



Universidad  
de Alcalá

# **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

## **GRADO EN FARMACIA**

La capsaicina como agente terapéutico  
contra la obesidad y la diabetes

Autor: Marta Pardo Lasala

Tutor: Inés Díaz-Laviada

Curso 2015/2016



## AUTORIZACIÓN E INFORME PARA LA DEFENSA PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

(Segunda Página de Memoria del Trabajo Fin de Grado)

D/D<sup>a</sup> Inés Díaz-Laviada Marturet  
Profesor del Departamento de Biología de Sistemas  
como tutor del Trabajo de Fin de Grado en Farmacia de  
D/D<sup>a</sup> Marta Pardo Lasala

Titulado: La capsaicina como agente terapeutico contra la obesidad y la  
diabetes

INFORMA: Que ha sido realizado y redactado por el/la mencionado/a alumno/a  
bajo mi dirección y con esta fecha autorizo a su presentación y defensa pública

Alcalá de Henares 21 de Junio de 2016

Fdo.: Inés Díaz-Laviada Marturet

# INDICE

1. Resumen/Abstract	1
2. Palabras clave	2
3. Introducción/Abstract	2
➤ Relación entre la obesidad y la diabetes	3
➤ Obesidad e inflamación	4
➤ Importancia del sistema vanilloide	4
○ TRPV1	5
○ Capsaicina	6
4. Objetivos	7
5. Métodos	7
6. Resultados	8
➤ Tejido adiposo	8
○ Adipogénesis	8
○ Inflamación del tejido adiposo	10
○ Termogénesis en el tejido marrón y <i>brite</i>	13
➤ Páncreas y secreción de insulina	16
7. Discusión	17
8. Conclusión	19
9. Bibliografía	19

## **1. Resumen**

La obesidad es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. Su incidencia y prevalencia está aumentando rápidamente, y además constituye un gran riesgo para la salud, ya que se asocia con varias comorbilidades entre las que se encuentra la diabetes mellitus tipo II.

Existe un gran número de alternativas terapéuticas para reducir los síntomas y complicaciones derivado de la diabetes, aunque en muchos casos siguen siendo insuficientes, lo que justifica la búsqueda de nuevas alternativas.

Una posible opción de origen natural se encuentra en la capsaicina que es la responsable de la sensación de ardor o pungencia de los pimientos picantes. Esta molécula tiene acción vanilloide siendo agonista del receptor TRPV1.

En este trabajo se ha realizado una revisión de los numerosos estudios que se están realizando sobre el sistema vanilloide, en concreto, aquellos en los que se relaciona este sistema con los posibles beneficios aportados en la obesidad y la diabetes. Los resultados sugieren que la capsaicina y su acción sobre TRPV1 a través de diferentes mecanismos moleculares, pueden mejorar estas dos patologías, por lo que se convierten en objetivos terapéuticos potenciales.

## **Abstract**

Obesity is one of the most severe public health problem of the 21st century. The incidence and prevalence of obesity is rapidly increasing. Furthermore, it represents a great risk for human health, because of its association with several comorbidities, among the diabetes mellitus type II.

There are a great number of therapeutic alternatives to reduce the symptoms and complications derived from diabetes. However, in many cases, these alternatives are insufficient. The search for further alternatives is therefore justified.

A possible option from a natural origin could be capsaicin. This chemical component is responsible for the burning feeling or pungency from spicy peppers. This molecule has a vanilloid action, being agonist of the receptor TRPV1.

In this study an review of the many research on the vanilloid system has been done, particularly an inspection of those studies that relate this system with possible benefits for obesity and diabetes. The results suggest that capsaicin and its action over TRPV1 through different molecular mechanisms can be potential targets for the improvement of these two pathologies.

**2. Palabras clave:** Capsaicina, obesidad, TRPV1, resistencia a insulina, diabetes mellitus.

### **3. Introducción**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la obesidad como la epidemia del siglo XXI por las dimensiones adquiridas a lo largo de sus últimas décadas, ya que su prevalencia ha aumentado en más del doble desde 1980.

Hablamos de obesidad cuando en la composición corporal de una persona el componente graso excede en un 20% los estándares de referencia. En la población adulta la obesidad se tipifica como la persona cuyo índice de masa corporal (IMC) supera el valor de 30 (1).

El último estudio de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos) llamado *Fit not fat* (2) indica que España supera la media europea en índice de obesidad, ya que una de cada seis personas es obesa. La tasa de obesidad infantil se sitúa entre las más altas de los países de la Unión Europea.

La obesidad es una preocupación primaria de la salud debido a la relación que existe entre esta alteración y diversas enfermedades cardiovasculares así como comorbilidades asociadas, entre ellas la diabetes.

