



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Nutrición Humana

***Phaseolus* y salud: Más allá del frijol como alimento**

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestra en Nutrición Humana

Presenta:

M.C. Silvia Esperanza Suárez Martínez

Dirigida por:

Dra. Teresa García Gasca

SINODALES

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
Presidente

Dra. Karina de la Torre Carbot
Secretario

Dra. Rocío Campos Vega
Vocal

M. en C. Roberto Augusto Ferriz Martínez
Sinodal

Dra. Juana Elizabeth Elton Puente
Sinodal

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
Directora de la Facultad

Dr. Irineo Torres Pacheco
Director de Investigación y Posgrado

RESUMEN

La planta de frijol pertenece a la clase de las dicotiledóneas, del orden fabales, familia leguminosae, planta *Phaseolus*, de la cual algunas de las especies cultivadas son *P. acutifolius*, *P. coccineus*, *P. dumosus*, *P. lunatus*, *P. polyanthus*, *P. vulgaris*, entre otras. Se originó en América y, gracias a coprolitos encontrados, se han identificado semillas de hasta 9,000 años de antigüedad. *Phaseolus vulgaris* L. es la leguminosa alimenticia más importante para consumo directo en el mundo. México produce alrededor de un millón de toneladas por año y el consumo per cápita anual es de alrededor de 12 kg. *Phaseolus* está compuesto en su mayoría por carbohidratos (55 a 65%) y es una buena fuente de nitrógeno y proteína. Además contiene calcio, magnesio, potasio, fósforo, cobre, hierro (60 a 85 mg/kg), zinc (17 a 32 mg/kg), manganeso y azufre. Inclusive, esta leguminosa contiene diversos componentes bioactivos que han merecido la atención de numerosos grupos de investigación en todo el mundo. El frijol sirve como alimento funcional debido a que contiene diversos compuestos, como inhibidores enzimáticos, lectinas, fitatos, oligosacáridos y sustancias fenólicas, que presentan papeles metabólicos en humanos y animales. Entre las actividades biológicas observadas se encuentra la capacidad antioxidante, la disminución de las concentraciones de colesterol y lipoproteínas de baja densidad, por lo que tiene efectos protectores contra enfermedades cardiovasculares. Se han observado efectos favorables contra cáncer debido a las propiedades antimutagénicas y antiproliferativas de sus compuestos fenólicos, lectinas e inhibidores de proteasas, así como efectos sobre diabetes y obesidad gracias a su contenido de almidón resistente e inhibidor de α amilasa. Por lo anterior, resulta importante realizar una investigación documental que permita difundir entre la comunidad científica los hallazgos más relevantes del tema.

(Palabras clave: cáncer, diabetes, frijol, obesidad, *Phaseolus*, salud)

SUMMARY

The bean plant belongs to the class of dicots, Fabales order, Leguminosae family, genus *Phaseolus*, of which some species are cultivated *P. acutifolius*, *P. coccineus*, *P. dumosus*, *P. lunatus*, *P. polyanthus*, *P. vulgaris*, among others. It originated in America and, because of coprolites found, there have found seeds up to 9,000 years old. *Phaseolus vulgaris* L. is the most important food legume for direct consumption in the world. Mexico produces about one million tons per year and the annual per capita consumption is around 12 kg. *Phaseolus* consists mostly of carbohydrate (55 to 65%) and is a good source of nitrogen and protein. It also contains calcium, magnesium, potassium, phosphorus, copper, iron (60 to 85 mg/kg), zinc (17 to 32 mg/kg), manganese and sulfur. This legume contains various bioactive components that have attracted the attention of numerous research groups worldwide. Beans are used as a functional food because they contain various compounds as enzyme inhibitors, lectins, phytates, oligosaccharides and phenolics, which exhibit metabolic roles in humans and animals. Among the observed biological activities are the antioxidant capacity, the reduction of cholesterol and low density lipoproteins, thus has a protective effect against cardiovascular diseases. *Phaseolus* has shown favorable effects against cancer because the antimutagenic and antiproliferative properties of their phenolics, lectins and protease inhibitors, as well as effects on obesity and diabetes due to its content of resistant starch and α -amylase inhibitor. Therefore, it is important to make a documentary research to disseminate to the scientific community the most relevant findings of the topic.

(Key words: beans, cancer, diabetes, health, obesity, *Phaseolus*)

AGRADECIMIENTOS

En la preparación de este material se recogieron las opiniones desinteresadas de los profesores de la Maestría en Nutrición Humana, de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro, así como de investigadores y académicos de la misma.

En particular, a la Dra. Teresa García Gasca, por haber revisado el texto y por sus atinados comentarios para mejorarlo.

ÍNDICE

	Página
Resumen	i
Summary	ii
Agradecimientos	iii
Índice	iv
Índice de cuadros	v
Índice de figuras	vi
I. INTRODUCCIÓN	1
III. REVISIÓN DE LITERATURA	3
1. Historia del frijol	3
2. Producción y consumo en el mundo	4
3. Composición química	8
4. Papel del frijol en las enfermedades crónico-degenerativas	14
a. Efectos antioxidantes y antiinflamatorios	15
b. Efecto hipolipemiante	17
c. Efecto sobre diabetes y obesidad	22
d. Efecto sobre cáncer	30
i. Carbohidratos	35
ii. Compuestos fenólicos	37
iii. Inhibidores de proteasas	38
iv. Lectinas	40
5. Conclusiones	50
VI. BIBLIOGRAFÍA CITADA	51

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Sitios arqueológicos y años de antigüedad de semillas de <i>Phaseolus</i>	4
2	Nomenclatura para cultivares de <i>Phaseolus</i>	5
3	Estados con mayor producción de frijol de marzo de 2012 a marzo de 2013	7
4	Componentes nutricios de diferentes tipos de frijol	11
5	Otros componentes de diferentes variedades de frijol (Venezuela)	12
6	Factores tóxicos en algunas leguminosas	13
7	Factores de riesgo para síndrome metabólico	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Proporción de producción de frijol por región de 2000 a 2012	6
2	Principales productores de frijol durante el periodo 2001-2011	6
3	Producción anual de frijol seco en México durante el periodo 2000-2012	7
4	Actividad biológica de diversas variedades de <i>Phaseolus</i>	14
5	Efecto del consumo de carnes rojas sobre vías de señalización implicadas en la carcinogénesis colónica	33
6	Blancos moleculares principales de agentes dietéticos implicados en su eficacia contra la carcinogénesis colónica	34

I. INTRODUCCIÓN

Las leguminosas son plantas que pertenecen a la familia *Leguminosae*. Una gran variedad de especies de leguminosas se cultiva alrededor del mundo principalmente por sus granos, los cuales se cosechan a la madurez y se comercializan como productos secos. El frijol seco común, *Phaseolus vulgaris* L., es la leguminosa alimenticia más importante para consumo directo en el mundo y presenta una gran variabilidad (> 40000 variedades) (Schneider, 2002).

Phaseolus se produce en una variedad de sistemas y ambientes de cosecha en regiones tan diversas como Latinoamérica, África, el Medio Oriente, China, Europa, Estados Unidos y Canadá. El mayor productor y consumidor es Latinoamérica, donde el frijol es un alimento significativo tradicional en especial en Brasil, México, la zona andina, Centroamérica y el Caribe. En África el frijol se cultiva principalmente para subsistencia, donde la región de los Grandes Lagos tiene el mayor consumo *per cápita* en el mundo (Jones, 2011). La producción de frijol en México es de alrededor de 1 millón de toneladas al año, además de importarse cerca de 90 mil toneladas anuales. Su consumo fue de casi 12 kg/anuales por persona durante la última década (SIAP/SAGARPA, 2010).

El frijol es un alimento “casi perfecto”. Rico en nutrientes, también es una buena fuente de proteínas, ácido fólico, fibra dietética y carbohidratos complejos. Además, es una de las mejores fuentes no cárnicas de hierro, ya que, en una sola porción, proporciona 23 a 30% de la ingesta diaria recomendada, siendo un alimento relativamente barato (Jones, 2011). Adicionalmente, se han encontrado diversos compuestos en varias especies de *Phaseolus* que presentan actividad biológica benéfica en humanos. Entre ellos destacan las lectinas, los proteoglicanos, terpenoides y flavonoides (Obiro y col., 2008).

Otro componente del frijol, la isoforma 1 del inhibidor de α -amilasa (α -AI1), es uno de sus factores bioactivos no nutritivos, y se ha extraído y utilizado en varios productos comerciales como adyuvantes en el tratamiento de la obesidad y la diabetes, denominado como bloqueador de almidón. Un bloqueador de almidón es una sustancia que interfiere con la degradación de carbohidratos complejos, lo que disminuye la digestibilidad o

provoca una digestión prolongada, de tal manera que la energía derivada de los carbohidratos se reduce o la velocidad de la absorción corporal de energía en forma de glucosa disminuye (Celleno y col., 2007; Obiro y col., 2008).

La cáscara de la semilla del frijol presenta compuestos que han mostrado tener actividad antiproliferativa y antioxidante potentes, como las lectinas (Dong y col., 2007). Las lectinas de frijol, proteínas o glicoproteínas que poseen al menos un dominio no catalítico que se une de manera reversible a mono u oligosacáridos, han demostrado tener propiedades biológicas, entre las que destacan sus actividades antitumorales, inmunomoduladoras, antimicóticas, antibacterianas, antiVIH y mitogénicas, así como contra algunos insectos (Sharma y col., 2009).

El frijol contiene una cantidad considerable de almidón resistente (almidón que escapa a la digestión y la absorción en el intestino delgado). Una combinación de almidón resistente y fibras fermentables da lugar a concentraciones elevadas de ácidos grasos de cadena corta en el colon distal, como acetato, propionato y butirato. La importancia en esta región colónica se debe a la actividad anticancerígena del butirato, el cual ha mostrado inducir arresto del crecimiento, apoptosis y diferenciación en varias líneas celulares de cáncer de colon. El almidón de frijol se digiere con lentitud, lo que produce un índice glucémico bajo y atenúa la respuesta posprandial a insulina. Se ha sugerido que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia incrementan el riesgo de cáncer de colon, por lo que el frijol podría producir un efecto contrario debido a su tipo de almidón (Hangen y Bennink, 2002; Feregrino-Pérez y col., 2008).

Dado el gran consumo de esta leguminosa en el mundo y su gran aporte nutrimental, es conveniente contar con una investigación documental reciente sobre sus propiedades benéficas contra una gran variedad de padecimientos en el humano.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

1. Historia del frijol

En México se conoce como frijol a la semilla madura (lista para germinar) de la planta que en botánica se denomina *Phaseolus vulgaris* L. y que pertenece a la clase de las dicotiledóneas, al orden de las fabales y a la familia *Leguminosae*. De esta planta también se utilizan como alimento las vainas verdes conocidas como ejotes. Otros nombres del frijol en castellano en distintos países son frijón, frísol, fréjol, frejol, fásol, frisuelo, alubia (del árabe, al lubiya), judía, habichuela, poroto (del quechua, purutu). En náhuatl el frijol se llama *etl* y es interesante que la palabra *haricot*, con la que se conoce el frijol en francés, derivara de ayecohtli (ayocote, *Phaseolus coccineus*) (Delgado-Salinas, 2012).

Los estudios arqueológicos revelan que el frijol del género *Phaseolus* se originó en el continente Americano. Se han encontrado evidencias con antigüedad de 500 a 8,000 años en algunas regiones de México (Cuadro 1), EEUU y Perú. El cultivo de las especies de *Phaseolus* se remonta a alrededor de 3,500 años en América. En México hay restos arqueológicos que exponen semillas cultivadas de *Phaseolus vulgaris* de 3,000 años de edad. Las vainas inmaduras y los granos, tanto inmaduros como maduros, fueron para los diferentes grupos humanos parte importante de su dieta, fuente primaria de proteínas y, sin duda, sostén de culturas como aquellas en el hemisferio norte. En Aridoamérica, por ejemplo, las culturas pima, papago, hopi, seri, tarahumara, tepehuan, entre otras; en Mesoamérica, la purépecha, nahua, mixteca, zapoteca y maya y, en el hemisferio sur, las grandes culturas andinas (Delgado-Salinas, 2012). Existe un relativo acuerdo respecto a su origen: México, que es también el lugar desde donde se diseminaron las primeras semillas hacia el sur del continente. En particular se destaca que es posible identificar a este país como lugar de origen por encontrar prototipos de especies silvestres de los grupos más cultivados (Reyes-Rivas, 2008).

Los conquistadores compararon estos cultivos y sus semillas con aquellos granos secos que ellos regularmente comían, como el haba (*Vicia faba* L.) y, sobre todo, las alubias o judías (*Vigna unguiculata* L. Walp.), pero no fue sino hasta casi un siglo después cuando los

Phaseolus domesticados fueron aceptados y comidos. Con el tiempo, en algunos lugares del Viejo Mundo llegaron a desplazar a los cultivos del género *Vigna* o de otras leguminosas. Entonces, mucho del largo periodo que tardaron en ser reconocidos, aún por los botánicos de esos tiempos, y ser aceptados como fuente de alimento se debió principalmente a la tradición en la alimentación que cada región tenía y a la aclimatación de las especies a ambientes diferentes. Varios cultivares genéticamente homogéneos, producto de siglos de cultivo en el Viejo Mundo, tanto de *Phaseolus vulgaris* como *Phaseolus coccineus*, han generado razas locales y son considerados como propios en regiones de España, Inglaterra, Francia e Italia y no sólo como producto de una selección sino que se consideran indispensables en las cocinas regionales de estos u otros países. Por ejemplo, las vainas o ejotes del Runner bean (*Phaseolus coccineus*) en Inglaterra o las judías (*Phaseolus vulgaris*) y alubias (*Phaseolus coccineus*) en España, los haricots en Francia y desde luego los fagioli italianos (*Phaseolus vulgaris*), orgullo de regiones como la Toscana, Marche y el Veneto (Delgado-Salinas, 2012).

CUADRO 1. Sitios arqueológicos y años de antigüedad de semillas de *Phaseolus*.

Lugar	<i>P. vulgaris</i>	<i>P. lunatus</i>	<i>P. coccineus</i>	<i>P. acutifolius</i>
Río Zape, Sonora	1,300	1,300	1,300	
Ocampo, Tamaulipas	6,000	1,800	7,500 a 9,000	
Tehuacán, Puebla	6,000	1,400	2,200	5,000
Dzibilchaltan, Yucatán		1,200		

(Adaptada de Reyes-Rivas, 2008).

2. Producción de frijol y consumo en el mundo

Una gran variedad de especies de leguminosas se cultiva alrededor del mundo (Cuadro 2) principalmente por sus granos, los cuales se cosechan a la madurez y se comercializan como productos secos, por lo general llamados pulsos por la industria y el comercio. Estos productos son ricos en proteínas y es usual que contengan gran cantidad de almidón. Hasta 2002, India y Sudamérica eran las principales regiones productoras de frijol seco (*Phaseolus spp.* y *Vigna spp.*). África y América utilizaban 18 y 20% del suministro mundial, respectivamente. El frijol seco común, *Phaseolus vulgaris* L., es la leguminosa alimenticia más importante para consumo directo en el mundo. Entre las cosechas alimentarias tiene uno de los grados más elevados de variación en hábitos de crecimiento,

características de semillas (tamaño, forma, color), maduración y adaptación, así como una gran variabilidad (> 40 000 variedades) (Schneider, 2002).

CUADRO 2. Nomenclatura para cultivares de *Phaseolus*.

Familia: <i>Leguminosae</i>		Subfamilia: <i>Papilionoidene</i>
Tribu: <i>Phaseolac</i>		Subtribu: <i>Phascolinae</i>
Género: <i>Phaseolus</i>		
<i>Phaseolus acutifolius</i> (frijol tépari)	<i>Phaseolus juquilensis</i>	<i>Phaseolus pauciflorus</i>
<i>Phaseolus albescens</i>	<i>Phaseolus laxiflorus</i>	<i>Phaseolus pedicellatus</i>
<i>Phaseolus albiflorus</i>	<i>Phaseolus leptostachyus</i>	<i>Phaseolus perplexus</i>
<i>Phaseolus albinervus</i>	<i>Phaseolus lignosus</i>	<i>Phaseolus persistentus</i>
<i>Phaseolus altimontanus</i>	<i>Phaseolus lunatus</i> (frijol de media luna o lima)	<i>Phaseolus plagiocylis</i>
<i>Phaseolus amblysepalus</i>	<i>Phaseolus macrolepis</i>	<i>Phaseolus pluriflorus</i>
<i>Phaseolus angustissimus</i>	<i>Phaseolus maculatifolius</i>	<i>Phaseolus polyanthus</i> (frijol anual)
<i>Phaseolus augusti</i>	<i>Phaseolus maculatus</i>	<i>Phaseolus polymorphus</i>
<i>Phaseolus bolivianus</i>	<i>Phaseolus macvaughii</i>	<i>Phaseolus polystachios</i>
<i>Phaseolus campanulatus</i>	<i>Phaseolus magnilobatus</i>	<i>Phaseolus reticulatus</i>
<i>Phaseolus carteri</i>	<i>Phaseolus marechalii</i>	<i>Phaseolus rotundatus</i>
<i>Phaseolus chiapasanus</i>	<i>Phaseolus micranthus</i>	<i>Phaseolus salicifolius</i>
<i>Phaseolus coccineus</i> (frijol escarlata)	<i>Phaseolus microcarpus</i>	<i>Phaseolus sonorensis</i>
<i>Phaseolus costaricensis</i>	<i>Phaseolus mollis</i>	<i>Phaseolus talamancensis</i>
<i>Phaseolus dasycarpus</i>	<i>Phaseolus neglectus</i>	<i>Phaseolus tenellus</i>
<i>Phaseolus dumosus</i> (acaete)	<i>Phaseolus nelsonii</i>	<i>Phaseolus texensis</i>
<i>Phaseolus esperanzae</i>	<i>Phaseolus nodosus</i>	<i>Phaseolus tuerckheimii</i>
<i>Phaseolus esquincensis</i>	<i>Phaseolus novoleonensis</i>	<i>Phaseolus vulgaris</i> (frijol común)
<i>Phaseolus filiformis</i>	<i>Phaseolus oaxacanus</i>	<i>Phaseolus xanthotrichus</i>
<i>Phaseolus glabellus</i>	<i>Phaseolus oligospermus</i>	<i>Phaseolus xolocotzii</i>
<i>Phaseolus gladiolatu</i>	<i>Phaseolus pachyrrhizoides</i>	<i>Phaseolus zimapanensis</i>
<i>Phaseolus grayanus</i>	<i>Phaseolus parvifolius</i>	<i>Phaseolus sp. SH-2010</i>
<i>Phaseolus hintonii</i>	<i>Phaseolus parvulus</i>	<i>Phaseolus sp. XHJ-2009</i>
<i>Phaseolus jaliscanus</i>		

Las especies marcadas en negritas son las cultivadas con mayor frecuencia (Reyes-Rivas, 2008; National Center for Biotechnology Information, 2013).

