Flavonoides de los frutos de Cudrania tricuspidata en su estado inmaduro y maduro¹²



A.



B.

Fuente: Hee Y, et al.¹²

El Pinhão o la semilla del árbol conífero Araucaria angustifolia: Se consume en gran medida como alimento, pero el pelaje o la capa externa de este fruto es rica en taninos, los cuales son capaces de inhibir α -amilasas pancreáticas y salivales, estos también

están asociados con la inhibición de las lipasas, especialmente la LP, generando así soluciones antiobesidad.¹³

El aceite esencial de *Rhaponticum acaule*:

Demostró mediante un ensayo *in vitro* dos tipos de inhibición de la LP: la inhibición reversible obtenida con compuestos anfífilicos, como los detergentes y algunas proteínas, esta inhibición se debe a la modificación de la calidad de la interfaz, que impide la unión de la lipasa a la interfaz; la inhibición irreversible se obtuvo en presencia de colipasa y sal biliar, y no puede ser suprimida por la renovación o el exceso de la interfaz. La inhibición irreversible se obtuvo con reactivos específicos.¹⁴

El té *Camellia sinensis*: Posee muchos efectos beneficiosos para la salud, en particular la prevención de la obesidad y la mejora del metabolismo de los lípidos. Los polifenoles del té son predominantemente catequinas y taninos. Se analizaron los componentes químicos de la flor del té, incluidos los pétalos, los estambres y el polen. Las actividades inhibitorias contra la LP por 37 polifenoles de la flor del té se examinaron *in vitro* y obtuvieron resultados satisfactorios. Se obtuvo por acoplamiento molecular, un modelo de un potente inhibidor de la LP 3D-QSAR con buena capacidad predictiva mediante los métodos CoMFA y CoMISA (métodos estadísticos).¹⁵

***Cosmos caudatus*:** También conocido como “Ulam raja” es una planta que se ha utilizado tradicionalmente a lo largo de los siglos por sus propiedades nutricionales y medicinales. El extracto etanólico de ésta causa la inhibición de las actividades de las enzimas metabolizadoras de grasa, es decir, LP y lipoproteína lipasa *in vivo*. Por lo tanto, podría ser útil en la prevención y el tratamiento de la obesidad al limitar la digestión, la absorción y la acumulación de grasas en la dieta en el tejido adiposo.¹⁶

***Citrolive*:** Producto biológicamente activo que se obtiene de la combinación de iridoides de oliva y flavonoides cítricos, el cual puede inhibir la LP. Este compuesto tuvo un efecto importante en la reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos y ayudó a los síntomas de la inflamación hepática causados por una dieta alta en grasas, además de aumentar el colesterol total en materia fecal.¹⁷

PCM: Es una formulación herbal entre *Diospyros kaki fruit* y *Citrus unshiu peel*, los múltiples compuestos biológicos de estas dos hierbas ejercen un efecto antiobesidad relacionado con las actividades antioxidantes de la LP. Inhiben la absorción de triglicéridos a través de la inhibición de la LP y tienen efectos preventivos sobre la supresión de los parámetros lipídicos en suero y la acumulación de grasa visceral en ratas. Se evaluó el IC 50 del PCM en comparación con el Orlistat, el resultado obtenido mostró que PCM

inhibió la actividad de la LP con IC 50 de 507,01 µg/ml en comparación con orlistat con IC 50 de 0,218 µg/ml; PCM no fue más efectivo que el control positivo (Orlistat).¹⁸

El arroz integral germinado (GBR): Es un nuevo alimento funcional con alto contenido de fibra y compuestos bioactivos con propiedades promotoras para la salud. Se mostró en los estudios una reducción significativa en el tejido adiposo blanco total (abdominal, epididimal y perirrenal) y la contracción en adipocitos, esto es posible gracias a la supresión de la digestión grasa de la dieta mediante la inhibición de la LP con la posterior excreción de la grasa no digerida. Los beneficios del GBR sobre la obesidad pueden atribuirse en parte a sus altas fibras dietéticas, vitaminas, minerales, fitoesteroles, polifenoles y tocotrienoles.¹⁹