## ➤ **Relación entre la obesidad y la diabetes**

El tejido adiposo blanco es un órgano metabólicamente activo y secretor de distintas moléculas que tienen una acción endocrina, paracrina y autocrina conocidas como adipoquinas. Algunas de estas adipoquinas secretadas por los adipocitos están implicadas en la regulación del peso corporal:

- La leptina es una hormona secretada principalmente por los adipocitos. Tiene papel importante en la regulación del apetito y en el gasto energético. La mayoría de pacientes obesos presentan concentraciones elevadas de leptina y esta concentración se ve aumentada en relación al grado de adiposidad. Esta hiperleptinemia ha sido involucrada en la insulinoresistencia del obeso a través de alteraciones en la fosforilación del receptor de insulina (3).

- La adiponectina estimula la oxidación de los ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina. Se ha observado hipoadiponectinemia en pacientes con obesidad y en pacientes con diabetes mellitus. El nivel de adiponectina plasmática está regulado negativamente por un aumento de adiposidad (3)(4).

- Los niveles circulantes de resistina se incrementan durante la obesidad, su bloqueo mejora la homeostasis de glucosa y su administración ejerce un efecto negativo sobre los tejidos diana de la insulina. Se ha visto que modula la vía de señalización de la insulina, lo que lleva al desarrollo de resistencia.

En roedores parece clara su implicación en esto, pero no tanto en humanos ya que los trabajos publicados son contradictorios (3)(4).

- Los niveles de TNF- $\alpha$  en el adipocito están correlacionados positivamente con el tamaño de los depósitos lipídicos. TNF- $\alpha$  activa la lipólisis e inhibe los niveles de LPL y GLUT-4 como un mecanismo que trata de reducir el tamaño excesivo de los depósitos grasos. También disminuye la señalización intracelular del receptor de insulina, generando un estado de resistencia a la insulina (3).

### ➤ **Obesidad e inflamación.**

En las dos últimas décadas se han llevado a cabo numerosas investigaciones que han revelado que la obesidad es una enfermedad proinflamatoria. Una de las consecuencias de este estado de inflamación es el desarrollo de resistencia a la insulina (5).

Este estado de inflamación se debe a que el aumento de peso producido en la obesidad genera un exceso de grasa, generalmente visceral, que pone en marcha vías de señalización que activan la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias.

Tanto los adipocitos como los macrófagos y linfocitos infiltrados y células endoteliales contribuyen a la situación crónica inflamatoria de bajo grado presente en la obesidad. El aumento de adiposidad también activa la respuesta inflamatoria en el hepatocito. Los mediadores proinflamatorios como angiotensinógeno y el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) producidos por el tejido adiposo blanco y el hígado, están asociados a las células inmunes y generan una inflamación sistémica que produce resistencia a la insulina en tejidos periféricos (3).

Como se ha señalado, una de las principales consecuencias de la obesidad es la diabetes. A pesar del gran número de alternativas terapéuticas para reducir los síntomas y complicaciones derivadas de esta, éstas siguen siendo aún insuficientes, lo que justifica la búsqueda de nuevas alternativas.

### ➤ **Importancia del sistema vainilloide**

En los últimos años se ha asociado el sistema vainilloide compuesto por el receptor de potencial transitorio vainilloide 1 (TRPV1) y su agonista exógeno la capsaicina, con la obesidad y la diabetes, y su mejora.

## TRPV1

El receptor de potencial transitorio vainilloide 1 es un receptor de membrana que cuando se activa actúa como canal de cationes no específico, que permite la afluencia de cationes.

Pertenece a la familia de receptores activados por potencial transitorio (TRP), de la cual es el más estudiado.

Sus activadores endógenos incluyen el calor, pH bajo y ciertos metabolitos de lípidos, mientras que el activador exógeno más conocido es la capsaicina.

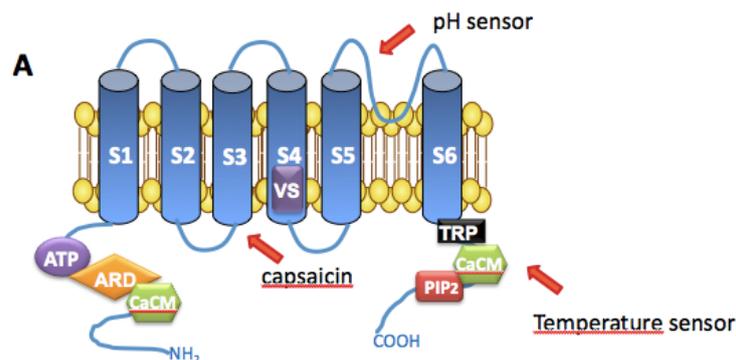


Figura 1. Dominios transmembrana de TRPV1. Tomado de (6).