Phaseolus se produce en una variedad de sistemas y ambientes de cosecha en regiones tan diversas como Latinoamérica, África, el Medio Oriente, China, Europa, Estados Unidos y Canadá (Figura 1). El mayor consumidor es Latinoamérica, donde el frijol es un alimento significativo tradicional, en especial en Brasil, México, la zona andina, Centroamérica y el Caribe. En África, el frijol se cultiva principalmente para subsistencia, donde la región de

los Grandes Lagos tiene el mayor consumo per cápita en el mundo. El frijol es la fuente principal de proteína dietética en Kenia, Tanzania, Malawi, Uganda y Zambia. En Asia, el frijol seco por lo general es menos importante que otras leguminosas, pero las exportaciones de China han aumentado (Jones, 2011).

Los principales países productores de frijol se muestran en la Figura 2. La producción de frijol en México según la FAO se muestra en la Figura 3. Según datos de SAGARPA (SIAP/SAGARPA, 2013), la producción en México durante el año agrícola 2012-2013 (reportado de marzo a marzo) fue de 1,068,341 toneladas de frijol, donde los estados con mayor producción se muestran en el Cuadro 3.

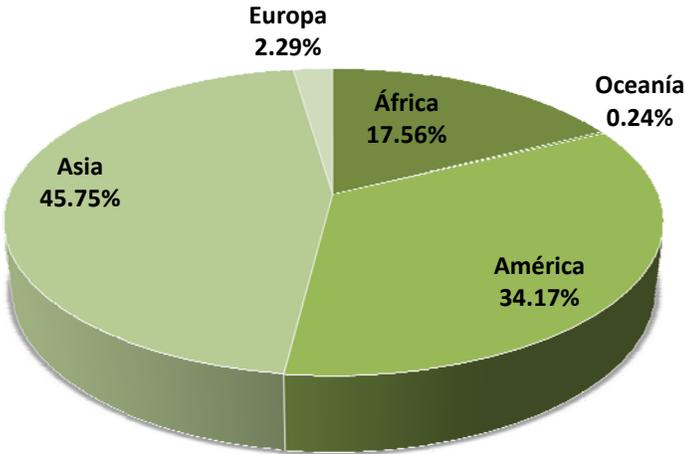


Figura 1. Proporción de producción de frijol por región de 2000 a 2012 (FAOSTAT, 2013).

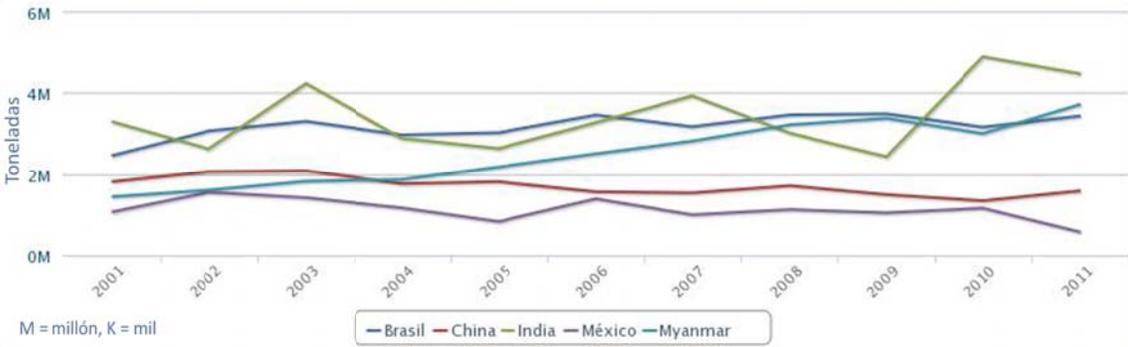


Figura 2. Principales productores de frijol durante el periodo 2001-2011 (FAOSTAT, 2013).



Figura 3. Producción anual de frijol seco en México durante el periodo 2000-2012 (FAOSTAT, 2013).

CUADRO 3. Estados con mayor producción de frijol 2012-2013.

Estado	Superficie (ha)				Producción (ton)		Rendimiento (ton/ha)	
	programada	sembrada	cosechada	siniestrada	programada	obtenida	programado	obtenido
TOTAL	1,712,894	1,703,065	1,559,028	144,038	1,084,885	1,068,341	0.633	0.685
ZACATECAS	574,257	562,306	493,276	69,030	251,169	301,754	0.437	0.612
DURANGO	223,288	249,617	239,254	10,363	105,077	110,989	0.471	0.464
SINALOA	81,406	83,024	73,887	9,137	136,159	107,816	1.673	1.459
CHIHUAHUA	128,995	139,945	136,206	3,739	96,965	104,831	0.752	0.77
NAYARIT	52,893	53,941	53,880	61	73,971	73,002	1.398	1.355
CHIAPAS	115,315	119,740	119,740		68,201	68,526	0.591	0.572
GUANAJUATO	95,367	97,038	77,788	19,250	54,850	53,062	0.575	0.682
PUEBLA	62,796	64,390	64,115	275	47,272	49,390	0.753	0.77
SAN LUIS POTOSI	128,045	104,758	84,266	20,492	52,271	32,282	0.408	0.383
OAXACA	44,036	44,303	44,225	78	30,068	29,637	0.683	0.67

(SIAP/SAGARPA, 2013).

3. Composición química del frijol

El frijol seco se considera una buena fuente de nitrógeno y proteína. Por ejemplo, una porción de frijol (alrededor de 90 g o ½ taza de frijoles cocidos) proporciona alrededor de 7 a 8 g de proteína o cerca de 15% de la ingesta dietética recomendada para proteína para un adulto de 70 kg. El contenido proteico en el frijol seco varía entre 20 y 30%. Un estudio llevado a cabo en frijoles recolectados en Jalisco demostró que el contenido proteico se ubica en el intervalo de 222 a 330 g/kg, mientras aquellos recolectados en Durango varían entre 180 y 311 g/kg (Paredes y col., 2009). El frijol tépari (*Phaseolus acutifolius*), una leguminosa resistente a la sequía, está compuesto por 21 a 31.9% de proteína, 0.9 a 1.17% de grasa y 65.3 a 69.1% de carbohidratos. La semilla de este frijol se consume poco y su gran contenido de proteína y carbohidratos está subutilizado (Osman y col., 2003).

El calcio, el magnesio y el potasio son los principales cationes presentes en el frijol común. La concentración de calcio muestra mayor disponibilidad que las de magnesio o potasio. La concentración de sodio, magnesio y calcio en la semilla es menor que en otras partes de la planta, mientras que la situación es inversa para las concentraciones de sodio y fósforo. Esto puede deberse a la movilidad de estos elementos. Sin embargo, el potasio está distribuido de modo más uniforme a través de las plantas maduras. El análisis de 1,072 adquisiciones de la Colección Central de Frijol Común del Centro Internacional de Agricultura Tropical (CIAT), Colombia, indicó que el promedio de fósforo fue de 3.6 g/kg, con una variación de 2.2 a 7.1 g/kg. El promedio de la concentración de calcio en seis cultivares de frijol navy fue 90% mayor al promedio de tres cultivares de frijol riñón y tres de frijol arándano. En una evaluación de más de 1,000 genotipos de frijol, el promedio de las concentraciones de cobre (18 mg/kg), hierro (60 mg/kg), manganeso (23 mg/kg), zinc (29 mg/kg) y azufre (234 mg/kg) fueron mayores para los genotipos silvestres (n = 119) en comparación con los cultivados (n = 1031), es decir, para hierro (55 mg/kg), manganeso (15 mg/kg), zinc (35 mg/kg) y azufre (2120 mg/kg). Un estudio de la población de frijol navy de reproducción endógena demostró que el contenido de zinc variaba de 32.3 a 17.5 mg/kg y el de hierro de 86.9 a 63.5 mg/kg. Algunos estudios han demostrado una variación considerable entre los frijoles silvestres y los cultivares modernos, pero la domesticación no

ha cambiado la concentración de hierro y zinc en la semilla (Paredes y col., 2009). La composición química de diversas variedades de frijol se muestra en el Cuadro 4.

Cuarenta por ciento de la ingesta de hierro en los países en desarrollo se deriva de leguminosas y cereales. En general, las leguminosas alimenticias contienen cantidades apreciables de hierro y otros minerales. El frijol común proporciona cantidades significativas de minerales a la población en América Latina y África. Se piensa que el contenido de hierro y zinc en las semillas de frijol incrementa la ingesta dietética de estos elementos de manera importante en estas regiones (Muhamba-Tryphone y Nchimbi-Msolla, 2010). La cocción a presión y el remojo previo en agua influyen sobre la retención de hierro y zinc en la semilla cocida, por lo que debe complementarse con el caldo de cocción. El contenido de hierro varía de 98 a 126.3 mg/kg en el frijol negro crudo y cocido, respectivamente (en base seca). El Departamento de Agricultura de EEUU (USDA) informó contenidos de 56.42 y 61.30 mg/kg para frijoles crudos y cocidos, respectivamente. Sin embargo, la FAO notificó valores de 93 mg/kg para el frijol negro crudo (Carvalho y col., 2012).

Los carbohidratos constituyen la fracción principal de las leguminosas, comprenden hasta 55 a 65% de la materia seca. De éstos, los polisacáridos derivados y no derivados del almidón (fibra dietética) son los componentes primordiales (Cuadro 5), con cantidades menores pero significativas de mono, di y oligosacáridos. El frijol contiene carbohidratos de digestión lenta y una gran proporción de carbohidratos no digeribles (CND) que pueden fermentarse en el intestino grueso. Los carbohidratos no digeridos que alcanzan el colon incluyen principalmente almidón resistente, fibra dietética soluble e insoluble y oligosacáridos no digeribles (Reynoso-Camacho y col., 2006).

La fermentación colónica es un proceso complejo que ocurre a través de las interacciones de numerosas especies microbianas e implica la degradación anaerobia de la fibra dietética, proteínas y péptidos dietéticos. Los principales productos finales de la fermentación colónica son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) acetato, propionato y butirato, los gases hidrógeno, dióxido de carbono y metano, además de energía, la cual se utiliza por la microbiota para el crecimiento y mantenimiento de las funciones celulares. También se

forman pequeñas cantidades de ácidos grasos de cadena ramificada (isobutirato, valerato e isovalerato) a partir de la degradación de proteínas y aminoácidos. La cantidad y tipo de fibra dietética se encuentran entre los factores determinantes principales de la composición de la microbiota intestinal y los patrones de producción de AGCC. En humanos, los AGCC producidos comprenden 5 a 10% de la energía dietética total (Fernandes y col., 2014). La vía por la cual se producen los AGCC es la siguiente: los azúcares hexosas se degradan para formar piruvato mediante la ruta de Emden-Meyerhoff. Luego se dispone de dos vías para la disposición del piruvato. Primera, puede convertirse por reducción en propionato (a través de succinato). La segunda convierte piruvato en acetil-CoA, la cual puede hidrolizarse (para liberar acetato), o reducirse para formar butirato. La conversión de piruvato en acetil-CoA produce equivalente reductores como hidrógeno, mientras la formación de propionato y butirato consumen hidrógeno. Si, no obstante, se permitiera la degradación anaerobia completa de los azúcares, los productos finales serían dióxido de carbono y metano. El hidrógeno y el metano se absorben desde el lumen del intestino grueso al torrente sanguíneo y se excretan por los pulmones. Hasta 13% del gas hidrógeno se pierde a través de esta ruta (Grimble, 1989).

Numerosos estudios han proporcionado evidencia clara de fermentación colónica, en especial del lado derecho. La disminución progresiva de las concentraciones totales de AGCC aunada al aumento del pH conforme el contenido se mueve en dirección distal sugiere que la cantidad de sustrato disponible para la fermentación se limita por estos procesos al ciego y al colon ascendente de manera predominante. Las concentraciones totales de acetato más propionato más butirato en el sigmoide/recto (87 mmol/kg) son similares a las encontradas en heces, que varían de 72 a 83 mmol/kg (Cummings y col., 1987).

Por otra parte, las leguminosas requieren tiempos de cocción relativamente prolongados para ablandar los tejidos, ser palatables y degradar los factores antinutricios, como los inhibidores de proteasas, lectinas, fitatos y taninos. Durante la cocción ocurren varios cambios fisicoquímicos en el componente de fibra dietética de la pared celular que ocasionan la degradación y solubilización de polisacáridos pécticos dentro de la matriz de la fibra. Dichos cambios en la solubilidad de polisacáridos puede afectar la respuesta

nutricional a la fibra como un compuesto hipocolesterolémico o mejorar la respuesta glucémica durante el tránsito intestinal. Se han observado cambios complejos en el contenido de fibra dietética debidos al procesamiento térmico del frijol el cual depende del cultivar, el método de procesamiento y su duración (Tiwari y col., 2011).

CUADRO 4. Componentes nutricios de diferentes tipos de frijol.

Componente	<i>P. vulgaris</i>			<i>P.</i>	<i>P.</i>	<i>P.</i>	<i>P.</i>
	Negro	Pinto	Navy	<i>mungo</i>	<i>lunatus</i>	<i>angularis</i> ⁺	<i>acutifolius</i> ⁺
Agua (g)	65.74	62.95	63.81	72.51	10.17	13.44	-
Energía (kcal)	132	143	140	105	338	329	-
Carbohidratos	23.71	26.22	26.05	18.34	63.38	62.9	65.3 a 69.1*
Proteínas (g)	8.86	9.01	8.23	7.54	21.46	19.87	21 a 31.9*
Grasas (g)	0.54	0.65	0.62	0.55	0.69	0.53	0.9 a 1.17*
Ácidos grasos saturados (g)	0.139	0.109	0.098	0.038	0.161	0.191	35.4*
Ácidos grasos monoinsaturados (g)	0.047	0.106	0.142	0.029	0.062	0.050	35.2*
Ácidos grasos poliinsaturados (g)	0.231	0.188	0.49	0.359	0.309	0.113	29.4*
Fibra (g)	8.7	9.0	10.5	6.4	19	12.7	-
Sodio (mg)	237	238	237	243	18	5	340
Potasio (mg)	355	436	389	231	1724	1254	1614
Calcio (mg)	27	46	69	53	81	66	182
Fósforo (mg)	140	147	144	156	385	381	480
Hierro (mg)	2.10	2.09	2.36	1.75	7.51	4.98	12.1
Zinc (mg)	1.12	0.98	1.03	0.83	2.83	5.04	4.7
Magnesio (mg)	70	50	53	63	224	127	204
Vitamina A (UI)	6	0	0	31	0	17	-
Vitamina K (filoquinona) (µg)	-	3.5	0.6	2.7	6.0	-	-
Tiamina (mg)	0.244	0.193	0.237	0.150	0.507	0.455	-
Riboflavina (mg)	0.059	0.062	0.066	0.075	0.202	0.22	-
Niacina (mg)	0.505	0.318	0.649	1.5	1.537	2.63	-
Vitamina C (mg)	0.0	0.8	-	1.0	0	0	-
Folato (µg_DFE)	149	172	140	94	395	622	-
Vitamina B6 (mg)	0.069	0.229	0.139	0.058	0.512	0.351	-
Vitamina E (α tocoferol, mg)	-	0.94	0.01	0.15	0.72	-	-

Valor por 100 g de semilla cocida con sal. ⁺Valor por 100 g de semilla cruda. Los datos señalados como (-) no se analizaron en la muestra. *Los datos se presentan como porcentaje (adaptado de Hamama y Bhardwaj, 2002; Osman y col., 2003; USDA, 2013).

CUADRO 5. Otros componentes de diferentes variedades de frijol encontradas (Venezuela).

Variedad	Almidón total (%)	Almidón disponible (%)	Almidón resistente (%)	Polifenoles (mg/ 100g)	Taninos (mg/100g)
NAG-Sanare	41.30 ± 0.35	40.05 ± 0.65	24.57 ± 0.51	1.342.12 ± 7.10	11.93 ± 0.08
NAG-75	44.60 ± 0.18	38.30 ± 1.48	26.38 ± 0.42	961.76 ± 13	8.61 ± 0.04
MGM-0802010	41.92 ± 1.61	41.90 ± 0.20	21.03 ± 2.41	1.403.09 ± 9.85	47.52 ± 2.06
MDG-01-99-014	46.38 ± 0.2	36.30 ± 1.35	26.60 ± 1.48	379.61 ± 9.09	26.51 ± 0.04
AB-02-01-010	43.75 ± 0.44	38.53 ± 0.67	25.22 ± 0.37	639.98 ± 7.92	166.78 ± 3.10
MEM-01-00-028	42.54 ± 2.24	38.40 ± 0.3	24.34 ± 0.65	501.18 ± 1.41	32.76 ± 2.95
MEM-03-02-002	47.32 ± 1.78	39.84 ± 0.99	26.31 ± 0.93	1.225.13 ± 1.85	50.69 ± 2.60
MEM-01-00-006	42.93 ± 0.64	38.58 ± 0.81	27.91 ± 2.05	470.52 ± 10.40	26.29 ± 0.01
MEM-03-01-013	44.17 ± 0.16	39.07 ± 0.14	26.95 ± 1.49	688.35 ± 4.52	24.70 ± 0.04

Variedades mejoradas del banco de germoplasma del INIA. Los resultados se muestran como mg de ácido tánico. Los resultados están expresados en base seca. (Adaptada de Granito y col., 2006)

El frijol crudo contiene varios componentes antinutricios que pueden limitar su consumo. Por ello, alimentar animales en crecimiento con dietas que contienen frijol crudo como la fuente principal de proteína conlleva diversos efectos bioquímicos y fisiológicos indeseables. Estos efectos se reflejan básicamente en la inhibición del crecimiento, un balance nitrogenado bajo, absorción intestinal disminuida de azúcares y aminoácidos, y una respuesta inmune alterada. Se piensa que la deficiencia de aminoácidos azufrados y la poca digestibilidad de la proteína de la leguminosa junto con la presencia de factores antinutricios (taninos, fitatos, inhibidores de proteasa y lectinas) en la semilla cruda son las causas principales de estos efectos. Se han llevado a cabo intentos por incrementar el uso de leguminosas que utilizan una amplia gama de técnicas de procesamiento, una de las más recientes es la cocción por extrusión. La cocción por extrusión, es decir, el paso forzado de algún alimento a través de una matriz con altas temperaturas aplicadas en un tiempo corto, es un método de procesamiento utilizado ampliamente para mejorar los valores nutritivos de las leguminosas, principalmente como un medio para disminuir las concentraciones de compuestos antinutricios lábiles al calor. La acumulación de proteína en el músculo esquelético se afecta de modo particular con la alimentación con leguminosas crudas, en

particular con frijol, lo cual tiene una relevancia obvia en la nutrición de animales de granja. En un estudio se encontró que la cocción por extrusión reduce la actividad del ácido fítico, de los taninos condensados, de la tripsina, la quimiotripsina y la actividad inhibidora de α -amilasa. Inclusive, la actividad hemaglutinante se abolió con el tratamiento de extrusión. El contenido proteico no se afectó por este tratamiento térmico. Las ratas alimentadas con frijol crudo perdieron peso corporal con rapidez y la mayoría falleció a los nueve días. El pretratamiento de los frijoles mediante cocción por extrusión mejoró la ingesta de alimento y la utilización por las ratas, las cuales presentaron ganancia ponderal. La suplementación de los frijoles extruidos reforzó la eficiencia de la conversión alimenticia y el crecimiento (Marzolo y col., 1993). El Cuadro 6 muestra el contenido aproximado de algunos factores antinutricios o tóxicos de algunas de las leguminosas consumidas con mayor frecuencia (Valle-Vega P y Lucas-Florentino B, 2000).