BACTERIAS

***Lactobacillus gasseri* (LG2055):** Es una bacteria probiótica del ácido láctico que se origina en el intestino humano, tiene la capacidad de mejorar el entorno intestinal. La cepa LG2055 muestra propiedades antiobesidad *in vitro*, suprimiendo la liberación de ácidos grasos de la emulsión de grasa. Los resultados de la prueba *in vivo* demostraron que, si bien, LG2055 no inhibe directamente la LP, actúa sobre la emulsión grasa de un sustrato aumentando el tamaño de la gota de grasa y no directamente sobre la enzima, lo que lleva a la supresión de la hidrólisis mediada por lipasa.²⁰

ENDÓFITOS EN PLANTAS

Viola odorata es una planta que pertenece a la familia *Violaceae* y comúnmente es conocida como violeta dulce. Es una planta de floración dura y herbácea con propiedades medicinales y nativa de Europa, Asia, América del Norte y Australia. Los endófitos micóticos asociados con *Viola odorata* se aislaron e identificaron obteniendo cepas con inmenso potencial bioactivo como inhibidores de LP, entre las que sobresalió *Aspergillus sp.*²¹

Aspergillus sp. Cuenta con un gran potencial de inhibición de la LP *in vitro* y que se puede considerar un agente del cual se pueden extraer sus propiedades para la creación de un medicamento contra la obesidad aislando las moléculas potentes, en vista de que, el IC 50 µg/ml fue de 03.80 ± 0.23 (tabla 2).²¹

Tabla 2. Actividad antiobesidad (IC 50 µg/ml) de hongos endofíticos aislados de *V. odorata*²¹

Microorganismo identificado	Actividad antiobesidad IC 50 (g/ml)
Orlistat*	0,49 ± 0,06
<i>Aspergillus sp.</i>	03.80 ± 0.23
<i>Peniophora sp.</i>	05,85 ± 0,5
<i>Fusarium nematophilum</i>	06,52± 0,95
<i>Fusarium solani</i>	07,00 ± 0,39

Nota: *Control positivo
Fuente: Katoch M *et al.*²¹

HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES PARA EL DISEÑO DE FÁRMACOS INHIBIDORES DE LIPASA PANCREÁTICA

Los métodos computacionales son utilizados actualmente como una herramienta de gran ayuda por su rapidez y bajo costo. El acceso a un gran número de estructuras de cristal de proteína de alta resolución, cribado de alto rendimiento, acoplamiento de proteína-ligando y otros diversos protocolos ha acelerado enormemente el proceso de descubrimiento de fármacos. Se han identificado diversos inhibidores potentes contra la LP utilizando la base de datos de moléculas naturales ZINC, entre las que se encuentran moléculas de plomo, los cuales se unieron al importante residuo de la tríada catalítica Ser152.²²

DISCUSIÓN

La obesidad es un trastorno metabólico progresivo en la población mundial actual, y se caracteriza por la deposición excesiva de grasa en el tejido adiposo. La LP es una de las enzimas clave en la hidrólisis de triglicéridos en monoglicéridos y ácidos grasos libres, y por lo tanto su inhibición se considera un objetivo prometedor para el tratamiento de la obesidad. Los medicamentos actuales utilizados para tratar la obesidad no dan resultados satisfactorios, y en el uso prolongado resultan en efectos secundarios graves. En vista del aumento drástico en la población obesa día a día, hay una mayor necesidad de descubrir nuevos medicamentos con efectos secundarios menores.²³

La búsqueda realizada comparó los diferentes porcentajes de inhibición de la LP de las nuevas alternativas no convencionales con el Orlistat, medicamento actualmente utilizado, encontrando que los Tilacoides, membranas de los cloroplastos de las hojas verdes responsables de la reacción de la luz en la fotosíntesis, permanecen en el intestino durante varias horas, antes de que se degraden por completo. A través de esta estabilidad, son capaces de liberar las hormonas saciedad y no generar esteatorrea. Estos inhiben la actividad de la lipasa/colipasa debido a la unión de los tilacoides a la interfaz de triglicéridos, cubriendo así el sustrato a hidrolizar. Los ácidos grasos se forman al 100% a partir de triacilglicerol con tilacoides, mientras que con Orlistat. El 25% de la grasa dietética deja el intestino sin digerir. Lo que los convierte en la mejor alternativa encontrada en la revisión, puesto que, no sólo genera la inhibición de la LP, sino que también combate con uno de los problemas más grandes que posee el Orlistat: la esteatorrea. Karin Stenkula²⁴ y su equipo, también encontraron en su estudio sobre los tilacoides dietéticos derivados de la espinaca, que tienen efectos beneficiosos sobre la acumulación de grasa corporal y los lípidos sanguíneos en humanos y roedores, debido a que, los suplementos de estos reducen la grasa corporal y el tamaño de las células adiposas uniéndose a la grasa de la dieta y aumentando su excreción fecal, lo que reduce la grasa de la dieta disponible para la absorción, sin causar esteatorrea.