TRPV1 se expresa en muchas neuronas sensoriales nociceptivas y su activación provoca sensación de dolor. Sin embargo, la entrada masiva de calcio en la neurona por una exposición de capsaicina de concentración suficiente desencadena una regulación a la baja de TRPV1, produciendo desensibilización. Por lo tanto estas neuronas se vuelven menos sensibles a los agonistas endógenos para TRPV1, resultando en analgesia.

Además de expresarse en neuronas sensoriales nociceptivas, también lo hace en células endoteliales vasculares, hepatocitos, adipocitos, células del músculo liso, fibroblastos, varios epitelios, células T y células cebadas, modulando la función de estas células al aumentar los niveles de calcio intracelular. No hay evidencias de que el fenómeno de desensibilización que produce en neuronas sensoriales afecte a estos tejidos (7).

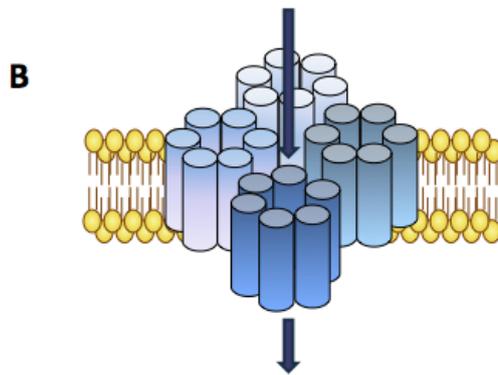


Figura 2. Las subunidades de TRPV1 se disponen formando un tetrámero.

Tomado de (6).

Su estructura fue descubierta en 1997 cuando se clonó. El canal es un tetrámero en el que cada subunidad consta de seis dominios transmembrana (figura 1). Entre el quinto y el sexto dominio tiene un corto tramo hidrofóbico formador del poro. Existen canales TRPV1 funcionales formados como complejos homoméricos o heteroméricos (figura 2) que se ensamblan para formar poros funcionales permeables a cationes (8).

Existen buenas evidencias sobre el sitio de unión de la capsaicina, que es intracelular (en ensayos en los que se añadió extracelularmente a membranas impermeables TRPV1 seguía inactivo, pero no así cuando se añadió intracelularmente).

### Capsaicina

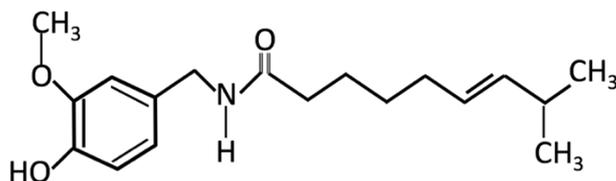


Figura 3. Fórmula estructural de la capsaicina. Tomado de (9).

La capsaicina es el compuesto activo de los pimientos picantes (especies del género *Capsicum*). Su estructura química es 8-metil-N-vanillil-6-nonenamida (figura 3), presentando un anillo de benceno y una cola hidrófoba larga de carbonos con un grupo amida polar.

Es un miembro de la familia vanilloide y es agonista del receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1).

En la cavidad oral se difunde a través del epitelio lingual y se une selectivamente a TRPV1, provocando sensación de calor y picor con bajas concentraciones, y de dolor ardiente con más altas. Es absorbida en el estómago y en la parte superior del intestino delgado. La activación de receptores TRPV1 en intestino lleva a un aumento de la activación simpática del SNS. Una vez liberada a la circulación, se transporta unida a albúmina (10). Se metaboliza por diferentes enzimas del citocromo P450 en hígado.

Su uso clínico, aprobado en forma de cremas y parches ha mostrado beneficios como analgésico en la neuralgia postherpética, polineuropatías dolorosas (relacionada con el VIH, la diabetes, setectomías y síndromes neuropáticos quirúrgicos) (11).

Dado que concentraciones nanomolares de capsaicina pueden activar el receptor TRPV1 ( $CE_{50} = 99 \text{ nM}$ ) y que la capsaicina es absorbida de manera eficiente, un nivel suficientemente alto por vía oral podría inducir la activación sistémica de TRPV1 (7).

#### **4. Objetivo**

El objetivo principal de este trabajo es revisar la información bibliográfica y los estudios realizados sobre la capsaicina y su posible acción beneficiosa sobre la obesidad y la diabetes.

#### **5. Métodos**

Se ha realizado una búsqueda de la bibliografía publicada sobre la capsaicina y sus efectos sobre la obesidad y/o la diabetes, en la base de datos PubMed.

Las principales palabras clave utilizadas para la búsqueda han sido: “capsaicin”, “capsaicin AND obesity”, “insulin AND mechanism”, “capsaicin AND thermogenesis”, “TRPV1”.

Los artículos clínicamente más relevantes han sido seleccionados para la revisión y se han tenido en cuenta aquellos publicados entre el año 2006 y el año actual.