CUADRO 6. Factores tóxicos en algunas leguminosas.

Sustancia tóxica	Haba (<i>Vicia faba</i>)	Chícharo (<i>Pisumsativum</i>)	Frijol (<i>Phaseolus sp.</i>)	Lupino (<i>Lipinus sp.</i>)	Soya (<i>Glycine max</i>)
Taninos	+++	+	+ o ++	+	+
Inhibidores de tripsina	+ o ++	+ o ++	+	+	+++
Lectinas	+	++	+++	+	+++
Fitatos	+	+	NC	NC	NC
Glucósidos tóxicos	+++	AU	AU	AU	(*)
Alcaloides	AU	AU	AU	+++	AU
Oligosacaridos no digeribles	++	+	++	++	+

Contenido: + bajo; ++ medio; +++ alto; NC no concluyente; AU ausente; *Efecto dañino sin definir. (Adaptado de Valle-Vega P y Lucas-Florentino B, 2000).

El ácido fítico es un compuesto quelante y se considera un factor antinutricio debido a que puede disminuir la biodisponibilidad de elementos esenciales, como calcio, hierro, magnesio y zinc. Es el reservorio principal de fósforo y otros minerales en la semilla que se movilizan con la germinación. Las concentraciones mayores de fósforo en la tierra parecen incrementar las concentraciones de fitatos (Kigel, 1999). Los fitatos pueden evitar la absorción de hierro y zinc contenidos en el frijol por el consumidor. El ácido fítico se reduce después de los procesos de remojo, germinación y calor, lo cual promueve el incremento de la extractibilidad y biodisponibilidad de minerales (Carvalho y col., 2012).

4. El papel del frijol en las enfermedades crónico-degenerativas

La cardiopatía coronaria y la diabetes son la primera y tercera causas de muerte en México, seguidas por el cáncer (WHO, 2014). La población mexicana tiene predisposición genética para padecer síndrome metabólico y diabetes tipo 2, así como para varias formas de dislipidemias, las cuales son muy frecuentes en esta población. Casi una tercera parte de la población presenta cifras de triglicéridos en ayuno mayores de 200 mg/dL (Aguilar-Salinas y col., 2001). El consumo de frijol se ha relacionado con numerosos beneficios para la salud (Figura 4), como la disminución de las concentraciones de colesterol y enfermedades cardíacas, efectos favorables contra cáncer, diabetes y obesidad, así como capacidad antioxidante, antimutagénica y antiproliferativa (Reynoso-Camacho y col., 2006; Paredes y col., 2009; Preuss, 2009; Ferriz-Martínez y col., 2010; Fang y col., 2011; García-Gasca y col., 2012; Chan y col., 2013a; 2013b).

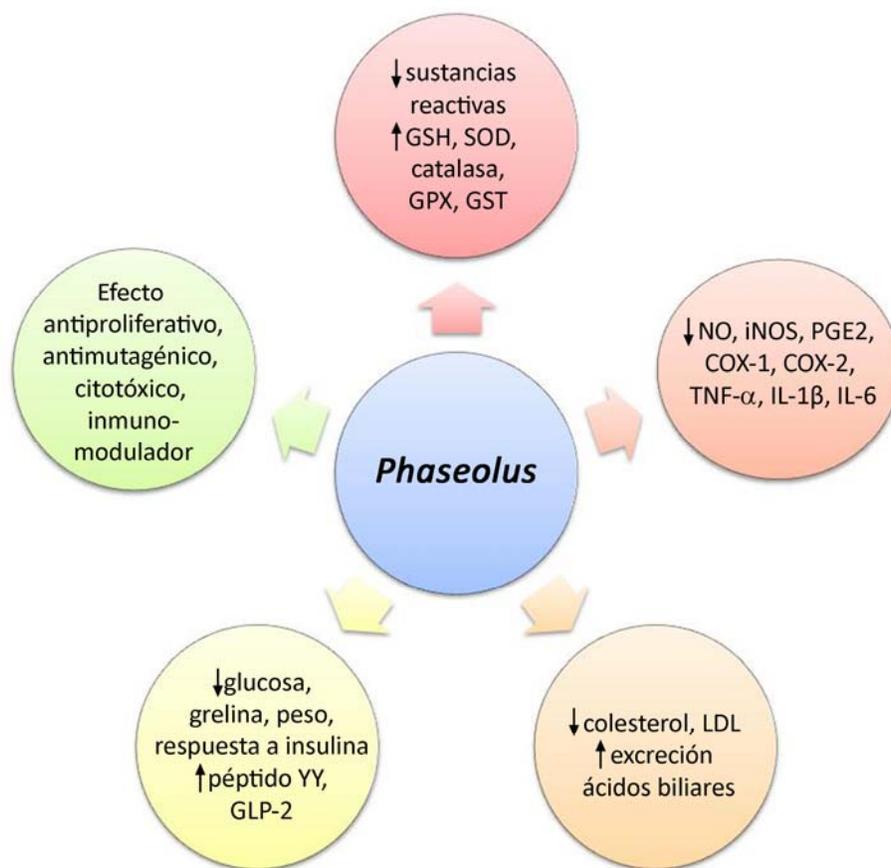


Figura 4. Actividad biológica de diversas variedades de *Phaseolus*.

a. Efectos antioxidantes y antiinflamatorios de *Phaseolus*

Los antioxidantes son moléculas capaces de inhibir la oxidación de otras moléculas. La oxidación es una reacción química que transfiere electrones de una sustancia a un agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres y éstos pueden iniciar reacciones en cadena. Cuando ocurre esta reacción en cadena dentro de una célula, puede causar daño o muerte celular. Los antioxidantes pueden terminar estas reacciones en cadena al eliminar intermediarios de radicales libres e inhibir otras reacciones de oxidación. Por lo tanto, las plantas y animales mantienen sistemas complejos de múltiples tipos de antioxidantes. Las concentraciones bajas de antioxidantes o la inhibición de enzimas antioxidantes pueden ocasionar estrés oxidativo y dañar o matar las células. Debido a que el estrés oxidativo parece ser un factor iniciador importante para diversas enfermedades en humanos, se ha estudiado de modo intensivo el uso de antioxidantes, en particular como tratamiento para evento vascular cerebral (EVC) y enfermedades neurodegenerativas. También se han usado los antioxidantes como suplementos dietéticos (Jeon y col., 2012).

La calidad de la semilla de frijol está determinada por el contenido de proteína, composición de aminoácidos, digestibilidad y presencia de factores antinutricios, contenido de minerales, calidad de preparación, así como concentración de compuestos fenólicos, como flavonoides, ácidos fenólicos, fenólicos totales, taninos, que contribuyen a su capacidad antioxidante (Paredes y col., 2009). Los compuestos fenólicos se incrementan durante el desarrollo de la semilla de frijol hasta casi 30 días después de la apertura de la yema floral (antes), pero disminuye después a la par que la polimerización de los taninos. El contenido de taninos, así como la actividad de polifenoloxidasas se han relacionado con cambios en el color de la semilla. Se ha observado que los taninos no influyen sobre la biodisponibilidad del zinc ni del hierro de cereales y leguminosas (Kigel, 1999).

El color de la semilla del frijol está determinado por la presencia de compuestos fenólicos. Los principales de éstos son los flavonoides como glicósidos de flavonol, antocianinas y taninos condensados (proantocianidinas). No obstante, el grupo de flavonoides mayormente distribuidos en el frijol incluye las proantocianidinas. La presencia de antocianinas sólo se ha informado en frijoles negros y de color azul violáceo. Además, se han detectado

proantocianidinas en diversas variedades de frijol común (9.4 a 37.8 mg de equivalentes de catequina por gramo) principalmente en la cáscara de la semilla. La actividad biológica de los compuestos flavonoides de frijol se ha informado tanto *in vitro* como *in vivo*. En un estudio en el que se evaluó la capacidad antioxidante de más de 100 alimentos comunes los frijoles negros, navy, pinto, rojo arriñonado y rojo pequeño mostraron una gran capacidad antioxidante (Reynoso-Camacho y col., 2006).

Particularmente, la pigmentación oscura del frijol se debe a la acumulación de antocianinas en la capa epidérmica en palizada de la cubierta de la semilla y la cianidina-3-glucósido (C3G) es la antocianina más abundante (80.9% del contenido total). Se cuenta con informes sobre el efecto antioxidante de las antocianinas extraídas de la cáscara del frijol negro. Las antocianinas, en especial C3G, se encuentran en cantidades suficientes en el plasma para determinar los parámetros farmacocinéticos después de la ingesta oral de 1 g de extracto. La eliminación de antocianinas en plasma parece tener una cinética de primer orden. En términos del área bajo la curva de C3G, 1 g de extracto de cáscara de frijol negro fue equivalente a casi 250 mL de pulpa de acai (una fruta sudamericana) y a cerca de 30 g de polvo de zarzamora. Del mismo modo que C3G, sus metabolitos producidos en el cuerpo o el intestino y otras antocianinas en la cáscara de frijol negro también pueden tener efectos antioxidantes (Jeon y col., 2012).

Un estudio evaluó el extractos acetónicos al 70% en agua y acuosos de cascarilla de cuatro cultivares de frijol en busca de actividad antioxidante y antiinflamatoria en relación con su contenido fenólico mediante valores de capacidad de absorción de radicales de oxígeno (ORAC, por sus siglas en inglés). Se observó que el extracto tenía efecto antioxidante 6 a 8 veces mayor que el de frijol entero. El extracto acetónico mostró efecto inhibitor de las ciclooxigenasas 1 y 2, COX-1 ($IC_{50} = 1.2 \mu\text{g/mL}$) y COX-2 ($IC_{50} = 38 \mu\text{g/mL}$), incluso superiores a los del ácido acetil salicílico mientras que los extractos acuosos presentaron efecto inhibitor de lipoxigenasa en comparación con el ácido acetil salicílico (Oomah y col., 2010).

Phaseolus angularis Wight (frijol adzuki) es un frijol utilizado en la medicina tradicional en Corea, China y Japón, prescrito para infecciones, edema e inflamación de articulaciones,

apéndice, riñones y vejiga. Un extracto etanólico de *Phaseolus angularis* fue capaz de suprimir la liberación de prostaglandina E2 y óxido nítrico en macrófagos activados por lipopolisacárido de modo dependiente de la dosis, con inhibición de la respuesta del factor nuclear NF- κ B y proteína activadora (AP)-1. Esto sugiere que el extracto puede desarrollarse como un remedio antiinflamatorio promisorio debido a que está dirigido a diversas enzimas de señalización y factores de transcripción inflamatorios (Yu y col., 2011). El extracto de este frijol tiene un efecto inhibidor sobre la formación de malonaldehído y por ello ejerce su actividad antioxidante. Además se ha sugerido que tiene actividad inhibidora de lipasa *in vitro* (Campos-Vega y col., 2010).

Por otra parte, la semilla de *Phaseolus calcaratus* Roxburgh (PHCR) también se ha utilizado en la medicina herbolaria, considerada por su potencial antiinflamatorio. Un estudio valoró la capacidad de fracciones de un extracto etanólico de esta semilla para inhibir las respuestas inflamatorias de macrófagos. Se investigó la producción de óxido nítrico y citocinas, así como la expresión de sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) en macrófagos RAW 264.7 estimulados con lipopolisacárido (LPS). Se encontró que las fracciones inhibieron la producción de óxido nítrico inducida por LPS y la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) en las células. La fracción de acetato de etilo a 100 μ g/mL suprimió casi por completo la producción de óxido nítrico, la expresión de iNOS y COX-2, y la secreción de TNF- α e IL-6 en las células estimuladas con LPS. La fracción también inhibió la vía ERK/p38, con supresión de la translocación de I κ B α nuclear y activación del factor nuclear (NF)- κ B. El extracto contenía compuestos fenólicos con potencial antioxidante contra radicales 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH) y radicales hidroxilo. Se identificó a catequina-7-O- β -D-glucopiranosido como uno de los compuestos activos responsables de la actividad biológica del extracto (Fangy col., 2011).

b. Efecto hipolipemiante

La obesidad, y en particular el exceso de depósitos de grasa en el abdomen, se relacionan con un perfil lipídico más aterogénico (cifras más elevadas de triglicéridos y de colesterol LDL, cifras menores de colesterol HDL y mayor colesterol remanente). Los depósitos de grasa total y abdominal también se relacionan con el desarrollo de resistencia a la insulina,

y se ha propuesto que la resistencia a la insulina presenta una relación fisiopatológica con el desarrollo de anomalías lipídicas (Masharani y col., 2009). La hipertrigliceridemia (HTG) es resultado de la producción incrementada o del catabolismo disminuido de triglicéridos, e influye de manera directa sobre la composición y metabolismo del colesterol de lipoproteínas tanto de alta como de baja densidad (C-HDL y C-LDL) (Miller y col., 2011).

Las dislipidemias son un factor de riesgo importante para la cardiopatía coronaria y podrían considerarse un prerrequisito para ésta, ya que ocurren antes de que se manifiesten otros factores de riesgo. Los datos epidemiológicos también sugieren que la hipercolesterolemia y quizás la aterosclerosis coronaria sean factores de riesgo para evento vascular cerebral (EVC) isquémico. La evidencia creciente señala a la resistencia a la insulina, la cual es consecuencia de cifras incrementadas de triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en plasma y una concentración disminuida de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), como un factor de riesgo importante de enfermedad vascular periférica, EVC y cardiopatía coronaria (Jellinger, 2012). La HTG presente en la resistencia a la insulina es consecuencia de la lipólisis adipocítica que provoca flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado y secreción incrementada de VLDL. La mayor salida de triglicéridos VLDL activa la colesterol éster transferasa, que ocasiona el enriquecimiento de LDL y HDL con triglicéridos. El contenido de triglicéridos de estas partículas se hidroliza por la lipasa de triglicéridos hepática, que produce partículas densas pequeñas de LDL y HDL. Estas últimas pueden ser disfuncionales, y las partículas LDL densas pueden ser más susceptibles a la modificación oxidativa y la mayor cantidad de partículas aterogénicas puede influir de manera adversa sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPTG: quilomicrones y VLDL) posprandiales han demostrado incrementar la expresión de genes proinflamatorios (p.ej., interleucina 6, molécula de adhesión intercelular 1, molécula de adhesión celular vascular 1 y proteína quimiotáctica monocítica 1), inducir apoptosis y acentuar la respuesta inflamatoria al factor de necrosis tumoral α en las células endoteliales cultivadas. Después de una comida rica en grasas, las LPTG pueden incrementar la cantidad de micropartículas circulantes de células endoteliales, una medida de disfunción celular *in vivo* (Miller y col., 2011). Las lipoproteínas ricas en triglicéridos, es decir, las lipoproteínas remanentes, son aterogénicas. Estas lipoproteínas incluyen VLDL

e IDL (NCEP, 2002). Las lipoproteínas ricas en triglicéridos parecen ser proinflamatorias, causar disfunción endotelial, regular de manera ascendente la expresión de las moléculas de adhesión endotelial y promover la quimiotaxis de macrófagos. Dichas lipoproteínas son propensas a entrar a la pared arterial, donde se ingieren por macrófagos (como las LDL oxidadas), para convertirse en células espumosas. La retención de estas lipoproteínas en la pared vascular también provoca el atrapamiento de las partículas más aterogénicas pequeñas de colesterol de LDL (Kannel y Vasan, 2009).

La hipertrigliceridemia en combinación con concentraciones anormalmente bajas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-HDL) es uno de los perfiles aterogénicos más frecuentes del metabolismo lipídico (Aguilar-Salinas y col., 2004). Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen mayor prevalencia de anomalías lipídicas, las cuales contribuyen a su elevado riesgo de enfermedad cardiovascular. Las cifras elevadas de triglicéridos y las cifras reducidas de C-HDL son la dislipidemia más prevalente en personas con diabetes tipo 2. Para la mayoría de los pacientes con diabetes, la prioridad terapéutica es el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave, seguida de la disminución del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). El control glucémico también puede modificar las concentraciones plasmáticas de los lípidos, en particular en los pacientes con cifras muy altas de triglicéridos y mal control glucémico. La hipertrigliceridemia grave puede justificar el tratamiento inmediato con cambios del estilo de vida y farmacoterapia para disminuir el riesgo de pancreatitis aguda (American Diabetes Association, 2011).

La fibra dietética puede definirse como un grupo heterogéneo de compuestos no digeribles, incluida la fibra (soluble e insoluble), almidón resistente y oligosacáridos como rafinosa, estaquiosa y muleína, entre otros. El frijol común (*Phaseolus vulgaris* L.) es uno de los alimentos más ricos en fibra consumidos en América Latina (Cruz-Bravo y col., 2011). Todos los granos de leguminosas o pulses, en especial los frijoles secos (*Phaseolus spp.* L.), son una fuente importante de fibra dietética. Pese a que la fracción de fibra soluble comprende una pequeña parte de la fibra total, es el auxiliar en la disminución de las concentraciones de colesterol y el riesgo de enfermedades cardíacas. Además, la fibra soluble ayuda a regular las concentraciones sanguíneas de glucosa. Debido a su bajo índice glucémico, los pulses son útiles en la dieta de personas con diabetes. Cierta evidencia

también ha indicado un efecto protector de la fibra de los pulsos sobre el riesgo de desarrollar cáncer de colon (Tiwari y col., 2011).

Un estudio demostró que la fibra aislada de *Phaseolus mungo* como residuo detergente neutro (RDN), presentó actividad reductora de colesterol significativa en ratas alimentadas con una dieta rica en colesterol. Además, provocó la excreción incrementada de ácidos biliares en las heces, lo que puede deberse a la unión de los ácidos biliares con RDN o con productos de su digestión mediante actividad microbiana, lo que ocasiona la eliminación de ácidos biliares en las heces. Las ratas alimentadas con RDN de este frijol mostraron una concentración más elevada de ácidos biliares en el hígado (ácido cólico y quenodesoxicólico) en comparación con aquellas alimentadas con una dieta libre de fibra. Las concentraciones de ácidos biliares hepáticos reflejaron recambio de ácidos, lo que sugiere la síntesis incrementada de ácidos biliares por la degradación de colesterol, ya que el retorno de los ácidos biliares al hígado gracias a la circulación enterohepática puede disminuir debido a la unión de los ácidos biliares al RDN en el intestino. La velocidad de degradación del colesterol en el hígado de ratas alimentadas con RDN puede ser mayor que la colesterogénesis, lo que explica una menor concentración de colesterol. Se ha reconocido que la velocidad de conversión hepática de colesterol en ácidos biliares está controlada homeostáticamente por la composición y concentración de ácidos biliares en la circulación enterohepática. Por ello, los secuestradores de ácidos biliares como la fibra dietética podrían disminuir la concentración de estos ácidos en la circulación enterohepática y, de este modo, incrementar la conversión de colesterol en ácidos biliares, un mecanismo sugerido del efecto hipocolesterolémico de la fibra dietética, además de la inhibición de la reabsorción intestinal de colesterol. El ácido cólico inhibe la actividad de la colesterol 7- α -hidroxilasa, el paso limitante en la degradación hepática de colesterol en ácidos biliares, mientras el ácido quenodesoxicólico inhibe la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa. La degradación hepática incrementada de colesterol en ácidos biliares y el aumento de la colesterogénesis podrían deberse a la disminución de los ácidos cólico y quenodesoxicólico en la circulación enterohepática (Thomas y col., 1983).