De igual forma, el gel de *aloe vera* mostró un porcentaje de inhibición de la LP significativamente mayor (85.56 ± 0.91) en comparación con *Orlistat in vitro* siendo otra alternativa efectiva encontrada.

Rahoui Walid²⁵ y colaboradores también informaron sobre los efectos antiobesidad de la administración del gel de *aloe vera* (*Aloe barbadensis Miller*), en un modelo de rata de obesidad inducida por la dieta. La administración de gel de *aloe vera* evitó la acumulación de tejido adiposo y corrigió la dislipidemia, el estrés oxidativo indujo la inhibición de la LP adiposa y concluyeron que el *aloe vera* reduce la acumulación de grasa a través de su función protectora contra las alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad y los efectos antioxidantes.

También se encontraron otras opciones, las cuales poseen un porcentaje de inhibición óptimo para continuarlas estudiando. *Syzygium aromaticum* es una de las plantas usadas en la medicina tailandesa que tenía un alto porcentaje de inhibición de LP con 85.93 ± 0.53, y que este potencial inhibitorio se debía a su alto contenido de flavonoides. Argañaraz Martínez²⁶ y su equipo demostraron que este metabolito secundario también estaba presente en una de las plantas que se usa para infusiones de té *Tagetes*

minuta, la cual se utilizó en este estudio para disminuir el peso en ratas, estos tratamientos con agentes naturales pueden contribuir a disminuir los efectos secundarios, puesto que tienen poca toxicidad.

Otro de los potentes inhibidores de la LP es el extracto de *Aspergillus sp.*, uno de los 27 endófitos de *V. odorata* estudiados, el cual presentó un IC 50 $\mu\text{g/ml}$ de 03.80 ± 0.23 catalogado como el endófito potencial y sugiriendo que este extracto puede usarse para desarrollar un fármaco potencial para tratar la obesidad, debido a que en comparación con el Orlistat (IC 50 $\mu\text{g/ml}$ $0,49 \pm 0,06$) presenta un valor considerablemente bueno. No se han encontrado estudios actuales que utilicen como fuente de inhibición el *Aspergillus sp.*, sin embargo, se ha presentado como intermediario para generar una acción antiobesidad, como se describe en la investigación realizada por Yuwan Wang²⁷ e investigadores, quienes produjeron un té oscuro instantáneo con alto contenido de arownins (componentes bioactivos que generalmente se extraen del té negro chino), a través de la fermentación sumergida por el hongo *Aspergillus niger*. Estos podrían servir como una fuente de productos bioactivos y usarse en alimentos funcionales como un ingrediente que imparte propiedades antioxidantes y la capacidad de inhibir la LP.

A nivel mundial se reconocen los beneficios del té, en especial sus efectos hipolipidémicos, se vio que con ayuda de acoplamiento molecular lograron mejorar el potencial de inhibición pancreática de los polifenoles de las hojas de té (*Camellia sinensis*), los resultados mostraron que desgalloyloolongtheanin-3,3'-O-digallate (DOTD) tuvo una inhibición fuerte de LP con una IC 50 de 0,08 g/ml. Alfonso Valenzuela²⁸ en un estudio de los beneficios del consumo del té, reconoce que los polifenoles favorecen a la inhibición de las lipasas intestinales entre esas la LP, que en conjunto con los flavonoides pueden generar efectos antioxidantes, además se menciona que el té estimula a la termogénesis del tejido adiposo, facilitando así la disminución de la grasa, al aumentar el consumo de té esto podría mejorar la calidad de vida de las personas.