## 6. Resultados

Como se ha visto anteriormente TRPV1 se expresa en diferentes tipos de células, en las que se encuentra modulando su función.

Debido a esta distribución el sistema vanilloide está implicado en diferentes procesos celulares a través de diferentes mecanismos moleculares, los cuales, se van a describir por separado según el tejido, señalando el efecto del sistema vanilloide frente a la obesidad y la diabetes.

### TEJIDO ADIPOSO

#### ➤ **Adipogénesis**

##### Mecanismo molecular implicado

La diferenciación de los preadipocitos a adipocitos está regulada por una compleja red de factores de transcripción que van a coordinar la expresión de cientos de proteínas responsables de establecer el fenotipo de las células grasas maduras. Los dos principales factores adipogénicos son la proteína de unión al elemento CCAAT (del inglés *CCAAT/Enhancer Binding Protein*, C/EBP) y el receptor nuclear activado por el proliferador de peroxisomas PPAR- $\gamma$ , siendo principalmente este último el considerado como regulador clave del proceso de adipogénesis (12).

##### Acción de la capsaicina

En los adipocitos, la capsaicina activa el canal TRPV1, y promueve la entrada de calcio en el interior celular. Esto activa a la calcineurina que inhibe los factores de transcripción proadipogénicos PPAR- $\gamma$  y C/EBP $\alpha$  provocando una represión de la adipogénesis. En última instancia puede reducir el número y tamaño de las células de grasa (figura 4), y por tanto reducir la propensión a que la obesidad se desarrolle (13).

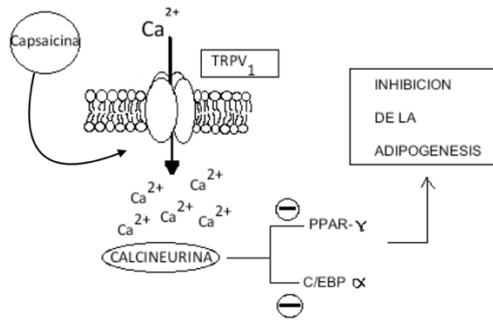


Figura 4. Inhibición de la adipogénesis por la capsaicina mediante la activación de TRPV1, que permite la entrada de calcio al interior celular. Se activa la calcineurina que inhibe los factores de transcripción proadipogénicos

En un estudio de Zhang et al., (14) se demostró la hipótesis de que la activación de los canales de TRPV1 provocada por la capsaicina aumentaba el calcio citosólico impidiendo la adipogénesis de preadipocitos *in vitro* y la regulación a la baja de los canales TRPV1. La elevación de calcio citosólico inducida por capsaicina en preadipocitos estimulados reduce las gotas de lípidos intracelulares, los niveles de triglicéridos, los niveles de PPAR- $\gamma$ , y los niveles de la sintasa de ácidos grasos (14).

También se realizó un estudio *in vivo* en el que los ratones alimentados con dieta alta en grasas en presencia de capsaicina mostraron menor peso corporal y una mayor expresión de TRPV1 en tejido adiposo visceral en comparación con ratones con una dieta alta en grasas sin tratar con capsaicina (figura 5) (14).

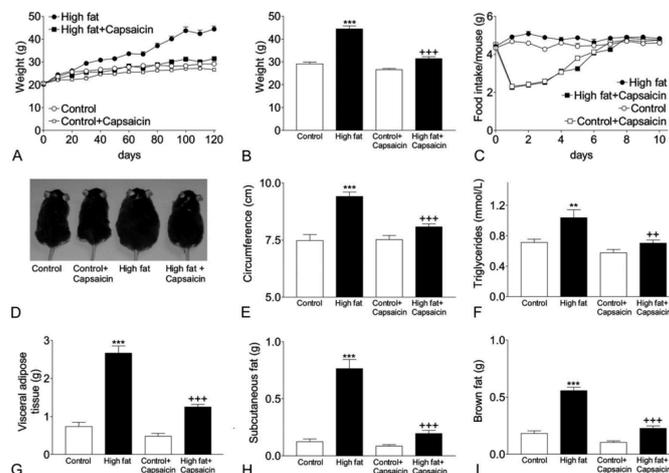


Figura 5. La capsaicina previene la obesidad en ratones con dieta alta en grasas.

Tomado de (14).

Los ratones con una dieta alta en grasas mostraron obesidad con una mayor circunferencia de cintura, un aumento de los niveles de triglicéridos en plasma, mayor tejido adiposo visceral, grasa subcutánea y grasa marrón, en comparación con los ratones de control y los ratones con dieta alta en grasas más capsaicina (figura 5) (14).

Sin embargo en otro estudio realizado por Hang et al. en adipocitos humanos, se vio que el aumento de calcio citosólico tiene un efecto bifásico en la diferenciación. Los aumentos en este calcio inhibieron las primeras etapas, pero mejoraron las etapas tardías de la diferenciación (13).