Otro estudio demostró que las cifras de colesterol 7- α -hidroxilasa de ratas alimentadas con una fracción resistente a pancreatina preparada a partir de frijol kintoki (*Phaseolus vulgaris*) fue significativamente mayor a las de las ratas alimentadas con una dieta de celulosa. Debido a que esta fracción tiene componentes similares a los de la fibra dietética, puede combinarse con los ácidos biliares para disminuir la cantidad de estos ácidos absorbidos hacia el hígado a través de la circulación enterohepática. Esta diferencia podría deberse a las propiedades únicas del almidón resistente, como la gelificación y unión a ácidos biliares, que incrementan la viscosidad del contenido intestinal y disminuyen la absorción de ácidos biliares en el intestino delgado. Se ha informado que los ácidos grasos de cadena corta provenientes de la fermentación microbiana colónica de oligosacáridos de frijol pueden ser responsables del efecto reductor de colesterol plasmático. En este mismo estudio se observaron diferencias significativas en las concentraciones fecales de acetato, propionato y butirato entre el alimentado con la fracción resistente de frijol kintoki en comparación con el grupo alimentado con celulosa. El primer grupo mostró una concentración sérica menor de colesterol total, colesterol de HDL, así como de colesterol de VLDL, IDL y LDL. Parece ser que el efecto reductor de colesterol de la fracción de frijol kintoki depende del receptor de LDL, de las concentraciones de ARNm de colesterol 7- α -hidroxilasa y de la excreción fecal acelerada de esteroides por butirato, lo que demuestra que el almidón resistente de este frijol influye de modo positivo sobre el metabolismo hepático y sérico de los lípidos. El efecto hipocolesterolémico de la fibra dietética se ha atribuido en parte a su capacidad para inhibir la absorción intestinal de los ácidos biliares y esteroides neutros, lo que ocasiona una excreción fecal incrementada de ácidos biliares y esteroides totales. Se ha informado que el efecto reductor de colesterol de la fibra dietética deriva de la pérdida fecal aumentada de esteroides (Han y col., 2004).

En seres humanos se ha observado que la alimentación crónica con frijol disminuye las concentraciones séricas de colesterol y de lipoproteínas de alta densidad (LDL), por lo que puede tener efectos protectores contra enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, se ha observado que la ingesta de leguminosas incrementa de manera significativa la saturación biliar de colesterol en hombres chilenos, lo que sugiere que podría representar un factor de riesgo para la formación de litos biliares de colesterol. La hipocolesterolemia inducida por

una dieta con frijol se relaciona tanto con un incremento de la depuración de lipoproteínas que contienen apoB/E como con una menor velocidad de secreción de colesterol de lipoproteínas a través de los sinusoides hepáticos. También se ha demostrado que los tejidos periféricos, como los riñones y el bazo, así como el hígado de ratas alimentadas con frijol, tienen una mayor velocidad de síntesis de colesterol en comparación con los animales control. Es posible que sean varios los componentes de la dieta con frijol como el almidón o la fibra, los compuestos que alteren diversos pasos en los mecanismos reguladores homeostáticos del metabolismo del colesterol que determinan la desrepresión de la actividad del receptor apoB/E. Esta situación metabólica en el hepatocito se relaciona con un incremento de la secreción canalicular tanto de colesterol biliar como de la síntesis *de novo* de sales biliares y quizás a una mayor eliminación de esteroides en las heces, como ocurre con la alimentación con saponina y soya (Marzolo y col., 1993).

c. Efecto sobre diabetes y obesidad

El síndrome metabólico se conforma de varios componentes según el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), y se diagnostica cuando una persona tiene al menos tres de estos factores de riesgo (Cuadro 7), los cuales predisponen al padecimiento de enfermedades no transmisibles como la diabetes (Miller y col., 2011).

CUADRO 7. Factores de riesgo para síndrome metabólico (NCEP-ATPIII).

Circunferencia de cintura incrementada	> 101.5 cm en hombres; > 89 cm en mujeres; o las definiciones específicas por país
Triglicéridos elevados	≥ 150 mg/dL o tratamiento médico para cifras altas de triglicéridos
Cifras reducidas de colesterol HDL (colesterol bueno)	< 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres; o el tratamiento farmacológico para C-HDL bajo
Presión arterial elevada	≥ 130/85 mm Hg, o tratamiento médico en pacientes con antecedente de hipertensión
Glucosa en ayuno elevada	≥ 100 mg/dL o tratamiento farmacológico para controlar la glucosa sanguínea

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultado de defectos en la secreción de insulina, su actividad, o ambas. La hiperglucemia

crónica de la diabetes se relaciona con daño, disfunción e insuficiencia de diversos órganos a largo plazo en especial los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Entre los procesos patogénicos de la diabetes se encuentra la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas con la deficiencia consecuente de insulina y las anomalías que provocan resistencia a la actividad de la insulina (American Diabetes Association, 2011).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se relaciona con un incremento del estrés oxidativo. Se ha sugerido que los radicales libres, los peróxidos lipídicos y la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) tienen un papel en el riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares relacionadas con DM2. En la diabetes, el metabolismo alterado de la glucosa puede provocar un aumento de la producción de radicales hidroxilo. Los radicales libres también pueden formarse mediante la autooxidación de lípidos insaturados en el plasma y los lípidos de la membrana. Los radicales libres producidos pueden reaccionar con ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares y ocasionar así peroxidación lipídica. El grado de peroxidación lipídica en las células está controlado por varios mecanismos de defensa celulares, tanto enzimáticos como no enzimáticos. Estos mecanismos de defensa están alterados en la diabetes y, por ello, la ineficacia en la neutralización de radicales libres tiene un papel crucial en la determinación de lesión tisular. La peroxidación lipídica es una de las características principales de la diabetes crónica. El estado antioxidante tisular se ha sugerido como un factor importante en el desarrollo de complicaciones diabéticas. En la diabetes tipo 1, las concentraciones bajas de peróxidos originados por lipoxigenasa estimulan la secreción de insulina, pero cuando la concentración de peróxidos endógenos se incrementa, puede iniciar una peroxidación lipídica descontrolada que ocasiona infiltración celular y daño de las células de los islotes. La administración oral de un extracto de *Phaseolus vulgaris* (PPEt; 200 mg/kg de peso corporal) durante 45 días ocasionó una disminución significativa de las sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico e hidroperóxidos. El extracto también causó un incremento significativo de glutatión reducido, superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión-S-transferasa en el hígado y riñones de ratas con diabetes inducida por estreptozotocina. Estos resultados muestran con claridad la propiedad antioxidante de PPEt.

PPeT en dosis de 200 mg/kg de peso corporal tuvo mayor eficacia hipoglucemiante que glibenclamida en ratas diabéticas (Venkateswaran y Pari, 2002).

La capacidad de unión y retención de agua tienen una relevancia particularmente importante para la actividad fisiológica y las propiedades tecnológicas de la fibra dietética. Se ha establecido que la capacidad de las fibras para expandirse y unirse al agua es altamente indicativa de su papel fisiológico en la función intestinal y el control de las concentraciones posprandiales de glucosa. Inclusive, la capacidad de formación de masa fecal de la fibra dietética se relaciona con su capacidad para retener agua. La fibra insoluble consistente en lignina, celulosa y hemicelulosa por lo general tiene una gran capacidad de retención de agua (CRA) y contribuye a un incremento de la masa fecal y de la frecuencia de la defecación. Se ha observado una mayor capacidad de absorción de agua del frijol mungo verde (*Phaseolus aureus*), el caupí (*Vigna catjang*), la lenteja (*Lens culinaris*) y el grano de Bengala (*Cicer arietinum*) en comparación con muestras sin cáscara. Estas variaciones pueden deberse a la capacidad de la fibra para retener agua. Se ha estudiado la capacidad de retención de agua de los residuos fibrosos del frijol jack (*Canavalia ensiformis*) y del frijol de media luna (*Phaseolus lunatus*), notorios por su baja CRA de 39.5 y 26.5%, respectivamente. Esta CRA baja se debe al bajo contenido de fibra soluble (Tiwari y col., 2011).

El índice glucémico se define como el área incremental bajo la curva de glucosa sanguínea después de la ingesta de un alimento evaluado, expresada como el porcentaje del área correspondiente después de una carga equivalente de un carbohidrato de referencia, ya sea glucosa o pan blanco (de trigo). Los factores que influyen sobre el índice glucémico además de la composición del carbohidrato son el contenido de grasa y proteína, la acidez y la presencia de fibra del mismo. El frijol se encuentra entre los alimentos con un índice glucémico bajo (<55), a diferencia de pan blanco, papa cocinada y dátiles que presentan índices glucémicos altos (>70). Después del consumo de alimentos con índice glucémico elevado se produce un incremento rápido de las concentraciones sanguíneas de glucosa y, en respuesta, un aumento rápido de las cifras de insulina. La insulina promueve la captación de glucosa de la sangre hacia las células en el hígado y el tejido del músculo esquelético, almacenándola como glucógeno. La insulina también incrementa la síntesis de ácidos

grasos y puede ocasionar la acumulación de lípidos. Dicha acumulación en el músculo esquelético y el hígado se relacionan con una disminución de la sensibilidad a la insulina. La resistencia a esta hormona incrementa la posibilidad de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades cardíacas (Barrett y Udani, 2011). El almidón de frijol se digiere con lentitud, lo que atenúa la respuesta posprandial a insulina (Hangen y Bennink, 2002; Feregrino-Pérez y col., 2008).

La hiperglucemia posprandial se relaciona con disfunción endotelial y un incremento del grosor de la íntima-media, así como una mayor prevalencia de placas ateroscleróticas. Las concentraciones elevadas de glucosa han demostrado estimular la expresión de moléculas de adhesión (molécula de adhesión intercelular 1, molécula de adhesión vascular 1 y selectina E) y citocinas en modelos *in vitro*. La hiperglucemia causa un aumento del estrés oxidativo con oxidación relacionada de lipoproteínas de baja densidad, activación plaquetaria y generación de trombina. Una alternativa a una dieta con índice glucémico bajo es el uso de productos que hacen más lenta la absorción de carbohidratos mediante la inhibición de las enzimas responsables de su digestión, como bloqueadores de almidón: inhibidores de α amilasa y de glucosidasas (Barrett y Udani, 2011). Un bloqueador de almidón es una sustancia que interfiere con la disgregación de carbohidratos complejos, lo cual disminuye la digestibilidad o provoca una digestión prolongada, de tal manera que la energía derivada de los carbohidratos se reduce o la velocidad de la absorción corporal de la energía en forma de glucosa disminuye (Obiro y col, 2008). Entre los bloqueadores de almidón, la acarbosa inhibe las enzimas α glucosidasas en el borde en cepillo del intestino delgado y la α amilasa pancreática (Barrett y Udani, 2011). La isoforma 1 del inhibidor de α -amilasa (α -AI1), uno de los factores bioactivos no nutritivos del frijol y bloqueador de almidón, se ha extraído y utilizado en varios productos comerciales contra la obesidad y la diabetes (Celleno y col., 2007; Obiro y col., 2008).

El frijol común tiene tres isoformas de inhibidor de α -amilasa (alfa-A1, alfa-A12, alfa-A1L). La isoforma alfa-A1 tiene actividad antiamilasa en humanos. Esta enzima se encuentra en los ejes y cotiledones embrionarios en la semilla y no en otros órganos de la planta. No es activo contra las alfa amilasas de las plantas y por ello se clasifica como un

antinutriente o proteína de defensa de la semilla. El inhibidor de alfa amilasa evita la digestión del almidón al bloquear por completo el acceso al sitio activo de la enzima alfa amilasa. Los factores que afectan la actividad de la isoforma alfa-A1 del inhibidor son el pH, la temperatura, el tiempo de incubación y la presencia de iones particulares. El pH óptimo para el inhibidor alfa-A1 es de 4.5 a 5.5 y la temperatura óptima varía de 22 a 37°C. No tiene actividad a 0° C y el inhibidor se inactiva por completo al hervirlo durante 10 min. El periodo de incubación ideal se ha registrado entre 10 y 120 min por diferentes investigadores. Se piensa que la variación en los tiempos de incubación se debe al uso de diferentes condiciones de prueba, principalmente un pH de 6.9 para periodos de incubación más prolongados y un pH de 4.5 para el más corto (Udani y col., 2009; Barrett y Udani, 2011).

Ciertos cereales ricos en carbohidratos no digeribles (fibra dietética y almidón resistente), como los productos de cebada, parecen facilitar la regulación de la glucosa de modo semiagudo, es decir, después de 10 a 12 h (p.ej., en el intervalo entre la cena y el desayuno subsecuente). Se ha informado que el beneficio sobre la regulación de la glucosa sanguínea tiene una relación directa con la excreción de hidrógeno respiratorio y las cifras plasmáticas de butirato, lo cual indica un papel de la fermentación colónica. Un hallazgo adicional es que la saciedad percibida se correlaciona con la excreción de hidrógeno respiratorio. Esto indica que la fermentación colónica de la fibra dietética y del almidón resistente puede afectar parámetros clave implicados en la regulación del metabolismo de la glucosa y la saciedad. Estudios epidemiológicos han vinculado el consumo de frijol con un menor riesgo de sobrepeso y obesidad, como ya se ha señalado. Entre adultos estadounidenses, los consumidores de frijol presentaron un riesgo 23% menor de obesidad, además de una presión arterial sistólica menor. Estudios en adultos brasileños indican que una dieta habitual que incluye frijol se relaciona con un menor riesgo de sobrepeso y obesidad tanto en hombres (-13%) como en mujeres (-14%). Incluso, la ingesta de pulses de semillas no oleaginosas mejora el control glucémico a largo plazo, como se demostró en un metaanálisis de estudios a mediano y largo plazo que incluyó individuos con y sin diabetes (Nilsson y col., 2013).

Por otra parte, se han llevado a cabo estudios tanto agudos como subcrónicos para examinar la capacidad de *Phaseolus vulgaris* y otros bloqueadores de carbohidratos para inhibir la absorción de almidón de arroz y sacarosa. Para estimar la absorción de carbohidratos en ratas en los estudios agudos, se administró agua o agua más almidón de arroz y/o sacarosa, y se midió la glucosa circulante en intervalos establecidos. Las elevaciones de la glucosa en un periodo de 4 h después de la administración de almidón de arroz fueron 40% las del control interno después de la ingesta de un extracto de frijol. En otro estudio realizado en cerdos Yorkshire con peso de 68 y 91 kg, se administraron carbohidratos más los inhibidores en el agua de beber. Una fórmula que incluyó el extracto de frijol y otros productos naturales como L-arabinosa (el inhibidor de sacarasa) disminuyó tanto la absorción de almidón como de sacarosa, incluso cuando se administraron de modo simultáneo. Esto apoya la hipótesis de que los inhibidores enzimáticos en dosis razonables pueden disminuir de manera segura los índices glucémicos del almidón y de la sacarosa. Un estudio subcrónico para determinar si una fórmula de extracto de frijol y L-arabinosa, inhibidores selectivos de la absorción gastrointestinal de almidón y sacarosa, son eficaces con el uso continuo y para evaluar su influencia metabólica después de la ingesta prolongada (nueve semanas) reveló cifras de glucosa circulante significativamente menores y una tendencia a una hemoglobina glucosilada (Hb_{A1C}) disminuida en ratas sin diabetes en comparación con las controles, así como diversos cambios metabólicos como una menor presión arterial sistólica y un equilibrio hidroelectrolítico alterado (Preuss, 2009).

En 2001 se llevó a cabo un estudio que utilizó extracto de frijol para la disminución ponderal. Sesenta individuos de 20 a 45 años de edad con sobrepeso participaron en este estudio clínico de asignación aleatoria doble ciego controlado con placebo. Además de educación sobre una dieta de 2,000 a 2,200 calorías, los sujetos recibieron 450 mg de extracto de frijol o placebo antes de la comida principal, la cual contenía la mayor concentración de carbohidratos complejos en el día. El grupo suplementado con el extracto de frijol perdió un promedio de 2.93 kg en 30 días en comparación con el grupo placebo ($p < 0.001$). La composición corporal mediante impedancia bioeléctrica demostró una disminución de 10.45% de la grasa corporal en el grupo suplementado en comparación con una reducción de 0.16% en el grupo placebo ($p < 0.001$) así como decrementos de 2.93 y

1.48 cm en las circunferencias de cintura y cadera en comparación con 0.46 y 0.11 cm en el grupo placebo; no se observaron eventos adversos (Preuss, 2009).

Otro estudio valoró los efectos potenciales de los carbohidratos no digeribles de frijol sueco (*Phaseolus vulgaris* var. *nanus*) en relación con marcadores de riesgo cardiometabólico y hormonas reguladoras del apetito. Para ello se administró frijol o pan blanco (producto de referencia) como cena a 16 adultos jóvenes saludables de manera aleatoria cruzada. Se midieron glucosa, insulina, hormonas reguladoras del apetito, péptido parecido a glucagón 1 y 2 (GLP-1, GLP-2), sensación de apetito y marcadores de inflamación después del desayuno, es decir, 11 a 14 h después de la cena. Además se estimó la actividad de la fermentación colónica por medio de la medición de ácidos grasos de cadena corta en plasma y de la excreción de hidrógeno respiratorio. Se observó que la ingesta de frijol disminuyó las cifras de glucosa en sangre y la respuesta a insulina, incrementó las hormonas de la saciedad (péptido YY) y suprimió las hormonas del hambre (greлина), además de la sensación de hambre, incrementó la concentración de GLP-2 y suprimió los marcadores inflamatorios (interleucinas 6 y 18) al momento de recibir un desayuno estandarizado. Las concentraciones de propionato, hidrógeno respiratorio e isobutirato se encontraron incrementadas después del consumo de frijol en comparación con el pan, lo que indica una actividad fermentadora colónica aumentada después del consumo de frijol. Por ello se concluyó que el frijol puede ser una herramienta preventiva respecto a la obesidad y el síndrome metabólico (Nilsson y col., 2013).

Debido a que en ciertas partes del mundo el frijol y el arroz se consumen juntos en las comidas, un estudio de asignación aleatoria buscó evaluar la respuesta glucémica de esta combinación (frijol pinto/negro/rojo más arroz blanco de grano largo) en comparación con arroz solo en humanos adultos con diabetes tipo 2 controlada con metformina o dieta/ejercicio. Se observó que los valores netos de glucosa posprandial fueron significativamente menores para las tres combinaciones de frijol y arroz en comparación con arroz solo a los 90, 120 y 150 min, efecto más significativo con los frijoles negro y pinto. Esto señala que la promoción de las comidas tradicionales puede proporcionar un manejo no farmacológico de la diabetes tipo 2 y mejorar el apego dietético en grupos culturales (Thompson y col., 2012b).