Cudrania tricuspidata, un árbol nativo de Asia Oriental, es otra de las propuestas que se exponen como una buena alternativa, sus frutos inmaduros tienen un mayor contenido de flavonoides y fenólicos totales que exhibieron una inhibición de la LP más fuerte en comparación con las frutas maduras. Se han realizado varios estudios sobre los frutos de este árbol que han corroborado su capacidad de inhibición, pero se han llevado a cabo con los frutos maduros, es el caso de Ji Yeon Jeong²⁹ y colaboradores, quienes optimizaron las condiciones de extracción con actividad mínima de LP y rendimiento máximo se determinó utilizando la metodología de superficie de respuesta,

obteniendo como resultado el aislamiento del compuesto, que se identificó como 5,7,4'-trihidroxi-6,8-diprenilisoflavona, el cual inhibió la actividad de la LP con un valor de IC 50 de $65,0\mu\text{M}$.

De igual forma, se evidenció que las herramientas computacionales son de gran ayuda debido a su rapidez, eficacia, bajo costo y que podrían contribuir a la creación de medicamentos. A pesar de que estos ensayos sólo se han realizado a nivel animal, es una herramienta que podría acelerar el proceso de creación de un fármaco y a disminuir costos de ensayos, puesto que, esta ayuda tecnológica deja probar todas las hipótesis antes de realizar un ensayo y también puede hacer predicción de toxicidad y mostrar la evolución de compuestos activos descubiertos en ensayos clínicos.³⁰ Stefano Forli y su equipo en su artículo exponen que el acoplamiento computacional se utiliza ampliamente para el estudio de las interacciones proteína-ligando y para el descubrimiento y desarrollo de fármacos. Típicamente, el proceso comienza con un objetivo de estructura conocida, tal como una estructura cristalográfica de una enzima de interés medicinal. El acoplamiento se usa luego para predecir la conformación unida y unir la energía libre de moléculas pequeñas al objetivo. Los experimentos de acoplamiento único son útiles para explorar la función del objetivo, y el cribado virtual, en el que se acopla y clasifica una gran biblioteca de compuestos. También muestra los usos del Autodock (una suite de software libre de código abierto para el acoplamiento computacional y la detección virtual de moléculas pequeñas a receptores macromoleculares) y sus diferentes herramientas complementarias.³¹

Es importante aclarar que, aunque se pueda llegar a desarrollar medicamentos con alto potencial inhibitorio de LP, es necesario complementar el tratamiento con un estilo de vida saludable, para que pueda llegar a ser efectivo y obtener mejores resultados.

CONCLUSIONES

Al realizar una comparación crítica entre las diferentes estrategias orientadas a la inhibición de la LP en el tratamiento de la obesidad: los árboles, plantas, frutas, bacterias y endófitos de plantas, encontramos que la mejor alternativa para el desarrollo a futuro de un medicamento natural que genera menos daño a la persona afectada son los tilacoides, puesto que, tiene un gran potencial de inhibición en comparación con el Orlistat y previene la esteatorrea en humanos.

A pesar de que las distintas alternativas de tratamiento de origen natural fueron beneficiosas, no

todas superaron el porcentaje de inhibición del Orlistat, se vio que éstas lograron reducir los efectos secundarios generados por este medicamento e incluso llegaban a eliminarlos. No obstante, algunos estudios se llevaron a cabo *in vivo* en modelos animales e *in vitro*, por lo que se desconoce su comportamiento en humanos.

Financiamiento:

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. WHO. 2016 [Citado el 15 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- González J, Rodríguez J, Monte A. Las lipasas: enzimas con potencial para el desarrollo de biocatalizadores inmovilizados por adsorción interfacial. Revista Colombiana de Biotecnología. 2010; 12(1):125-127 [Citado el 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/biotecnologia/article/view/15574/38075>.
- Benaiges D, Botet J, Flores-Le J, Climent E, Goday A. Pasado, presente y futuro de la farmacoterapia para la obesidad. Sociedad Española de Arteriosclerosis. 2017; 409:2-3 [Citado el 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916817300852>.
- Al-Suwailem K, Al-Tamimi A, Al-Omar M, Al-Suhbani S. Safety and Mechanism of Action of Orlistat (Tetrahydrolipstatin) as the First Local Antiobesity Drug. Journal of Applied Sciences. 2006; 2(4):205-206 [Cited 11 Oct. 2017]. Available at: https://www.researchgate.net/publication/233917516_Safety_and_Mechanism_of_Action_of_Orlistat_Tetrahydrolipstatin_as_the_First_Local_Antiobesity_Drug.
- Lauisi C, Lo A, Galeano C, Kohan P, Sandri E, Filingher E. Orlistat: Su comportamiento en el manejo del peso. Corporal . 2000 [Cited 26 Mar. 2018]. Available at: http://www.latomjpharm.org/trabajos/19/2/LA-JOP_19_2_5_1_YM3313G3J7.pdf.
- Erlanson C, Albertsson P. The Use of Green Leaf Membranes to Promote Appetite Control, Suppress Hedonic Hunger and Loose Body Weight. Plant Foods Hum Nutr. 2015; 70(3): 281-290 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539357/>.
- Stenblom E, Egecioglu E, Landin-Olsson M, Erlanson-Albertsson C. Consumption of thylakoid-rich spinach extract reduces hunger, increases satiety and reduces cravings for palatable food in overweight women. Appetite. 2015; 91:209-219 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25895695>.
- Taukoorahy U, Mahomoodally M. Crude Aloe vera Gel Shows Antioxidant Propensities and Inhibits Pancreatic Lipase and Glucose Movement In Vitro. Adv Pharmacol Sci. 2016; 2016: 3720850 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736367/>.
- Sompong W, Muangngam N, Kongpatpharnich A, Manacharoenlarp C, Amorworasin C, Suantawee T et al. The inhibitory activity of herbal medicines on the keys enzymes and steps related to carbohydrate and lipid digestion. BMC Complement Altern Med. 2016; 16:439 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5097378/>.
- Suh D, Sung E, Min H, Hyung S, Lee S, Hee Y et al. Comparison of Metabolites Variation and Anti-obesity Effects of Fermented versus Nonfermented Mixtures of Cudrania tricuspidata, Lonicera caerulea, and Soybean According to Fermentation In Vitro and In Vivo. PLoS One. 2016; 11(2):e0149022. [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743955/>.
- Hee Y, Choi K, Liu Q, Beom S, Ji H, Kim M et al. Anti-Obesity Effect of 6,8-Diprenylgenistein, an Isoflavonoid of Cudrania tricuspidata Fruits in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. Nutrients. 2015; 7(12):10480-10490 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690096/>.
- Hee Y, Beom S, Liu Q, Do S, Yeon B, Kyeong M. Comparison of pancreatic lipase inhibitory isoflavonoids from unripe and ripe fruits of Cudrania tricuspidata. PLoS One. 2017; 12(3):e0172069. [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5333804/>.
- Ferreira R, Almeida G, Dorneles F, Koehnlein E, Marques C, Bracht A, Peralta R. Inhibition of Pancreatic Lipase and Triacylglycerol Intestinal Absorption by a Pinhão Coat (Araucaria angustifolia) Extract Rich in Condensed Tannin. Nutrients. 2015; 7, 5601-5614 [Cited 11 oct. 2017]. Available at: <http://www.mdpi.com/2072-6643/7/7/5242/htm>.
- Mosbah H, Chahdoura H, Kammoun J, Hlila M, Louati H, Hammami S, et al. Rhaponticum acaule (L) DC essential oil: chemical composition, in vitro antioxidant and enzyme inhibition properties. BMC Complement Altern Med. 2018; 18:79 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838999/>.