También se mostró un efecto dual en el estudio realizado por Baboota, R. K. A et al. A dosis bajas (1 mM), la capsaicina inhibía la acumulación de lípidos al regular los genes anti-adipogénicos y estimulaba la expresión génica de *TRPV1*, mientras que a dosis más altas (0,1-100 M) mejoraba la acumulación de lípidos promoviendo la expresión de los principales factores de pro-adipogénicos como PPAR- $\gamma$  (15).

### ➤ **Inflamación en tejido adiposo**

#### Mecanismo molecular implicado

El aumento de peso producido en la obesidad genera un exceso de grasa sobretodo visceral, que pone en marcha vías de señalización (vía de las JNK y del factor de transcripción NF- $\kappa$ B) que activan la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , interleucina-6 (IL-6), leptina, resistina, proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), PAI-1).

En este contexto, las moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1 y VCAM-1) y las moléculas quimioatrayentes (CX) se unen a integrinas y a receptores de quimioquinas (CCR) respectivamente, lo que favorece un reclutamiento de monocitos y otras células inflamatorias al tejido adiposo. Los monocitos se diferencian a macrófagos y amplifican la respuesta inflamatoria produciendo mas citoquinas y quimioquinas inflamatorias. Los linfocitos T podrían también desempeñar un papel importante en la producción de citoquinas

proinflamatorias y en el reclutamiento de macrófagos al tejido adiposo, en estados de obesidad.

Por tanto los adipocitos así como los macrófagos y linfocitos infiltrados y las células endoteliales contribuyen a la situación crónica inflamatoria de bajo grado presente en la obesidad.

El aumento de adiposidad no solo activa la respuesta inflamatoria en el adipocito, sino que además las moléculas proinflamatorias producidas en la grasa abdominal a través de la circulación portal podrían ser las responsables del inicio de la inflamación hepática.

Las citoquinas proinflamatorias en el hígado, participan en el desarrollo de la resistencia a la insulina y activan a los macrófagos hepáticos residentes, llamados células de kupffer.

Por tanto mediadores proinflamatorios que son producidos por el tejido adiposo blanco y asociados a las células inmunes generan una inflamación sistémica que produce resistencia a la insulina en el hígado, musculo esquelético y otros tejidos periféricos (3).

#### Acción de la capsaicina

Varios experimentos *in vitro* revelaron que la capsaicina inhibe la expresión de adipocitoquinas inflamatorias, que está aumentadas, e incrementa los niveles de adiponectina, que están disminuida en pacientes y animales obesos y diabéticos. Esto sugiere que la activación de los receptores TRPV1 podría tener un efecto beneficioso al disminuir la inflamación (16).

En un estudio realizado por Kang et al. (17) de forma *in vitro* se demostró que la capsaicina puede actuar como ligando de PPAR- $\gamma$ , que inhibe la producción de TNF- $\alpha$  por los macrófagos estimulados con LPS (lipopolisacárido).

También se comprobó que la capsaicina inhibe la ruta de NF- $\kappa$ B mediante la inhibición de la degradación de I $\kappa$ B (inhibidores de  $\kappa$ B) en macrófagos estimulados con LPS, lo que lleva a la supresión de la liberación de mediadores proinflamatorios como IL-6 y MCP-1.

Por tanto la acción inhibitoria de la capsaicina sobre la liberación de adipocinas inflamatorias tales como IL-6 y MCP-1 viene dada por su interacción con PPAR- $\gamma$  y NF- $\kappa$ B.

En cuanto a la migración de macrófagos inducida por MCP-1, demostró inhibirla de forma dosis-dependiente.

En este estudio además de forma *in vivo* se demostró, mediante administración intraperitoneal de capsaicina, que ésta redujo significativamente los niveles de expresión de los genes de MCP-1, IL-6, y COX-2 (ciclooxigenasa-2) en el tejido adiposo de ratones obesos, pero aumentó el nivel de expresión de los genes de adiponectina (figura 6).

Además, hubo una disminución significativa en la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo de los ratones obesos.

Estos resultados indican que la acción beneficiosa de capsaicina *in vitro* puede ser relevante *in vivo* (17).