En otro estudio se evaluó el efecto *in vivo* de una dieta suplementada con harina de frijol negro cultivar Negro 8025 (N8025) en ratas con diabetes inducida mediante estreptozocina. Dicho efecto se valoró antes y después del inicio de la diabetes. El grupo con tratamiento mostró una disminución significativa de la glucosa (22.8 %), los triglicéridos (21.9 %), el colesterol total (29.9 %) y LDL (56.1 %), cambios que correlacionaron con protección de las células β pancreáticas. La dieta con harina de frijol N8025 antes de la inducción de la diabetes no ejerció un efecto protector (las cifras de glucosa fueron similares al control diabético), pero mostraron disminuir las cifras de colesterol total (47.5 %) y LDL (56.1 %). En el grupo con tratamiento preventivo no se inhibió el incremento de TNF- α ni de IL-1 β , mientras que dichas citocinas sí se incrementaron en el grupo con tratamiento, en comparación con el control diabético (Hernández-Saavedra y col., 2013).

Carai y col. (2009) compararon el efecto hipoglucemiante de dosis idénticas de un extracto de *P. vulgaris* (BeanBlock[®]), preparadas para contener tanto inhibidores de α -amilasa como fitohemaglutinina, y un fármaco estándar para control de la glucemia, metformina, en ratas Wistar macho adultas. Se sometió a las ratas a un ayuno de 24 h y se realimentaron 30 min después de administrados los compuestos de estudio. Se determinó la glucemia después de la presentación de alimento a los 0, 60, 120 y 360 minutos. La metformina y el extracto de *P. vulgaris* disminuyeron la glucemia en magnitud comparable a los 60 y 120 minutos. El mecanismo de acción propuesto comprende la unión de la fitohemaglutinina a las células epiteliales gástricas y a la membrana del borde en cepillo del intestino, ciego y colon, unión que provoca la estimulación de la liberación de colecistoquinina y péptidos parecidos a glucagón, dos hormonas que tienen un papel relevante en los procesos digestivos y en el control central del apetito. En concordancia con esta hipótesis, datos de otro estudio indican que el tratamiento con el antagonista del receptor de colecistoquinina tipo A (CCKA), lorglumida, bloquea el efecto reductor del extracto de *P. vulgaris* sobre la ingesta de alimento en ratas, lo cual sugiere que la liberación de colecistoquinina estimulada por fitohemaglutinina y los receptores de CCKA son importantes en el efecto reductor del apetito de los extractos de *P. vulgaris*. Por ello, se concluyó que la fitohemaglutinina y los inhibidores de α -amilasa en *P. vulgaris* tienen efectos anorexigénicos e hipoglucemiantes (Carai y col., 2009).

d. Efecto sobre cáncer

El cáncer es una de las causas principales de muerte alrededor del mundo y la comprensión de los factores que contribuyen a su desarrollo puede facilitar la creación de estrategias para su prevención y control (Verma, 2013). El cáncer es una enfermedad que implica múltiples cambios en el estado de salud celular y tisular que, con el tiempo, dan paso a tumores malignos. La invasión de las células tumorales a los tejidos circundantes y su diseminación (metástasis) a órganos distantes es la causa primaria de morbimortalidad de la mayoría de los pacientes con cáncer. Las neoplasias están compuestas por células anormales en las cuales se alteran los procesos que regulan la división celular normal, es decir, cambios resultantes de mutaciones hereditarias o inducidas por factores ambientales como luz UV, radiación, químicos, productos tabáquicos y virus (Seyfried y col., 2014). Las células cancerosas se distinguen por mantener rutas de señalización proliferativas, evadir supresores de crecimiento, permitir la inmortalidad replicativa, inducir angiogénesis y activar su invasión y metástasis, gracias a la mutación e inestabilidad del genoma y la inflamación promotora de tumores, lo cual provoca la desregulación del metabolismo y energía celular, así como la evasión de la destrucción inmunitaria; todo esto mediante cascadas de señalización que influyen sobre células inflamatorias promotoras de tumores, células endoteliales, pericitos, fibroblastos y la matriz extracelular (Hanahan y Weinberg, 2011).

El desarrollo del cáncer implica alteraciones tanto genéticas como epigenéticas. Las marcas genéticas son permanentes, mientras las epigenéticas son dinámicas, cambian con la edad y están influidas por el ambiente externo. Por ello, la epigenética proporciona la unión entre el medio ambiente, la dieta y el desarrollo de cáncer. Una selección adecuada de alimentos es imperativa para lograr una mejor salud y para evitar el cáncer, así como otras enfermedades. Los nutrientes pueden contribuir directamente a la prevención del cáncer o a auxiliar en la reparación del daño genómico y epigenómico causado por la exposición a sus agentes causantes como toxinas, radicales libres, radiación y agentes infecciosos. La epigenómica nutricional proporciona una oportunidad para la prevención del cáncer debido a que algunos nutrientes tienen el potencial para revertir las marcas epigenéticas relacionadas con diferentes tipos tumorales. Diversos alimentos naturales y sus

componentes bioactivos han mostrado tener propiedades inhibitoras de la metilación y de la desacetilación (Verma, 2013).

Estudios epidemiológicos, como el Nurses' Health Study II, han encontrado que la ingesta de frijol y lenteja se relaciona con un riesgo disminuido de cáncer de mama (riesgo relativo = 0.76, $P < 0.03$). En el estudio Four-Corners Breast Cancer Study se informó una relación entre el consumo de frijol y un riesgo reducido de cáncer de mama, en que la incidencia de cáncer de mama en mujeres hispanas que consumían una dieta nativa mexicana (caracterizada por un mayor consumo de pulses, como frijol) era dos tercios el de la población caucásica no hispana, cuya dieta se caracterizaba por un elevada ingesta de carne, azúcar y alimentos procesados. Otros estudios epidemiológicos y preclínicos que evaluaron el cáncer de colon y el cáncer de próstata han proporcionado evidencia adicional sobre una relación inversa entre el consumo de frijol y el desarrollo de cáncer. De hecho, un estudio demostró que el frijol común inhibe de manera significativa la etapa postiniciación de la carcinogénesis mamaria inducida por químicos en la rata. El frijol parece disminuir la carga de cáncer de mama principalmente mediante la inducción de apoptosis y la modificación de redes de señalización metabólicas clave vinculadas con el crecimiento y supervivencia celulares. Parte de este efecto sobre las rutas celulares se atribuye a alteraciones de factores sistémicos relacionados con la señalización intracelular ligada a mTOR (Thompson y col., 2012a). Controversialmente, se ha observado un mayor riesgo de cáncer de mama relacionado con el patrón dietético caracterizado por el consumo de alimentos lácteos bajos en grasa, fruta y jugos de fruta, vegetales, alimentos de soya, leguminosas y nueces, así como cereales de grano entero (dieta Prudent). Mientras la dieta Prudent contiene menor cantidad de grasa y mayor de fibra en comparación con las dietas hispana y mediterránea, que se relacionan con un menor riesgo de cáncer de mama, la fuente principal de fibra de la dieta Prudent son las frutas y verduras, en lugar de las leguminosas. La dieta Prudent también es más rica en carbohidratos que las otras dietas señaladas, aunque es necesario más estudio para identificar alimentos o nutrientes específicos responsables de estas diferencias en el riesgo (Murtaugh y col., 2008).

Por otra parte, según American Cancer Society, en países desarrollados el cáncer colorrectal es el segundo más frecuente en mujeres y el tercero más común en hombres

(Derry y col. 2013). El interés se ha enfocado en estrategias preventivas enfocadas en la intervención del estilo de vida, dirigidas a factores etiológicos específicos implicados en el inicio, promoción y progresión del cáncer. Ejemplo de lo anterior es el grado de exposición a carcinógenos en la dieta como las nitrosaminas e hidrocarburos aromáticos policíclicos, que influyen sobre la carcinogénesis colónica. Inclusive, las deficiencias dietéticas podrían alterar la sensibilidad a daño genético e influir sobre el metabolismo de carcinógenos que contribuyen al cáncer colorrectal. El consumo excesivo de alcohol incrementa el riesgo de mutaciones, incluido el hecho de que el acetaldehído, un metabolito del etanol, se clasifica como un carcinógeno grupo 1. La exposición a humo de tabaco también es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer; alrededor de 20% de los cánceres colorrectales se relacionan con tabaquismo. Además, los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de desarrollar este tipo de cáncer, apoyado por el hecho de que la actividad física disminuye el riesgo de cáncer colorrectal en 55%. De modo similar, las condiciones inflamatorias crónicas también incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de colon. Inclusive, el ciclo circadiano altera la digestión y regula otros procesos bioquímicos, fisiológicos y conductuales que podrían influir sobre el cáncer colorrectal. En conjunto, la carcinogénesis colónica implica numerosos factores etiológicos y por ello, para crear estrategias preventivas eficaces, deben identificarse blancos moleculares antes de la progresión de la enfermedad (Figura 5). Por ejemplo, proteínas diana de regulación descendente de los factores de riesgo señalados, las cuales están moduladas durante la carcinogénesis y podrían tratarse mediante compuestos novedosos, incluidos fitoquímicos (Figura 6) (Derry y col., 2013).

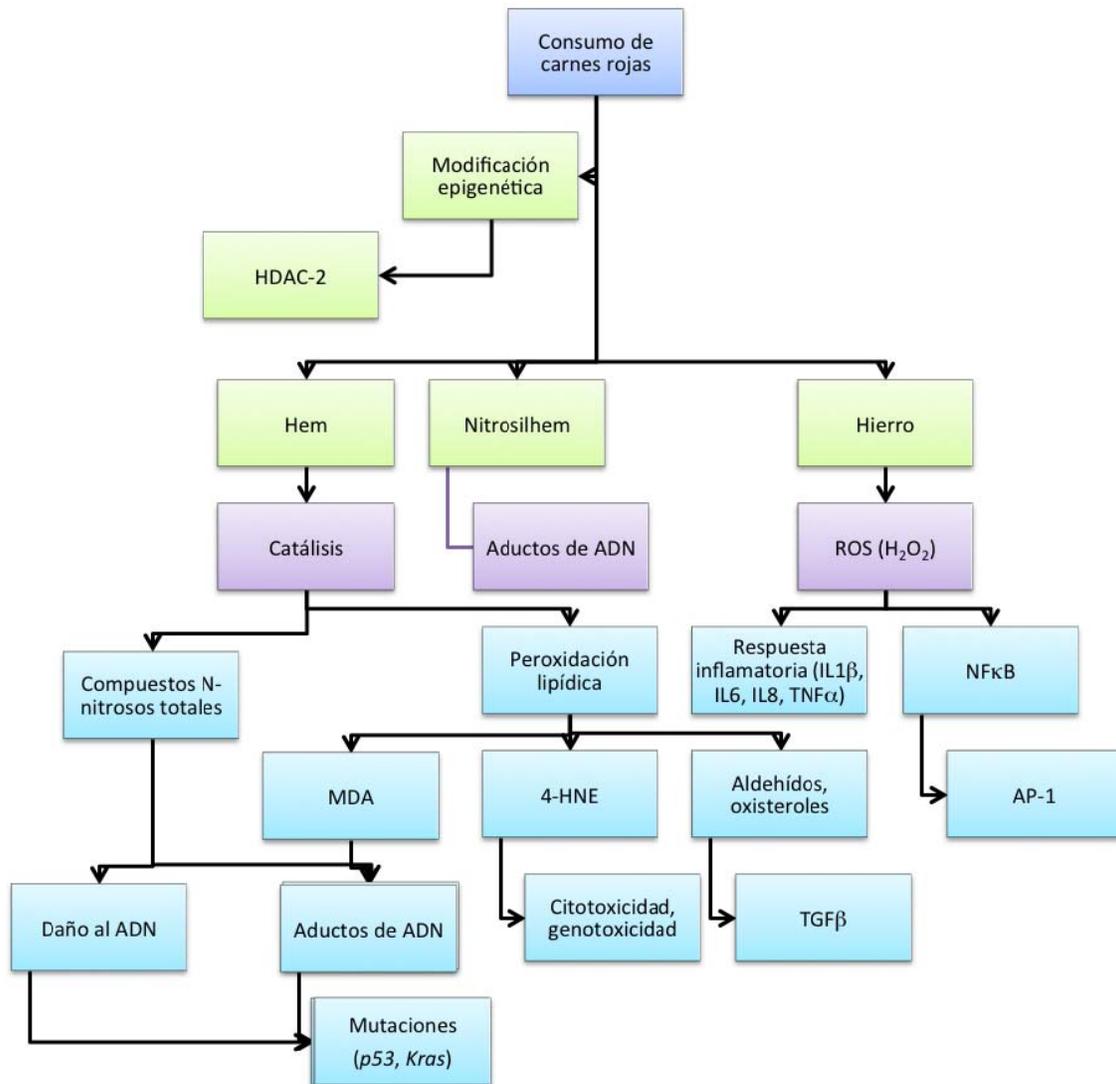


Figura 5. Efecto del consumo de carnes rojas sobre vías de señalización implicadas en la carcinogénesis colónica. El consumo de carne roja ha mostrado inducir cambios epigenéticos en el ADN del huésped. Estos cambios ocurren de modo específico al alterar las cifras de histona desacetilasa-2 (HDAC-2). La carne roja y la carne procesada también contienen hierro, hem y nitrosil hem, los cuales, en concentraciones elevadas, pueden incrementar el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. MDA, malondialdehído; 4-HNE, 4-hidroxinonal; TGF β, factor de crecimiento transformador beta (modificada de Derry col., 2013).

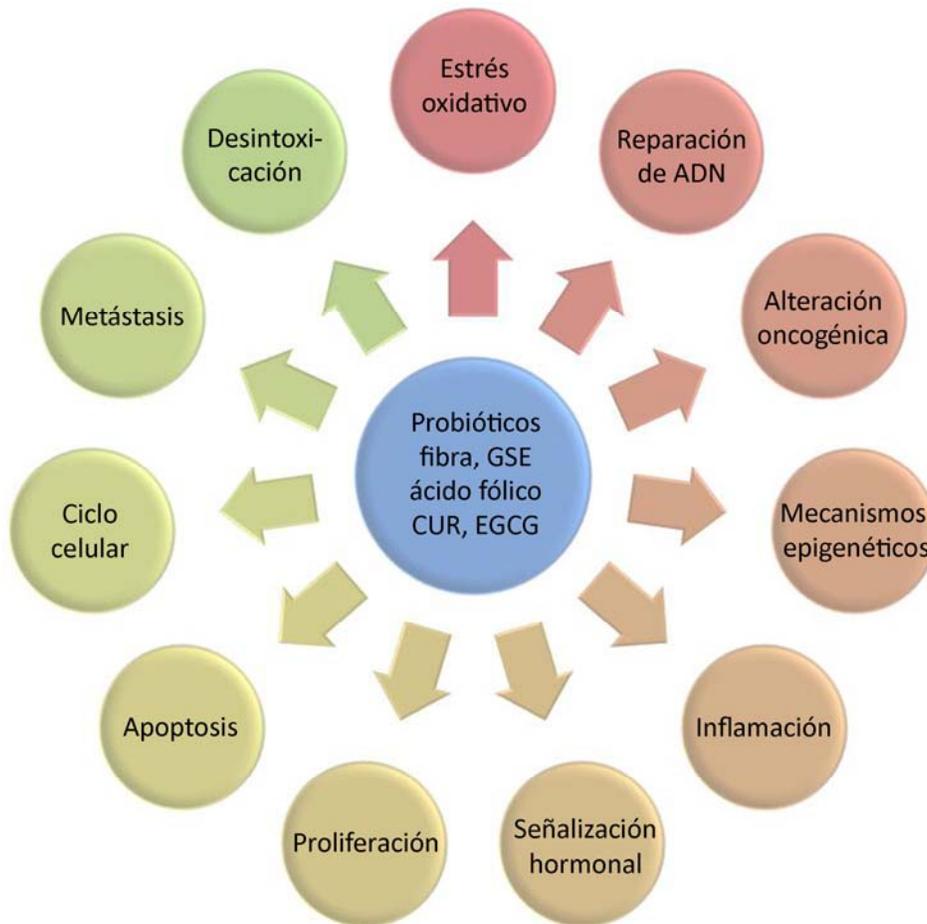


Figura 6. Blancos moleculares de los principales elementos dietéticos contra la carcinogénesis colónica. Numerosas rutas de señalización se modifican debido a la intervención dietética mediante probióticos, fibra, ácido fólico, extracto de semilla de uva (GSE), curcumina (CUR) y epigallocatequina-3-galato (EGCG) (modificada de Derry y col., 2013).

Se ha demostrado que la baja incidencia de cáncer de colon observada en algunos países de América Latina, en comparación con otros, podría atribuirse al consumo de frijol. Al respecto, se ha reportado que ratas con cáncer de colon inducido y alimentadas con frijol pinto, blanco y negro, desarrollaron cuatro veces menos tumores que las ratas alimentadas sin frijol. En un estudio, el consumo de frijol cultivar Pinto Zapata redujo 36% la incidencia, número y volumen de tumores (1 y 0.043 cm³, respectivamente) en comparación con el número (2 a 4) y volumen de tumores (0.055 a 0.95 cm³) en ratas alimentadas con otras variedades (Flor de Mayo Anita, Flor de Junio Marcela y Blanco Tlaxcala). El consumo de grano del cultivar Pinto Zapata disminuyó el número y volumen de tumores y redujo el número de placas que evolucionan a tumores en ratas Sprague-

Dawley (Reynoso-Camacho y col., 2007). Los efectos del consumo de frijol sobre cáncer pueden ser atribuidos a sus diferentes componentes fitoquímicos.

i. Carbohidratos

La fibra dietética presente en el frijol parece ser portadora de propiedades anticarcinogénicas debido a que se encuentra entre las mejores fuentes conocidas de fibra insoluble y contiene más fibra insoluble que la mayoría de los cereales. A diferencia de la avena, el frijol seco no incrementa de manera significativa la concentración fecal de ácidos biliares. Las fibras poco fermentadas son buenos diluyentes *in vivo* y pueden disminuir la concentración de carcinógenos, procarcinógenos y promotores tumorales en el tránsito fecal, con lo que disminuye el acceso de estas sustancias a la mucosa colónica. El almidón resistente también incrementa la masa fecal y disminuye el pH de las heces, factores que, por lo general, se consideran como marcadores de una mucosa colónica saludable (Reynoso-Camacho y col. 2006). Un estudio valoró el efecto quimioprotector de la fracción no digerible de la variedad Bayo Madero de *Phaseolus vulgaris* L. sobre focos aberrantes de criptas intestinales inducidos por azoximetano en ratas. Se encontró que el frijol cocido y la fracción no digerible suprimieron la formación de focos aberrantes en la zona distal y disminuyeron la actividad de β -glucuronidasa en el contenido fecal, cecal y colónico, lo cual indica que proporcionan quimioprotección directa contra la etapa temprana de cáncer de colon inducido por azoximetano en ratas (Vergara-Castañeda y col., 2010). Los cultivares Negro 8025 y Bayo Madero de frijol común contienen sustratos fermentables con fracción no digerible que previene el desarrollo de etapas tempranas y tardías de cáncer de colon mediante la modulación de genes y proteínas implicadas en la apoptosis, proliferación, interrupción del ciclo celular e inflamación. El extracto polisacárido del cultivar cocido de frijol Negro 8025 previno el desarrollo de cáncer de colon en etapa temprana inducido con azoximetano mediante un proceso apoptótico (Cruz-Bravo y col. 2011).