15. Li Y, Chang Y, Deng J, Li W, Jian J, Gao J et al. Prediction and evaluation of the lipase inhibitory activities of tea polyphenols with 3D-QSAR models. *Sci Rep.* 2016; 6:34387 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5046073/>.
16. Rahman H, Sahib N, Saari N, Abas F, Ismail A, Mumtaz M et al. Anti-obesity effect of ethanolic extract from *Cosmos caudatus* Kunth leaf in lean rats fed a high fat diet. *BMC Complement Altern Med.* 2017; 17: 122 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5322639/>.
17. Merola N, Castillo J, Benavente O, Ros G, Nieto G. The Effect of Consumption of Citrus Fruit and Olive Leaf Extract on Lipid Metabolism. *Nutrientes.* 2017; 9(10):1062 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691679/>.
18. Kim G, Shin M, Shin S, Lee A, Lee J, Seo B et al. Study of Antiobesity Effect through Inhibition of Pancreatic Lipase Activity of *Diospyros kaki* Fruit and Citrus unshiu Peel. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:1723042 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4978832/>.
19. Lim V, Goh Y, Mohtarrudin N, Loh S. Germinated brown rice ameliorates obesity in high-fat diet induced obese rats. *BMC Complement Altern Med.* 2016; 16: 140 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4877745/>.
20. Ogawa A, Kobayashi T, Sakai F, Kadooka Y, Kawasaki Y. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 suppresses fatty acid release through enlargement of fat emulsion size in vitro and promotes fecal fat excretion in healthy Japanese subjects. *Lipids Health Dis.* 2015; 14:20 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391304/>.
21. Katoch M, Paul A, Singh G, Sridhar S. Fungal endophytes associated with *Viola odorata* Linn. As bioresource for pancreatic lipase inhibitors. *BMC Complement Altern Med.* 2017; 17:385 [Cited 20 May 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543550/>.
22. Veeramachaneni G, Raj K, Chalasani L, Bondili J, Talluri V. High-throughput virtual screening with e-pharmacophore and molecular simulations study in the designing of pancreatic lipase inhibitors. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9:4397-4412 [Cited 29 Jul. 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4532172/>.
23. Veeramachaneni G, Raj K, Chalasani L, Bondili J, Talluri V. High-throughput virtual screening with e-pharmacophore and molecular simulations study in the designing of pancreatic lipase inhibitors. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9:4397-4412 [Cited 29 Jul. 2018]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4532172/>.
24. Stenkula K, Stenblom E, Montelius C, Egecioglu E, Erlanson C. Thylakoids reduce body fat and fat cell size by binding to dietary fat making it less available for absorption in high-fat fed mice. *Nutrition & Metabolism.* 2017; 14(4):3-8 [Cited 12 Ago. 2018]. Available at: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-016-0160-4>.
25. Walida R, Hafidaa M, Abdelhamidc E, Redae B, Rachidf A, Mohamed B. Beneficial effects of Aloe vera gel on lipid profile, lipase activities and oxidant/antioxidant status in obese rats. *Journal of Functional Foods.* 2018; 48:525-532 [Cited 01 Ago. 2018]. Available at: <https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464618303888?via%3Dihub>.
26. Argañaraz F, Iruzubieta L, Rodríguez C, Burke S, Tereschuk M, Peralta L. Efecto de *Tagetes minuta* L. sobre el peso corporal de ratas obesas. *Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromáticas.* 2007; 6(6): 325-327 [Cited 01 Ago. 2018]. Available at: <http://www.redalyc.org/pdf/856/85617472007.pdf>
27. Wang Y, Zhang W, Zhang Z, Lu H, Gao X, Yue P. High-theabrownins producto de té oscuro instantáneo por *Aspergillus niger* a través de la fermentación sumergida: α -glucosidasa e inhibición de la lipasa pancreática y actividad antioxidante. *Journal of the Science of food and Agriculture.* 2017 [Cited 01 Ago. 2018]. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jsfa.8387>.
28. Valenzuela A. El consumo té y la salud: Características y propiedades benéficas de esta bebida milenaria. *Rev. chil. nutr.* 2004; 31(2):72-82 [Cited 01 Ago. 2018]. Available at: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-75182004000200001&script=sci_arttext.
29. Jeong Y, Jo Y, Lee K, Do S, Hwang Y, Lee M. Optimization of pancreatic lipase inhibition by *Cudrania tricuspidata* fruits using response surface methodology. *Cartas de Química Bioorgánica y Medicinal.* 2014; 24(10): 2329-2333 [Cited 01 Ago. 2018]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X14002947>.
30. Pérez H, Cano G, García J, Cecilia J. Descubrimiento de fármacos basado en cribado virtual refinado con enfoques neuronales paralelos. *Rev. int. métodos numér. cálc. diseño ing.* 2015; 31(4): 207-211. [Cited 01 Ago. 2018]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021313151400056X>.
31. Forli S, Huey R, Pique M, Sanner M, Goodsell D, Olson A. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature protocols.* 2016; 11(5): 905-918 [Cited 01 Ago. 2018]. Available at: <https://sci-hub.tw/https://www.nature.com/articles/nprot.2016.051>.