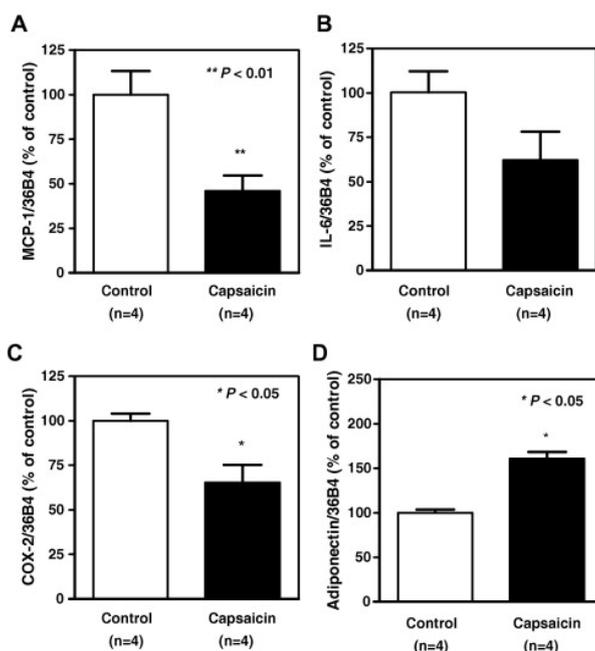


Figura 6. Efectos de la capsaicina en la expresión de los genes de MCP-1, IL-6, COX-2, y adiponectina en el tejido adiposo de ratones obesos. Tomada de (17).

## ➤ **Termogénesis en tejido marrón y *brite***

### Mecanismo molecular implicado

En los mamíferos hay dos tipos de tejido adiposo, blanco (WAT) y marrón (BAT). El primero es el principal sitio de almacenamiento de energía, mientras que el segundo es especializado en el gasto de energía. La estructura de los adipocitos en WAT se caracteriza por una gran gota de lípido y un pequeño número de mitocondrias, mientras que los adipocitos en BAT contienen numerosas gotas de lípidos pequeñas rodeadas por un gran número de mitocondrias (18).

La termogénesis, consiste en la producción de calor para mantener la temperatura corporal constante frente al medio ambiente. Tiene varios componentes:

- Termogénesis obligatoria, asociada a reacciones metabólicas esenciales, que constituye el metabolismo basal y es regulada por hormonas tiroideas.
- Termogénesis facultativa o adaptativa, que es el calor producido en respuesta a la exposición al frío o a una dieta hipercalórica. Se produce principalmente en tejido muscular (tiriteo, contracciones musculares involuntarias) y en tejido adiposo marrón. La termogénesis en BAT es llamada termogénesis sin temblor (NST) (19).

El principal agente implicado en la termogénesis inducida por el frío en la grasa marrón es la proteína desacopladora UCP-1, localizada exclusivamente en la membrana interna del tejido adiposo marrón. La UCP-1 transporta protones hacia el interior a través de la membrana mitocondrial interna desacoplando la síntesis de ATP del transporte electrolítico (20). De esta forma se disipa en forma de calor toda la energía que se hubiera almacenado como ATP.

Como UCP1 se expresa selectivamente en BAT, pero no en otros tejidos incluyendo WAT, se reconoce como un marcador molecular específico de este tejido.

La termogénesis es el resultado de la activación de nervios simpáticos en respuesta a la exposición al frío, liberándose noradrenalina que se une a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos de las membranas celulares de las células adiposas

marrones (figura 6). La unión de la noradrenalina a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos produce la liberación de cAMP y la activación de la proteína quinasa A, dando lugar a la estimulación de la lipólisis (20).

La producción de ácidos grasos libres durante la lipólisis activa la UCP-1 para el transporte de protones hacia el interior mitocondrial a través de la membrana interna. Se cree que esta estimulación del transporte de protones es resultado de la liberación de un protón del grupo carboxilo del ácido graso libre (20). Por lo tanto, el principal sustrato para la termogénesis en BAT son los ácidos grasos de los triglicéridos en este tejido. También pueden contribuir los ácidos grasos libres y los liberados de las lipoproteínas circulantes (18).

Además, la estimulación crónica inducida por frío del receptor  $\beta$ -adrenérgico por la noradrenalina da lugar a un incremento en la transcripción del gen UCP-1, a la estimulación de la biogénesis mitocondrial y finalmente a una hiperplasia del tejido adiposo marrón (20). También provoca una inducción de células de color beige en la grasa blanca aumentando el gasto de energía en todo el cuerpo y la disminución de la grasa corporal (18).

Las células beige también llamadas "brite", se asemejan a las células blancas en el nivel de expresión basal de UCP1 muy bajo, sin embargo pueden expresar altos niveles de UCP1 así como adquirir un aspecto multilocular a la estimulación prolongada por el frío o por elevación del AMP cíclico intracelular. Además tienen un alto contenido mitocondrial y expresan alguno de los genes específicos de la grasa marrón, pero a diferencia que esta no provienen de un linaje celular myf-5 (21).

La termogénesis sin temblor en el tejido adiposo marrón, tiene un efecto fisiológicamente significativo en el gasto energético, lo que sugiere que la exposición al frío puede ayudar a aumentar el gasto energético y prevenir la obesidad. Por ello, se ha sugerido el desarrollo de agentes farmacológicos potenciales que podrían afectar a las proteínas desacopladoras como un posible tratamiento de la obesidad (20).