El frijol contiene una cantidad considerable de almidón resistente (almidón que escapa a la digestión y la absorción en el intestino delgado). Una combinación de almidón resistente y fibras fermentables da lugar a concentraciones elevadas de ácidos grasos de cadena corta

(AGCC) en el colon distal (Hangen y Bennink, 2002; Feregrino-Pérez y col., 2008). Se estima que las dietas occidentales (consumidas por día) contienen 8 a 40 g de almidón resistente, cantidad similar a la de los polisacáridos no derivados del almidón ingeridos a diario (8 a 18 g) (Han y col., 2004). Los polisacáridos no derivados del almidón o fibra dietética son sustratos potenciales para la fermentación colónica como compuestos bifidogénicos. Son sustancias alimenticias no digeridas por las enzimas gastrointestinales que benefician al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento o actividad de una cantidad limitada de bacterias colónicas capaces de producir ácidos grasos de cadena corta, principalmente acetato, propionato y butirato; también pueden formarse cantidades pequeñas de AGCC a partir de la proteína no digerible. Los AGCC en el colon son nutrientes importantes para las células colónicas; la concentración de AGCC también puede estimular la absorción de agua y la captación de minerales, lo que da lugar a una recuperación más rápida de la diarrea y a la prevención de ciertas deficiencias de minerales. El butirato, un ácido graso de cuatro carbonos, tiene relevancia fisiológica para el epitelio colónico al reforzar la proliferación de la mucosa normal (Campos-Vega y col., 2009). Se ha observado una correlación inversa entre la proporción molar de butirato en el contenido cecal y el tiempo de tránsito cecal en ratas alimentadas con dietas diversas. También se ha observado que el movimiento del contenido colónico a través del mismo está estimulado por butirato y no por propionato, lo que fomenta el tránsito gastrointestinal, así como la evacuación normal (Han y col., 2004). Existe un interés considerable en incrementar la cantidad de butirato producido en la región distal del colon, donde se desarrolla la mayoría de los tumores colónicos, debido a la actividad putativa anticáncer del butirato. Éste ha demostrado inducir interrupción del crecimiento, apoptosis y diferenciación en varias líneas celulares de cáncer de colon. Además, puede ejercer sus efectos mediante hiperacetilación de histonas, regulación ascendente de p21WAF1 y regulación descendente del receptor del factor de crecimiento epidérmico (Hangen y Bennink, 2002; Feregrino-Pérez y col., 2008).

El propionato metabolizado en el hígado puede suprimir la síntesis de colesterol y reforzar las propiedades antiproliferativas del butirato, mientras el acetato se absorbe, se transfiere mediante la circulación y se metaboliza en los músculos, riñones, corazón y tejido cerebral. Un estudio demostró que el acetato estimula la expresión de Bcl-2 y de la proteína de

antígeno nuclear celular en proliferación (PCNA) e inhibe la expresión de la proteína Bax en un modelo de cultivo celular *in vitro* (Campos-Vega y col., 2009). Un estudio informó el efecto de los productos de la fermentación por la flora intestinal humana de la fracción no digerible de frijoles cocidos sobre la supervivencia y expresión proteica relacionada con la apoptosis, la interrupción del ciclo celular y la proliferación en células de adenocarcinoma colónico humano. Los productos de la fermentación por la flora provocaron la producción de butirato después de 24 h de fermentación de la fracción no digerible al utilizar diversas fuentes de bacterias. Dichos productos inhibieron el crecimiento de células HT-29 y modularon la expresión proteica relacionada con la apoptosis, la interrupción del ciclo celular y la proliferación, así como cambios morfológicos vinculados con la apoptosis. Este hallazgo sugiere que la fermentación de la fracción no digerible del frijol común puede ejercer efectos quimioprotectores sobre el cáncer de colon al modular la expresión proteica en células HT-29 (Campos-Vega y col., 2012).

ii. Compuestos fenólicos

Se ha determinado actividad antioxidante y antimutagénica en diversos extractos ricos en flavonoides (principalmente antocianinas y proantocianidinas) a partir de frijol. Se ha determinado el efecto de compuestos fenólicos de diferentes variedades y cultivares de frijol sobre diferentes tipos de células cancerígenas. Un extracto metanólico de compuestos fenólicos de frijol cocido del cultivar Negro 8025 con capacidad antioxidante de 231 mmol de ácido ascórbico/g de harina, mostró efecto citotóxico sobre células de cáncer de mama ZR-75-1 en función de la concentración (comunicación personal Dra. García-Gasca).

El frijol Jamapa es una variedad negra de *Phaseolus vulgaris* rica en taninos condensados, antocianinas y flavonoles con actividad biológica (Aparicio-Fernández y col., 2008). Un estudio que evaluó la actividad antiproliferativa de compuestos polifenólicos de frijol negro tipo Jamapa mostró un efecto inhibitor sobre células HeLa (células de cáncer de cérvix humano), mientras que las células HaCaT (queratinocitos premalignos humanos) se afectaron en menor grado. Se observó un incremento de la adhesión celular con las mayores concentraciones de extracto crudo metanólico al 100% evaluadas, aspecto interesante a estudiar debido a un posible efecto antiangiogénico de los compuestos polifenólicos de

frijol. El efecto citotóxico del extracto sobre las células HeLa puede no deberse a un solo compuesto polifenólico en el extracto complejo, si no a la suma de los efectos de diversos flavonoides en el frijol, lo que se ha observado mejor al fraccionar el extracto (Aparicio-Fernández y col., 2006). Asimismo, se evaluó la capacidad antirradical (CAR) del extracto metanólico de frijol Jamapa y algunas fracciones ricas en proantocianidina derivadas del mismo, además se evaluó el efecto del extracto sobre algunas proteínas implicadas en la apoptosis de células HeLa. Se observó una correlación estrecha entre la concentración de proantocianidina en el extracto y su capacidad antirradical, lo que sugiere que estos compuestos contribuyen de manera significativa a la actividad antirradicales. El extracto fue un mejor captador de radicales que el hidroxitolueno butilado (CAR 45.6 y 33.9% a 400 μ M, respectivamente). Dos fracciones ricas en proantocianidina después de la separación del extracto (TP4 y TP6) presentaron una mayor CAR que el extracto original. El tratamiento de células HeLa con 35 μ g de extracto/mL/24 h incrementó la expresión de Bax y caspasa-3, proteínas proapoptóticas (6.13 y 1.2 veces para caspasa-3 y Bax, respectivamente). Estos resultados sugieren que el frijol Jamapa negro podría ser una fuente importante de compuestos polifenólicos con uso biológico potencial antioxidante y anticáncer (Aparicio-Fernández y col., 2008).

iii. Inhibidores de proteasas

La proteólisis se ha relacionado con el proceso invasivo de las neoplasias malignas, ya que la destrucción de los vasos sanguíneos y tejidos celulares adyacentes es necesaria para la migración de las células neoplásicas. Se sabe que la proteólisis participa en el proceso completo del desarrollo de cáncer, su progresión y metástasis (Castro-Guillén y col., 2010), debido a que afecta la degradación de la matriz extracelular, ocasiona cambios en la adhesión, migración, invasión y modificación química del ambiente, incluida la producción de factores de crecimiento. Se ha implicado a varias serinproteasas en diversos procesos neoplásicos, entre las cuales destacan catepsinas, quimasa, tripsina y enzimas tipo quimotripsina, elastasa, plasmina, activadores de plasmina, matriptasa y calicreínas de tejido humano. La expresión o actividad de proteinasas y el comportamiento subsecuente de las células cancerosas están regulados por la presencia diferencial de receptores de

adhesión entre células o entre las células y la matriz. Se ha implicado la interferencia con las actividades de proteasas como la gelatinasa A, la cual degrada la integrina $\alpha 5\beta 1$ (García-Gasca y col., 2012). Los inhibidores de proteasas (IP) comprenden un grupo numeroso de proteínas que regulan la actividad hidrolítica de enzimas proteolíticas y tienen papeles fisiológicos importantes en todos los organismos vivos. El equilibrio entre proteasas e IP es necesario para la homeostasis celular, por lo que, si dicho equilibrio se rompe, se induce el desarrollo de procesos patológicos como el cáncer. Los inhibidores de proteasas Bowman-Birk fueron de los primeros IP que mostraron propiedades anticarcinogénicas. El IP Bowman-Birk aislado de la soya es una metaloproteína que contiene magnesio, calcio y zinc que tiene la capacidad para inhibir la actividad de la tripsina y de la quimotripsina; puede suprimir la carcinogénesis tanto en sistemas de transformación *in vitro* como en sistemas de carcinogénesis *in vivo*. El efecto de este IP se ha evaluado con éxito en ratones, ratas, hámsteres y humanos; en varios tejidos, órganos y células y con diferentes tipos de cáncer, incluidas neoplasias malignas pulmonares, esofágicas y pancreáticas (Castro-Guillén y col., 2010). En un estudio donde se purificó un inhibidor de tripsina con masa molecular cercana a 17 kDa de las semillas de *Phaseolus vulgaris* cv. se encontró que dicho inhibidor se parecía a los inhibidores de proteasa Bowman-Birk de leguminosas (BBI) debido a su tamaño molecular y a la secuencia de aminoácidos N-terminales, lo que significa que el inhibidor de tripsina de este frijol es un BBI, el cual exhibe termoestabilidad y estabilidad al pH pronunciadas. Su actividad inhibidora de tripsina se retiene a pH de 0 a 14 y hasta 90° C. Se observó que este inhibidor de tripsina inhibe la proliferación de células MCF7 de cáncer de mama con una concentración inhibitoria media (IC₅₀) de 71.52 μ M. Además, presenta inhibición leve de la proliferación de células de hepatoma HepG2 y células hepáticas embrionarias WRL68 a una concentración mayor de 110 μ M (Chan y col., 2013).

Otro miembro de esta familia de IP que se encuentra en la fracción proteica de las semillas de frijol Tépari (*Phaseolus acutifolius*). En un estudio se evaluó el efecto de una fracción proteica de semillas de frijol Tépari (*Phaseolus acutifolius*) con actividad inhibidora de proteasas sobre células normales y neoplásicas. Esta fracción se obtuvo después de la precipitación con sulfato de amonio y filtración con gel, y su bioactividad se evaluó *in vitro*

sobre fibroblastos 3T3 normales y fibroblastos 3T3/v-mos transformados. La fracción proteica de frijol tépari mostró efecto inhibitor de la invasión celular *in vitro*. Las dosis subletales de la fracción proteica de frijol Tépari también estimularon la adhesión celular de la línea celular 3T3/v-mos (García-Gasca y col., 2002). El efecto del IP de frijol tépari sobre la adhesión y capacidad de invasión celular de fibroblastos transformados podría deberse principalmente a la supresión de la actividad de una proteína con una masa molecular aparente de 83 kDa. Esta actividad podría corresponder a la de la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9), cuya masa molecular es de 84 kDa. La inhibición de MMP-9 podría promover una disminución de la degradación de proteínas de adhesión. Los cambios en la actividad proteolítica podrían ocasionar modificaciones del comportamiento de las células neoplásicas, incluida la pérdida de la capacidad de migración. Para que las células se muevan a través de la matriz extracelular, deben ser capaces de formar nuevas conexiones entre la matriz y las células, y entre células, así como segregar las existentes. Por lo tanto, los IP tienen un papel importante en el control de dichos procesos. Por ejemplo, la maspina, una proteína citosólica relacionada y secretada en la superficie celular que pertenece a la superfamilia de IP de serinproteasas, se ha relacionado con concentraciones incrementadas y sostenidas de contactos de adhesión focal maduros al inactivar complejos uPA/uPAR localizados antes de la activación de uPA (García-Gasca y col., 2012).

iv. Lectinas

Las lectinas de plantas se encuentran presentes principalmente en los cotiledones de semillas y granos, donde representan 2 a 10% de la proteína total. Se ha sugerido que estas proteínas pueden tener diversas funciones en las plantas, como su regulación fisiológica, defensa contra el ataque de microorganismos, proteína de almacenamiento, transporte de carbohidratos, estimulación mitogénica, reconocimiento de las bacterias fijadoras de nitrógeno del género *Rhizobium*, entre otras. Todas las lectinas de leguminosas están compuestas por protómeros de alrededor de 30 kDa que dan origen a las lectinas de cadena única. En algunos casos, los protómeros se segregan en dos polipéptidos más pequeños, es decir, lectinas de cadena doble. Las lectinas de leguminosas contienen cationes divalentes (Mn^{2+} o Ca^{2+}) en sitios de unión específicos para metales, que son esenciales para la

actividad de unión a carbohidratos. Varias pero no todas las lectinas de leguminosas están glicosiladas y poseen una o dos cadenas de glicanos con un elevado contenido de manosa que pueden encontrarse en un solo protómero de lectina. Las diferencias en la glicosilación ocasionan la formación de glicofomas, que pueden considerarse erróneamente como isolectinas. Las lectinas nativas de leguminosas están compuestas por dos o cuatro protómeros unidos por interacciones no covalentes. Las posibles combinaciones implican que las lectinas de leguminosas pueden ocurrir en ocho formas moleculares diferentes (Ferriz-Martínez y col., 2010). Las lectinas de frijol, es decir, proteínas o glicoproteínas que poseen al menos un dominio no catalítico que se une de manera reversible a mono u oligosacáridos, han mostrado tener propiedades biológicas, entre las que destacan sus actividades antitumorales, inmunomoduladoras, antimicóticas, antibacterianas, antiVIH (contra el virus de la inmunodeficiencia humana), mitogénicas y contra algunos insectos (Sharma y col., 2009).

Las lectinas de plantas representan un grupo único de proteínas con actividad biológica potente. Ocurren en alimentos como trigo, maíz, tomate, maní, frijol arriñonado, plátano, chícharo, lenteja, soya, champiñones, arroz y papa. Numerosas lectinas resisten la digestión, sobreviven al tránsito intestinal y se unen a células gastrointestinales o entran intactas a la circulación, con lo que mantienen su actividad biológica completa, incluida la aglutinación específica de linfocitos, eritrocitos, espermatozoides, plaquetas, bacterias y células tumorales, la inducción de mitosis o efectos citotóxicos sobre los linfocitos. Una vez que se consumen, se observan diversas propiedades biológicas a nivel molecular y bioquímico. La unión entre lectinas y moléculas de la superficie celular o su internalización celular implica una variedad de señales importantes para la regulación celular, como la aglutinación o agregación celular; la inducción de la apoptosis o la interrupción del ciclo celular; la regulación descendente de la actividad de la telomerasa y la inhibición de la angiogénesis; el incremento de la sensibilidad a fármacos de ciertas células tumorales. Efectos directos sobre el sistema inmune al alterar la producción de ciertas interleucinas, o al actuar sobre algunas proteínasas; la ingesta de lectinas promueve el secuestro de la reserva corporal de poliaminas, lo cual impide el crecimiento de células cancerosas;

algunas lectinas pueden unirse a ribosomas, con lo que inhiben la síntesis proteica (Ferriz-Martínez y col., 2010).

La superficie externa de las células está recubierta por una capa de carbohidratos, conocida como glicocálix, la cual media numerosas interacciones intercelulares y entre las células y el medio ambiente. Las etapas finales de la programación de la apoptosis implican la expresión de señales en los cuerpos apoptóticos. La señal más importante es la exposición de fosfatidilserina, la cual permite el pronto reconocimiento y eliminación de las células dañadas por los fagocitos. Varios estudios han informado cambios marcados en el patrón de glicosilación de células que presentan apoptosis (Malagolini, 2009). En el cáncer, las nuevas señales generadas desde la superficie celular pueden afectar la expresión génica y por último influir de manera crítica sobre el comportamiento celular. Las células transformadas pierden sus propiedades de adhesión intercelular y se producen nuevas interacciones entre las células y la matriz extracelular. Como consecuencia, varias moléculas de adhesión relacionadas con la superficie celular cambian su función y son la fuente de señales que promueven el crecimiento, movilidad, degradación de la matriz y la metástasis (García-Gasca y col., 2012). Se ha observado glicosilación alterada (detectada por la unión a lectinas después de estimulación mitogénica de células quiescentes), inducción de diferenciación celular, transformación maligna, progresión tumoral y adquisición de fenotipo metastásico. Algunas lectinas son mitogénicas por sí solas y por ello se han utilizado como estimuladores de crecimiento en sistemas de cultivos celulares. Por ello, las propiedades de tinción de las lectinas dentro de tejidos individuales puede tener relevancia para el proceso neoplásico o puede reflejar la naturaleza biológica del tumor. La aglutinina de *Phaseolus vulgaris* (PHA) es una lectina común de la dieta, aislada del frijol arriñonado rojo, que se une a oligosacáridos β 1,6 ramificados y se ha relacionado con mal pronóstico en cánceres de mama y colon en humanos. La lectina isoaglutinina I de *Ulex europaeus* (UEA-I) se combina con el antígeno H que corresponde al grupo sanguíneo O y se une principalmente a células endoteliales. La aglutinina de germen de trigo (WGA) es una lectina presente en la dieta que se une a receptores colónicos. La aglutinina de maní (PNA) incrementa la proliferación de la mucosa colónica, y en secciones de tejido se ha demostrado que se une de manera selectiva a una glicoproteína de mucina producida por

cánceres colónicos, el antígeno T. Se ha propuesto que la expresión creciente del antígeno T y otros antígenos anormales de superficie en tejidos con displasia en aumento retoma la secuencia adenoma a carcinoma. El proceso de tumorigénesis colónica puede afectar la unión a neoglicoproteínas; en general, las modificaciones de glicoconjugación son eventos tempranos en la evolución del fenotipo neoplásico. Inclusive, dado que las lectinas se unen a mucinas, y que los cambios en la producción de mucina dependen de mutaciones específicas que originan cada pólipo, no todas las lesiones producirán la misma mucina anormal. Por lo tanto, es de esperarse que no todas las neoplasias se acoplen a una lectina dada. Casi todos los cánceres colorrectales no producen mucina debido a su naturaleza indiferenciada; en otras palabras, la capacidad de las células epiteliales colónicas para producir mucina es indicativa de que son células diferenciadas. La unión a la lectina UEA-I tiene una relación estrecha con displasia de alto grado y una tasa elevada de proliferación de las células neoplásicas (Lazaris y col., 2000).

Las lectinas dietéticas, como la aglutinina de germen de trigo (WGA), pueden inhibir el crecimiento celular de líneas celulares de cáncer de mama humano y pueden inducir apoptosis después de 30 min de incubación con células tumorales Jurkat-R. Las lectinas de *Solanum tuberosum*, *Triticum vulgare*, *Lycopersicon esculentum* y *Helix pomatia* han demostrado efectos citotóxicos significativos en líneas celulares transformadas de tejidos conjuntivo y corneal. Las lectinas de muérdago I, II y III son altamente tóxicas para varias líneas celulares normales y malignas, al inhibir su proliferación. Se ha informado que la concanavalina A (Con A), la fitohemaglutinina-L (PHA-L) y la aglutinina de germen de trigo inhiben la biosíntesis de ADN en células de cáncer pancreático. Otros informes indican que la aglutinina de *Griffonia simplicifolia* (GSA), Con A, y PHA-L tiene efectos diferenciales en líneas celulares de cáncer colorrectal humano al inhibir su crecimiento. Las lectinas de las plantas también han demostrado su potencial terapéutico en otras enfermedades; por ejemplo, la lectina de *Galanthus nivalis* ha mostrado actividad inhibitoria sobre el virus de la inmunodeficiencia humana tipo I; y las aglutininas de *Maackia amurensis* y *Sambucus nigra* han demostrado reconocer receptores específicos del virus de influenza A (Valadez-Vega y col., 2011). Con frecuencia, las lectinas interactúan mejor con células cancerosas en comparación con células normales debido a su mayor

número de receptores para lectinas en la superficie celular o debido a una distribución alterada de estos receptores en la superficie de las células cancerosas. Como resultado, las lectinas se han utilizado en el diseño de fármacos anticáncer debido a su toxicidad directa o como portadoras de sustancias tóxicas. Un estudio que evaluó la unión entre células y lectinas y la toxicidad de las lectinas en células cancerosas y normales encontró que la línea celular de cáncer de colon humano CCL-220/Colo320DM se une a agarosa derivada de aglutinina de *Phaseolus vulgaris* (PHA-L) y aglutinina de germen de trigo (WGA), mientras que la línea celular de colon humano sin cáncer CRL-1459/CCD-18Co no lo hace. Cuando se evaluó el efecto de estas lectinas sobre la viabilidad celular en cultivo, ambas líneas celulares fueron afectadas, pero a las 6, 48 y 72 horas de incubación, PHA-L fue más tóxica en las líneas celulares cancerosas de modo dependiente de la dosis. A las 48 horas de incubación, WGA fue más tóxica para la línea celular cancerosa (Heinrich, 2005). Una isolectina de WGA es capaz de activar las proteínas de NFκB que, cuando se encuentran reguladas de modo ascendente, están implicadas en casi todas las alteraciones inflamatorias agudas y crónicas, incluidas las afecciones neurodegenerativas, la enfermedad inflamatoria intestinal y algunos padecimientos autoinmunes (Hamid y col., 2009).

Los diversos cultivares de frijol cuentan con lectinas o fitohemaglutininas como una de las principales proteínas de almacenamiento. Dichas lectinas tienen tamaños moleculares semejantes (alrededor de 60 kDa), pero muchas de ellas presentan actividades biológicas diferentes. Por ejemplo, la lectina del cultivar francés de frijol número 1 indujo respuesta mitogénica en esplenocitos murinos, pero no la lectina del cultivar indio del frijol francés. La lectina del cultivar de frijol francés no. 35, pero no del número 1, inhibió el crecimiento de células de cáncer de mama y de células de hepatoma HepG2. Las lectinas de *Phaseolus* que poseen actividad antitumoral mostraron diferentes efectos sobre distintas células tumorales. La lectina del cultivar número 35 presentó actividad antiproliferativa potente en células MCF7 y actividad más débil hacia células HepG2, mientras que la lectina del frijol tigre azul rey tiene actividad antiproliferativa específica sobre las células HepG2. Además, numerosas lectinas de *Phaseolus* tienen actividad antitumoral sobre líneas celulares de cáncer de colon, como células Caco-2, mientras otras inhiben a las células de cáncer cervicouterino y a las células HeLa. Inclusive, la lectina del frijol Tépari podría inhibir la

viabilidad tanto de células de cáncer de colon Sw480 como de cáncer cervicouterino C33-A (Chan y col., 2012).

En un estudio se purificó una lectina dimérica de 64-kDa específica para glucosamina de *Phaseolus vulgaris* cv. marrón. Se observó actividad hemaglutinante preservada por completo entre temperaturas de 20 a 60° C y a pH ambiente de 3 a 12. Sin embargo, se encontró una disminución drástica de esta actividad a temperaturas mayores de 65° C, mientras que se retuvo 50% de su actividad con pH de 0 a 2, y se observó sólo actividad residual con pH de 13 a 14. La actividad hemaglutinante de la lectina se inhibió por glucosamina. La lectina de frijol marrón presentó actividad mitogénica máxima hacia esplenocitos murinos en una concentración de 2.5 mM. La actividad mitogénica se eliminó casi por completo en presencia de 250 mM de glucosamina. La lectina también incrementó la expresión de ARNm de las citocinas IL-2, TNF- α e IFN- γ . Esta lectina presentó actividad antiproliferativa hacia células de cáncer de mama humano MCF7, células de hepatoma HepG2 y de carcinoma nasofaríngeo CNE1 y CNE2, con IC₅₀ de 5.12 mM, 32.85 mM, 3.12 mM y 40.12 mM respectivamente, después de tratamiento durante 24 h. La citometría de flujo con anexina V y la tinción con yoduro de propidio indicaron apoptosis de las células MCF7. La tinción con Hoechst 33342 también indicó la formación de cuerpos apoptóticos en las células MCF7 después de exposición celular a la lectina. Las pruebas con Western blot revelaron que la apoptosis inducida por la lectina tenía relación con el estrés del retículo endoplásmico (algunos de los componentes implicados fueron caspasa 12, IRE-1 α y CHOP) y respuesta proteica (Chan y col., 2012).

El estudio de otra hemaglutinina de 64-kDa de otro cultivar de *Phaseolus vulgaris*, el frijol rojo del noreste, parece ser una banda única de 32-kDa en SDS-PAGE, lo cual indica su naturaleza dimérica. Esta lectina manifestó termoestabilidad y estabilidad al pH, con retención de su actividad completa hasta los 65° C y en pH de 2 a 12. No interactúa con azúcares simples como glucosa, manosa y galactosa. Esta lectina ejerce efectos inmunoestimuladores mediante regulación ascendente de la expresión de citocinas como interferón γ y factor de necrosis tumoral α . También presentó actividad antiproliferativa sobre diversas células tumorales como MCF7, HepG2, CNE1 y CNE2, con actividad más

potente sobre las células MCF7 y CNE1. Esta hemaglutinina indujo externalización de fosfatidilserina, despolarización mitocondrial y condensación del ADN en células MCF7, lo cual indica la iniciación de apoptosis. Sin embargo, en grandes concentraciones, se detectó daño grave de las células MCF7 (Chan y col., 2013).

La fitohemaglutinina (PHA) de *Phaseolus vulgaris* aglutina eritrocitos y leucocitos; es capaz de unirse a oligosacáridos y estimula la mitosis en diferentes estirpes celulares, incluidos los linfocitos. La PHA comprende cinco glicoproteínas tetraméricas (PM= 115 000 ± 4130 Da), isolectinas formadas por dos polipéptidos (L=leucocito y E=eritrocito) en combinaciones L4, L3E1, L2E2, L1E3, E4. Las subunidades tipo E (PM=31,700 ± 600 D), mayores que las L, son responsables de la eritroaglutinación, pero muestran poca actividad mitogénica o ninguna. Las subunidades L (PM=29,900 ± 200 D) confieren propiedades leucoaglutinantes a la proteína nativa y tienen la máxima actividad estimulante de la mitosis. Las potencialidades de la PHA como inmunomodulador se fundamentan en la inducción de la actividad y proliferación linfocitaria *in vitro*, efecto observado *in vivo* sólo con dosis excesivas de PHA eritroaglutinante y nocivas para el sistema circulatorio de pequeños animales de laboratorio. La disponibilidad restringida del mitógeno en forma no aglutinante ha limitado un estudio más exhaustivo en el ser humano. La subestimación de su eficacia ha limitado también su producción industrial en cantidades requeridas para ensayos clínicos. Su posible efecto de modulación mitogénica podría ser de utilidad en la terapéutica del cáncer, infecciones graves y anemia aplásica. La respuesta proliferativa global de los linfocitos fue analizada mediante el conteo absoluto. En todos los grupos se manifestó una tendencia al incremento de este indicador después del suministro de dos PHA (PHA-BETERA [*Phaseolus vulgaris* variedad “Cueto”] y PHA-VC [variedad “Judía roja Santo Domingo”]). Ambas PHA presentaron un efecto anabólico manifestado como incremento de la masa corporal, correlacionado con la dosis aplicada y más evidente para la lectina derivada de la variedad “Judía roja Santo Domingo” de *Phaseolus vulgaris*. Ninguna de las PHA produjo modificaciones en la morfología de las diferentes estirpes celulares del frotis sanguíneo. PHA-BETERA fue más efectiva para producir incremento del número absoluto de linfocitos y su administración *in vivo* estimuló los linfocitos B a producir anticuerpos (Ruiz-Álvarez y col., 2005). Por otro lado, se aisló una lectina

dimérica de 60.8-kDa de *Phaseolus vulgaris* cv. jade. Esta lectina demostró actividad hemaglutinante sobre eritrocitos de conejo, actividad dependiente de cationes divalentes, en especial iones calcio. La lectina fue estable en pH de 4.5 a 9.4 y en temperaturas entre los 30 y los 70°C. No presentó actividad antimicótica contra *Valsa mali*, *Setosphaeria turcica*, *Mycosphaerella arachidicola*, *Fusarium oxysporum* ni *Bipolaris maydis*. La concentración inhibitoria IC₅₀ de la actividad antiproliferativa de la lectina contra células de cáncer de mama humano MCF-7 fue de 174 µM. No demostró actividad inhibidora de la proliferación de hepatocitos embrionarios normales humanos WRL-68. Debido a que esta lectina dependió de iones calcio para su actividad hemaglutinante y posee un extremo N-terminal bloqueado se considera única entre las lectinas de *Phaseolus* (Cheung y col., 2013).

Estudios previos han mostrado que las lectinas interactúan con los carbohidratos presentes en la membrana externa de las células, y esta unión forma un enlace no covalente, el cual provoca modificaciones celulares al afectar el metabolismo y la división celular, entre otros. Un estudio más investigó los efectos de la lectina de frijol Tépari (*Phaseolus acutifolius*) sobre la proliferación, formación de colonias y alteración de la síntesis de ADN de células malignas humanas. La lectina mostró efectos dependientes de la dosis sobre la inhibición de la viabilidad, así como sobre la formación de colonias en dos líneas celulares malignas humanas (C33-A, Sw480); en contraste, la lectina tuvo efectos significativos sobre la síntesis de ADN en las células Sw480 (Valadez-Vega y col., 2011).

Otra lectina dimérica de 60-kDa de *Phaseolus vulgaris* que exhibe toxicidad selectiva contra células de hepatoma humano Hep G2 y carece de toxicidad significativa contra células hepáticas normales WRL 68 es la lectina específica para ácido poligalacturónico (denominada BTKL) proveniente de *P. vulgaris* cv. tigre azul rey. Esta lectina tiene actividad hemaglutinante potente de amplio espectro sobre eritrocitos humanos, de conejo, rata y ratón. Entre diversas células tumorales evaluadas, esta lectina presenta actividad potente contra las células Hep G2, que se relaciona con la inducción de fragmentación de ADN, la producción de cuerpos apoptóticos y condensación de cromatina, el desencadenamiento de apoptosis y necrosis celulares, y con la despolarización de la membrana celular ($\Delta\Psi_m$ bajo). Inclusive, la lectina específica para ácido poligalacturónico podría inducir la expresión de sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y la producción

subsecuente de óxido nítrico en macrófagos de ratón *in vitro*, lo cual podría contribuir a su actividad antitumoral. Además, esta lectina podría propiciar un incremento de la producción de ARNm de citocinas proinflamatorias de modo dependiente de la dosis, incluidos interleucinas 1 β , 2, factor de necrosis tumoral α e interferón γ . La actividad antitumoral y el mecanismo de la lectina específica para ácido poligalacturónico sugieren que tiene valor terapéutico potencial para el cáncer hepático humano (Fang y col., 2011).

Se ha evaluado el efecto de fracciones concentradas de lectina de frijol Tépari (FCL) sobre la sobrevivencia de diferentes tipos de células de cáncer humano y sus efectos tóxicos *in vivo*. La FCL provocó efecto citotóxico diferencial en función de la concentración sobre células de diferentes tipos de cáncer. Las células más sensibles al efecto citotóxico de la FCL fueron las de cáncer de colon CaCo2 y las de cáncer de mama glandular MCF-7. Las células más resistentes al efecto de la FCL fueron las células HeLa de cáncer cervicouterino. Dado que las células CaCo2 fueron las más sensibles, se utilizaron células IEC-18 de epitelio intestinal normal como células normales. La FCL presentó efecto citotóxico sobre las dos líneas celulares en función de la concentración. Se calcularon las CL₅₀ para cada caso, donde se observó que la CL₅₀ obtenida para CaCo2 fue aproximadamente tres veces menor que la obtenida para las células normales. El efecto citotóxico diferencial de la FCL se debe, probablemente, a los cambios del glicocáliz característicos de las células cancerígenas (García-Gasca y col., 2012). Datos no publicados han mostrado que el efecto de la FCL sobre la muerte celular está relacionado con la inducción de apoptosis, ya que se ha determinado mayor actividad de caspasa 3 en células ZR-75-1 de cáncer de mama y HT-29 de cáncer de colon, así como mayor expresión de caspasas 3 y 9 (comunicación personal Dra. García-Gasca).

Algunos estudios han informado que el frijol Tépari es tóxico en su estado crudo, ya que provoca pérdida de peso ponderal significativa, proporción de eficiencia negativa de proteínas, utilización proteica neta negativa, poca digestión de proteínas y la muerte de ratas y ratones al cabo de 10 días (Osman y col., 2003). Entre los efectos adversos presentados por lectinas, se ha observado que dietas que contienen proteína de *Phaseolus vulgaris* afectan el peso de algunos órganos internos, tales como atrofia de timo. Algunas lectinas administradas oralmente, como la de frijol navy crudo, pueden provocar un

incremento de peso del corazón e hígado graso, así como múltiples lesiones histológicas. No obstante, algunos estudios han mostrado que las lectinas también pueden reducir el peso del corazón (López-Sánchez y col., 2010).

En el caso de la toxicidad aguda por lectina de frijol tépari administrada por vía intraperitoneal en ratones, se ha informado aumento del peso del bazo, disminución del peso de timo, hígado y riñones (Reynoso y col., 2003). Sin embargo, la administración oral de diferentes dosis únicas de FCL a ratas mostró toxicidad por lectinas, como somnolencia, piloerección y diarrea durante las primeras 48 horas posteriores a la administración de las dosis más altas probadas (300 y 2000 mg/kg de peso corporal) no obstante, los animales se recuperaron en su totalidad a partir de las 48 h. En este caso se presentaron signos de toxicidad gastrointestinal, pero no se observó falta de crecimiento ni muerte de los animales en estudio, lo que sugiere baja toxicidad de la lectina estudiada con respecto a otras (López-Sánchez y col., 2010).

Debido a que la dosis de FCL 50 mg/kg de peso no presentó efectos tóxicos evidentes en animales sanos, se realizó una prueba en ratas macho en la que se incluyeron marcadores clínicos de toxicidad bajo un esquema de administración vía intragástrica tres veces por semana por un periodo de seis semanas. Se observó una disminución significativa del consumo de alimento en la tercera semana de tratamiento, con una recuperación en las siguientes tres semanas de la administración. El peso corporal no se alteró durante el tratamiento con FCL, aunque se observó disminución al término del mismo ($p < 0.05$). El efecto tóxico de FCL a la dosis de 50 mg/kg no presentó efectos significativos en pruebas de suero para daño hepático y renal, pero se observó disminución en las cifras de albúmina ($p < 0.05$). Algunas lectinas se unen al epitelio intestinal de las ratas e interfieren con la absorción de nutrientes. En conjunto, la disminución de peso al final del tratamiento y la disminución de los niveles de albúmina sugieren efecto antinutricio de la FCL (López-Sánchez y col., 2010). También se ha observado que la administración oral de FCL en dosis de 50 mg/kg inhibe la tumorigénesis temprana en colon de ratas tratadas con dimetilhidracina (datos no publicados, comunicación personal Dra. García-Gasca).

5. Conclusiones

El frijol es un alimento rico en nutrientes, una buena fuente de proteínas, ácido fólico, fibra dietética y carbohidratos complejos; es también una de las mejores fuentes no cárnicas de hierro. Se han encontrado diversos compuestos en varias especies de *Phaseolus* que presentan actividad biológica benéfica en humanos. Entre las actividades biológicas observadas se encuentra la capacidad antioxidante, la disminución de las concentraciones de colesterol y lipoproteínas de baja densidad. Se han observado efectos favorables contra cáncer debido a las propiedades antimutagénicas y antiproliferativas de sus compuestos fenólicos, lectinas e inhibidores de proteasas, así como efectos sobre diabetes y obesidad gracias a su contenido de almidón resistente e inhibidor de α amilasa, entre otros compuestos. Debido a esto, el frijol debe considerarse entre los alimentos con mayor aporte nutrimental a incluirse en todo tipo de dietas/esquemas alimenticios. Por otro lado, podría utilizarse para la elaboración de extractos con múltiples beneficios para la prevención o tratamiento de enfermedades, además de servir como base para la síntesis de fármacos dirigidos al manejo de diversos padecimientos crónico-degenerativos.

VI. BIBLIOGRAFÍA CITADA

- Aguilar-Salinas CA, Assis-Luores-Vale A, Stockins B, Rengifo HM, Dondici Filho J, Afiune Neto A, Rabelo LM, Torres KP, Oliveira JE, Machado CA, Reyes E, Saavedra V, Florenzano F, Hernández MV, Hernandez Jiménez S, Ramírez E, Vazquez C, Salinas S, Hernández I, Medel O, Moreno R, Lugo P, Alvarado R, Mehta R, Gutierrez V, Gómez Pérez FJ. 2004. Ciprofibrate therapy in patients with hypertriglyceridemia and low high density lipoprotein (HDL)-cholesterol: greater reduction of non-HDL cholesterol in subjects with excess body weight (The CIPROAMLAT study). *Cardiovasc Diabetol.* 23;3:8.
- Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gómez Pérez FJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepulveda J. 2001. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res.* 42(8):1298-307.
- American Diabetes Association. 2011. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 34 Suppl 1:S62-9.
- Aparicio-Fernandez X, Garcia-Gasca T, Yousef GG, Lila MA, Gonzalez-Mejia E, Loarca-Pina G. 2006. Chemopreventive Activity of Polyphenolics from Black Jamapa Bean (*Phaseolus vulgaris* L.) on HeLa and HaCaT Cells. *J Agric Food Chem.* 54: 2116-22.
- Aparicio-Fernandez X, Reynoso-Camacho R, Castano-Tostado E, Garcia-Gasca T, Gonzalez de Mejia E, Guzman-Maldonado SH, Elizondo G, Yousef GG, Lila MA, Loarca-Pina G. 2008. Antiradical capacity and induction of apoptosis on HeLa cells by a *Phaseolus vulgaris* extract. *Plant Foods Hum Nutr.* 63(1):35-40.
- Barrett ML, Udani JK. 2011. A proprietary alpha-amylase inhibitor from white bean (*Phaseolus vulgaris*): a review of clinical studies on weight loss and glycemic control. *Nutr J.* 17;10:24.