BAT contribuye a la modulación de la sensibilidad a la insulina y a la homeostasis de la glucosa, lo que sugiere que este tejido también puede estar

implicado en la etiología de la diabetes mellitus, de forma independiente y/o secundariamente a la obesidad (22).

### Acción de la capsaicina

La termogénesis sin temblor se induce con el frío pero también mediante la ingesta de algunos alimentos y algunos ingredientes no calóricos (22) (23).

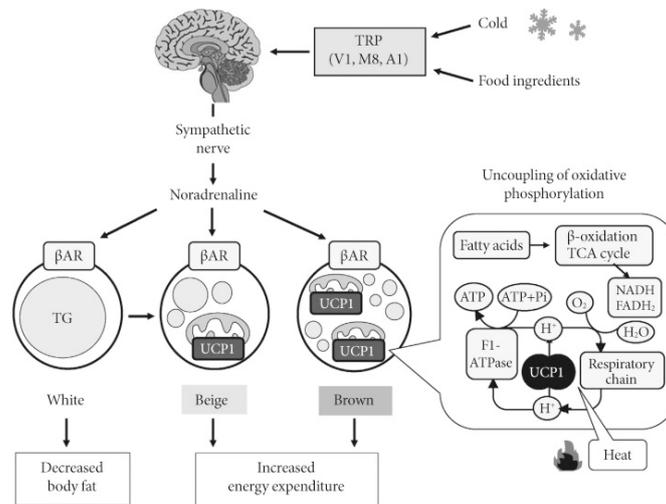


Figura 7. Papel de los canales de potencial transitorio en la regulación del gasto energético. Tomado de (18).

Algunos estudios en animales han demostrado que la estimulación de TRPV1 provoca la activación simpática nerviosa, la liberación de noradrenalina y la activación del tejido adiposo marrón (24), resultando todo esto en un aumento del gasto energético y la reducción de la grasa corporal (22).

En un estudio con sujetos humanos sanos, se vio que la ingestión diaria de capsacinoides durante 6 semanas aumento la actividad de BAT y del gasto energético de todo el cuerpo a la vez que provocó una significativa reducción de la grasa corporal (22).

En cuanto a la posible acción inductora de la capsaicina en la diferenciación de preadipocitos a células *brite* (*browning*), se ha visto un aumento en la expresión de los genes marcadores de grasa marrón, al tratar con dosis bajas a los preadipocitos 3T3-L1 en su diferenciación a adipocitos. Además en el tejido

adiposo blanco de ratones, la administración de capsaicina llevó a un aumento en los genes específicos del *browning* (15). Su acción combinada con una exposición a temperaturas de 17 °C, también demostró un aumento de células *brite* y una disminución de la obesidad inducida por la dieta (25).

## PÁNCREAS Y SECRECIÓN DE INSULINA

### Mecanismo molecular implicado

La insulina, es una hormona producida por las células  $\beta$  de los islotes del páncreas en respuesta a un aumento de glucosa. La unión de la insulina a su receptor en músculo y grasa aumenta la captación de glucosa por medio de la traslocación del transportador de glucosa GLUT4.

Otros compuestos que inducen la liberación de insulina son las incretinas, que son hormonas producidas en el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de alimentos y con efecto sobre las células de los islotes de Langerhans, que aumentan la secreción y liberación de la insulina. Las principales incretinas son el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). El GLP-1 es producido por las células L del intestino delgado inferior y colon, y el GIP por las células K del intestino delgado superior del tracto gastrointestinal.

Las incretinas secretadas se someten a una rápida degradación catalizada por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), lo que disminuye los efectos insulínicos de GIP Y GLP-1 (26).

Algunas de las terapias antidiabéticas que se utilizan actualmente van dirigidas a la inhibición de la DPP-4 para alcanzar niveles endógenos activos mayores de GLP-1 (Ej. sitagliptina) (15).

También puede estimular la secreción de insulina el sistema nervioso parasimpático que inerva los islotes de Langerhans.

### Acción de la capsaicina

En un estudio se vio que los receptores TRPV1 se expresan en las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans de rata. Los receptores TRPV1 también están

presentes en los nervios sensoriales que inervan los islotes. Al añadir a las células  $\beta$  la capsaicina *in vitro* se aumentó la secreción de insulina. Este efecto se vio inhibido por el pretratamiento con un antagonista de TRPV1. Además, la administración subcutánea de la capsaicina aumento los niveles de insulina en plasma *in vivo*, en ratas, indicando un efecto sistémico (16).

Por tanto, la activación de TRPV1 podría modular la secreción de insulina:

- Directamente, mediante la alteración de la secreción de las células beta.
- Indirectamente, mediante la modulación de los nervios sensoriales.