- Campos-Vega R, Garcia-Gasca T, Guevara-Gonzalez R, Ramos-Gomez M, Oomah BD, Loarca-Pina G. 2012. Human gut flora-fermented nondigestible fraction from cooked bean (*Phaseolus vulgaris* L.) modifies protein expression associated with apoptosis, cell cycle arrest, and proliferation in human adenocarcinoma colon cancer cells. *J Agric Food Chem.* 60(51):12443-50.
- Campos-Vega R, Loarca-Pina G, Oomah BD. 2010. Minor components of pulses and their potential impact on human health. *Food Res Int.* 43(2):461–82.
- Campos-Vega R, Reynoso-Camacho R, Pedraza-Aboytes G, Acosta-Gallegos JA, Guzman-Maldonado SH, Paredes-Lopez O, Oomah BD, Loarca-Piña G. 2009. Chemical composition and in vitro polysaccharide fermentation of different beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *J Food Sci.* 74(7):T59-65.
- Carai MA, Fantini N, Loi B, Colombo G, Riva A, Morazzoni P. 2009. Potential efficacy of preparations derived from *Phaseolus vulgaris* in the control of appetite, energy intake, and carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2:145-53.
- Carvalho LM, Corrêa MM, Pereira EJ, Nutti MR, Carvalho JL, Ribeiro EM, Freitas SC. 2012. Iron and zinc retention in common beans (*Phaseolus vulgaris* L.) after home cooking. *Food Nutr Res.* 56:15618.[e-pub]
- Castro-Guillén JL, Garcia-Gasca T, Blanco-Labra A. 2010. Protease inhibitors as anticancer agents. En: *New Approaches in the Treatment of Cancer.* Mejia-Vazquez C, Navarro S, editores. Nova Science Publishers, Inc. pp. 91-3.
- Celleno L, Tolaini MV, D'Amore A, Perricone NV, Preuss HG. 2007. A Dietary supplement containing standardized *Phaseolus vulgaris* extract influences body composition of overweight men and women. *Int J Med Sci.* 24;4(1):45-52.
- Cruz-Bravo RK, Guevara-Gonzalez Ramos-Gomez RM, Garcia-Gasca T, Campos-Vega R, Oomah BD, Loarca-Pina G. 2011. Fermented nondigestible fraction from common

- bean (*Phaseolus vulgaris* L.) cultivar Negro 8025 modulates HT-29 cell behavior. *J Food Sci.* 76(2):T41-7.
- Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CPE. 1987. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut.* 28:1221-7.
- Chan YS, Wong JH, Fang EF, Pan W, Ng TB. 2012. Isolation of a glucosamine binding leguminous lectin with mitogenic activity towards splenocytes and anti-proliferative activity towards tumor cells. *PLoS One.* 7(6):e38961.
- Chan YS, Wong JH, Fang EF, Pan W, Ng TB. 2013a. A hemagglutinin from northeast red beans with immunomodulatory activity and anti-proliferative and apoptosis-inducing activities toward tumor cells. *Protein Pept Lett.* 20(10):1159-69.
- Chan YS, Zhang Y, Ng TB. 2013b. Brown Kidney Bean Bowman-Birk Trypsin Inhibitor is Heat and pH Stable and Exhibits Anti-proliferative Activity. *Appl Biochem Biotechnol.* 169(4):1306-14.
- Cheung RC, Leung HH, Pan WL, Ng TB. 2013. A calcium ion-dependent dimeric bean lectin with antiproliferative activity toward human breast cancer MCF-7 cells. *Protein J.* 32(3):208-15.
- Delgado-Salinas A. 2012. El frijol. Un regalo de México al mundo. México, Fundación Herdez. www.fundacionherdez.com.mx
- Derry MM, Raina K, Agarwal C, Agarwal R. 2013. Identifying molecular targets of lifestyle modifications in colon cancer prevention. *Front Oncol.* 3:119.
- Dong M, He X, Liu RH. 2007. Phytochemicals of black bean seed coats: isolation, structure elucidation, and their antiproliferative and antioxidative activities. *J Agric Food Chem.* 25;55(15):6044-51.

- Fang EF, Pan WL, Wong JH, Chan YS, Ye XJ, Ng TB. 2011. A new *Phaseolus vulgaris* lectin induces selective toxicity on human liver carcinoma Hep G2 cells. *Arch Toxicol.* 85(12):1551-63.B
- Fang M, Lee SY, Park SM, Choi KC, Lee YJ, Cho HK, Cho SW, Whang WK, Lee JC. 2011. Anti-inflammatory potential of *Phaseolus calcaratus* Roxburgh, a oriental medicine, on LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *J Pharm Pharmacol.* 63(1):120-8.
- Feregrino-Perez AA, Berumen LC, Garcia-Alcocer G, Guevara-Gonzalez RG, Ramos-Gomez M, Reynoso-Camacho R, Acosta-Gallegos JA, Loarca-Pina G. 2008. Composition and chemopreventive effect of polysaccharides from common beans (*Phaseolus vulgaris* L.) on azoxymethane-induced colon cancer. *J Agric Food Chem.* 56(18):8737-44.
- Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, Wolever TM, Comelli EM. 2014. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr Diabetes.* 4:e121.
- Ferriz-Martinez RA, Torres-Arteaga IC, Blanco-Labra A, Garcia-Casca T. 2010. The role of plant lectins in cancer treatment. En: *New Approaches in the Treatment of Cancer.* Mejia-Vazquez C, Navarro S, editores. Nova Science Publishers, Inc. pp. 72-4.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. Bean production in Mexico. 2001-2011 period. [Producción de frijol en México durante el periodo 2001-2011]. Acceso en mayo de 2013 en http://faostat3.fao.org/home/index_es.html?locale=es#VISUALIZE
- Garcia-Gasca T, Garcia-Cruz M, Hernandez-Rivera E, Lopez-Martinez FJ, Castaneda-Cuevas AL, Yllescas-Gasca L, Rodriguez-Mendez AJ, Mendiola-Olaya E, Castro-Guillen JL, Blanco-Labra A. 2012. Effects of Tepary Bean (*Phaseolus acutifolius*)

- Protease Inhibitor and Semipure Lectin Fractions on Cancer Cells. *Nutrition and Cancer*. 64(8):1269–78.
- Garcia-Gasca T, Salazar Olivo LA, Mendiola-Olaya E, Blanco-Labra A. 2002. The effects of a protease inhibitor fraction from tepary bean (*Phaseolus acutifolius*) on in vitro cell proliferation and cell adhesion of transformed cells. *Toxicology In Vitro*: 16:229-233.
- Granito M, Guinand J, Pérez D. 2006. Composición química y nutricional de variedades *Phaseolus vulgaris* cultivadas en Venezuela. *Agron Trop*. 56(4):513-22.
- Grimble G. 1989. Fibre, fermentation, flora, and flatus. *Gut*. 30:6-13.
- Hamama AA y Bhardwaj HL. 2002. Tepary Bean: A Short Duration Summer Crop in Virginia. En *Trends in new crops and new uses*. J. Janick y A. Whipke, editores. ASHS Press, Alexandria, VA. pp. 430.
- Hamid R y Masood A. 2009. Dietary Lectins as Disease Causing Toxicants. *Pakistan J Nutr* 8(3):293-303.
- Han KH, Sekikawa M, Shimada K, Sasaki K, Ohba K, Fukushima M. 2004. Resistant starch fraction prepared from kintoki bean affects gene expression of genes associated with cholesterol metabolism in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 229(8):787-92.
- Hanahan D, Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 144(5):646-74.
- Hangen L, Bennink MR. 2002. Consumption of black beans and navy beans (*Phaseolus vulgaris*) reduced azoxymethane-induced colon cancer in rats. *Nutr Cancer*. 44(1):60-5.
- Heinrich EL, Welty LA, Banner LR, Oppenheimer SB. 2005. Direct targeting of cancer cells: a multiparameter approach. *Acta Histochem*. 107(5):335-44.

- Hernández-Saavedra D, Mendoza-Sánchez M, Hernández-Montiel HL, Guzmán-Maldonado HS, Loarca-Piña GF, Salgado LM, Reynoso-Camacho R. 2013. Cooked Common Beans (*Phaseolus vulgaris*) Protect Against β -cell Damage in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Plant Foods Hum Nutr.*68(2):207-12.
- Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, Shepherd MD, Seibel JA. 2012. AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract.* 18 Suppl 1:1-78.
- Jeon S, Han S, Lee J, Hong T, Yim DS. 2012. The safety and pharmacokinetics of cyanidin-3-glucoside after 2-week administration of black bean seed coat extract in healthy subjects. *Korean J Physiol Pharmacol.* 16(4):249-53.
- Jones AL. 2011. Capítulo 4: Phaseolus Bean. Post-harvest operation. Centro Internacional de Agricultura Tropical. Acceso 12 de octubre de 2011. http://cd3wd.com/cd3wd_40/inpho/compend/text/EN/CH04.HTM
- Kannel WB, Vasan RS. 2009. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol.* 24(4):345-50.
- Kigel J. 1999. Culinary and nutritional quality of *Phaseolus vulgaris* seeds as affected by environmental factors. *Biotechnol Agron Soc Environ.* 3(4), 205–9.
- Lazaris AC, Chatzigianni EB, Paraskevakou H, Tseleni-Balafouta S, Davaris PS. 2000. Lectin histochemistry as a predictor of dysplasia grade in colorectal adenomas. *Pathol Oncol Res.* 6(4):265-71.
- Lopez-Sanchez C, Lopez-Martinez FJ, Castaneda-Cuevas AL, Yllescas-Gasca L, Ferriz-Martinez RA, Torres-Arteaga IC, Garcia-Gasca T, Gallegos-Corona MA, Rodriguez-Mendez AJ, Mendiola-Olaya E, Blanco-Labra A. 2010. Evaluation of the toxicity in vitro and in vivo of lectins of tepary bean.[Evaluación de la toxicidad in

vitro e in vivo de lectinas de frijol tépari.] CIENCIA@UAQ. 3(1):3-13.

Malagolini N, Chiricolo M, Marini M, Dall'Olio F. 2009. Exposure of alpha2,6-sialylated lactosaminic chains marks apoptotic and necrotic death in different cell types. *Glycobiology*. 19(2):172-81.

Marzolo MP, Amigo L, Nervi F. 1993. Hepatic production of very low density lipoprotein, catabolism of low density lipoprotein, biliary lipid secretion, and bile salt synthesis in rats fed a bean (*Phaseolus vulgaris*) diet. *J Lipid Res*. 34(5):807-14.

Masharani U, Goldfine ID, Youngren JF. 2009. Influence of gender on the relationship between insulin sensitivity, adiposity, and plasma lipids in lean nondiabetic subjects. *Metabolism*. 58(11):1602-8.

Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S. 2011. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 123(20):2292-333.

Muhamba-Tryphone G, Nchimbi-Msolla S. 2010. Diversity of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) genotypes in iron and zinc contents under screenhouse conditions. *Afr J Agric Res*. 5(8):738-47.

Murtaugh MA, Sweeney C, Giuliano AR, Herrick JS, Hines L, Byers T, Baumgartner KB, Slattery ML. 2008. Diet patterns and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women: the Four-Corners Breast Cancer Study. *Am J Clin Nutr*. 87(4):978-84.

National Center for Biotechnology Information: Taxonomy Browser, en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>. Acceso en enero de 2013.

NCEP. National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 2002. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert

- Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 106(25):3143-421.
- Nilsson A, Johansson E, Ekström L, Björck I. 2013. Effects of a brown beans evening meal on metabolic risk markers and appetite regulating hormones at a subsequent standardized breakfast: a randomized cross-over study. *PLoS One*. 8(4):e59985.
- Obiro WC, Zhang T, Jiang B. 2008. The nutraceutical role of the *Phaseolus vulgaris* alpha-amylase inhibitor. *Br J Nutr*. 100(1):1-12.
- Oomah BD, Corbe A, Balasubramanian P. 2010. Antioxidant and anti-inflammatory activities of bean (*Phaseolus vulgaris* L.) hulls. *J Agric Food Chem*. 58(14):8225-30.
- Osman MA, Reid PH, Weber CW. 2003. The Effect of Feeding Tepary Bean (*Phaseolus acutifolius*) Proteinase Inhibitors on the Growth and Pancreas of Young Mice. *Pakistan J Nutr*. 2(3):111-5.
- Paredes M, Becerra V, Tay J. 2009. Inorganic nutritional composition of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) genotypes race Chile. *Chilean J Agric Res*. 69(4):486-95.
- Preuss HG. 2009. Bean amylase inhibitor and other carbohydrate absorption blockers: effects on diabetes and general health. *J Am Coll Nutr*. 28(3):266-76.
- Reyes-Rivas E. 2008. Historia, naturaleza y cualidades alimentarias del frijol. *Investigación Científica*. 4(3):1-21.
- Reynoso Camacho R, Gonzalez de Mejia E, Loarca Pina G. 2003. Purification and acute toxicity of a lectin extracted from tepary bean (*Phaseolus acutifolius*). *Food Chem. Toxicol*. 41(1):21-27.
- Reynoso-Camacho R, Ramos-Gomez M, Loarca-Pina G. 2006. Bioactive components in common beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *Adv Agric Food Biotechnol*. 217- 36.

- Reynoso-Camacho R, Rios-Ugalde MC, Torres-Pacheco I, Acosta-Gallegos JA, Palomino-Salinas AC, Ramos-Gomez M, Gonzalez-Jasso E, Guzman-Maldonado SH. 2007. Common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) consumptions and its effects on colon cancer in Sprague-Dawley rats. *Agric Tec Mex.* 33(1):43-52.
- Ruiz-Alvarez V, Boffill-Cardenas MA, Gonzalez-Gonzalez OL, Masjuan del Pino M, Blanco-Machado F. 2005. Efecto inmunomodulador de la fitohemaglutinina de *Phaseolus vulgaris*. *Rev Cubana Invest Biomed.* 24(1):5-13.
- Schneider AV. 2002. Overview of the market and consumption of pulses in Europe. *Br J Nutr.* 88 Suppl 3:S243-50.
- Seyfried TN, Flores RE, Poff AM, D'Agostino DP. 2014. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis.* 35(3):515-27.
- Sharma A, Ng TB, Wong JH, Lin P. 2009. Purification and characterization of a lectin from *Phaseolus vulgaris* cv. (Anasazi beans). *J Biomed Biotechnol.* 929568.[e-pub]
- SIAP/SAGARPA, 2013. Resumen nacional de la producción agrícola. Avance de siembras y cosechas. Año Agrícola. Riego+Temporal: Frijol. Acceso mayo de 2013 en:http://www.siap.gob.mx/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=201
- SIAP/SAGARPA. 2010. Indicadores básicos del sector agroalimentario y pesquero. Situación nacional. Febrero, 2010. http://www.campomexicano.gob.mx/portal_siap/Integracion/EstadisticaDerivada/InformaciondeMercados/Mercados/modelos/Indicadoresbasicos2009.pdf
- Sotelo AA, Gonzales MT, Gonzales E, Velasco E, Fieria A. 1983. Ultrastructural change of epithelial intestinal cells induced by ingestion of raw *Phaseolus acutifolius*. *Nutr. Rep. Int.* 27:329-337.

- Thomas M, Leelamma S, Kurup PA. 1983. Effect of blackgram fiber (*Phaseolus mungo*) on hepatic hydroxymethylglutaryl-CoA reductase activity, cholesterol synthesis and cholesterol degradation in rats. *J Nutr.* 113(6):1104-8.
- Thompson MD, Mensack MM, Jiang W, Zhu Z, Lewis MR, McGinley JN, Brick MA, Thompson HJ. 2012a. Cell signaling pathways associated with a reduction in mammary cancer burden by dietary common bean (*Phaseolus vulgaris* L.). *Carcinogenesis.* 33(1):226-32.
- Thompson SV, Winham DM, Hutchins AM. 2012b. Bean and rice meals reduce postprandial glycemic response in adults with type 2 diabetes: a cross-over study. *Nutr J.* 11:23.
- Tiwari BK, Gowen A, McKenna B, editors. 2011. *Pulse Foods: Processing, Quality and Nutraceutical Applications.* En: *Food, Science and Technology, International Series.* EU: Academic Press, Elsevier; pp 131, 138, 139, 386.
- Udani JK, Singh BB, Barrett ML, Preuss HG. 2009. Lowering the glycemic index of white bread using a white bean extract. *Nutr J.* 8:52.
- USDA, 2013. Agricultural Research Service. National Agricultural Library. Acceso 2013: <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/list>
- Valadez-Vega C, Alvarez-Manilla G, Riveron-Negrete L, Garcia-Carranca A, Morales-Gonzalez JA, Zuniga-Perez C, Madrigal-Santillan E, Esquivel-Soto J, Esquivel-Chirino C, Villagomez-Ibarra R, Bautista M, Morales-Gonzalez A. 2011. Detection of cytotoxic activity of lectin on human colon adenocarcinoma (Sw480) and epithelial cervical carcinoma (C33-A). *Molecules.* 16(3):2107-18.
- Valle-Vega P, Lucas-Florentino B. 2000. *Toxicologia de alimentos.* Instituto Nacional de Salud Publica. Centro Nacional de Salud Ambiental. Mexico:65.
- Venkateswaran SMP, Pari L. 2002. Antioxidant effect of *Phaseolus vulgaris* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asia Pacific J Clin Nutr.* 11(3):206–9.

- Vergara-Castaneda HA, Guevara-Gonzalez RG, Ramos-Gomez M, Reynoso-Camacho R, Guzman-Maldonado H, Feregrino-Perez AA, Oomah BD, Loarca-Pina G. 2010. Non-digestible fraction of cooked bean (*Phaseolus vulgaris* L.) cultivar Bayo Madero suppresses colonic aberrant crypt foci in azoxymethane-induced rats. *Food Funct.* 1(3):294-300.
- Verma M. 2013. Cancer control and prevention: nutrition and epigenetics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 16(4):376-84.
- World Health Organization - Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles, 2014. Acceso 2014: http://www.who.int/nmh/countries/mex_en.pdf?ua=1
- Yu T, Ahn HM, Shen T, Yoon K, Jang HJ, Lee YJ, Yang HM, Kim JH, Kim C, Han MH, Cha SH, Kim TW, Kim SY, Lee J, Cho JY. 2011. Anti-inflammatory activity of ethanol extract derived from *Phaseolus angularis* beans. *J Ethnopharmacol.* 137(3):1197-206.