Además los nervios sensoriales que inervan el páncreas se han identificado como los principales contribuidores al desarrollo de la pancreatitis, inflamación de los islotes, destrucción de los islotes y diabetes mellitus tipo 1. Hay estudios que demuestran que las neuronas sensoriales que expresan TRPV1, regulan la inflamación de los islotes pancreáticos y la resistencia a la insulina (16).

Un estudio reciente reveló que los receptores de TRPV1 están presentes en las células intestinales que expresan GLP-1 y que la activación de TRPV-1 estimula la liberación de GLP-1 a través de un mecanismo dependiente de  $Ca^{2+}$  (16)(17). Este efecto está ausente en ratones knockout para TRPV1 (13).

## **7. Discusión**

En la revisión llevada a cabo durante la elaboración del trabajo se ha comprobado la existencia de diferentes estudios sobre el mecanismo de acción de la capsaicina en varios tipos de tejidos, que demuestran sus posibles beneficios en obesidad y/o diabetes.

Los diferentes mecanismos propuestos tienen en común la acción agonista de esta molécula sobre el receptor TRPV1, lo que se traduce en una modulación de la actividad celular al aumentar los niveles de calcio intracelular.

Los tejidos más relevantes sobre los que actúa la capsaicina son el tejido adiposo, el páncreas y el intestino. Sobre el primero se ha observado que la capsaicina provoca una disminución del estado proinflamatorio generado por la obesidad, y un aumento de la actividad de las células marrones estimulando la

termogénesis, así como, una mayor expresión de los genes específicos del *browning*. En cuanto a la adipogénesis se encuentra una dualidad en sus resultados. En algunos estudios se observa que su acción en etapas tempranas es inhibitoria, mientras que en etapas más tardías mejora la diferenciación. En otros estudios se vio la importancia de la dosis en cuanto a la acción de la capsaicina, resultando en una represión de la adipogénesis a dosis bajas, actuando de la manera contraria a dosis altas.

En páncreas se piensa que modula la secreción de insulina de forma directa actuando sobre las células beta y de forma indirecta mediante los nervios que inervan los islotes.

También cabe destacar que en intestino se ha comprobado que puede estimular la liberación de GLP-1 con el consecuente aumento de insulina.

Estas diversas hipótesis pueden ser también compatibles entre ellas, incluso su acción a estos diferentes niveles puede ejercer beneficios simultáneamente en varias dianas del cuerpo, potenciando los beneficios.

Por tanto un efecto sistémico por ejemplo derivado de una vía oral puede ejercer efectos sobre las diversas células que expresan TRPV1. Existe escasa literatura de la capsaicina administrada por esta vía en seres humanos, no pudiendo establecer claramente los efectos indeseables o secundarios que pueden causar en tejidos en los que no interesa que ejerza su acción. Son necesarios más estudios acerca de esto, como estudios de biodisponibilidad, toxicológicos, o de dosis efectiva. Estos últimos tienen también importancia para resolver controversias respecto a la acción de la capsaicina en la adipogénesis como se ha mencionado anteriormente.

Otra opción es su introducción en la dieta, como parte de una alimentación sana y equilibrada, que además aporte los beneficios mencionados a largo plazo. Por ejemplo en zonas como México los allí llamados chiles, son un sello de su cocina.

Sin embargo sus efectos secundarios gastrointestinales, así como su sabor picante muchas veces señalado como una sensación de quemadura, limita su consumo en otras zonas cuyos individuos no están acostumbrados a ello.

Estos efectos irritativos gastrointestinales, junto con su toxicidad a altas dosis y su mala solubilidad en agua son uno de los grandes problemas al administrar la capsaicina de forma oral (27). Para solucionar estos problemas se han propuesto formas encapsuladas como en el estudio de Zhao et al. (28), en el que mediante la formulación de la capsaicina en complejos de inclusión a través de ciclodextrinas se comprobó tanto *in vivo* como *in vitro* una mejora de la solubilidad acuosa, de la biodisponibilidad oral, así como una menor irritación gastrointestinal. Estas mejoras también se han comprobado al vehiculizarla en forma de microemulsión (29), o mediante el uso de nanoencapsulación liposomal (30).

## 8. Conclusión

La capsaicina ha demostrado su acción sobre la obesidad en numerosos estudios. También su acción positiva frente a la diabetes directamente, así como, indirectamente a través de su acción frente la obesidad inductora de la diabetes tipo II. La mayoría de estudios están realizados en animales o *in vitro*, es necesaria la realización de estos en humanos, así como, valorar sus posibles efectos adversos y las dosis necesarias para lograr los objetivos esperados.

## 9. Bibliografía

1. OMS: Organización Mundial de la Salud. Obesity and Overweight. Geneva: WHO Media Centre. 2015 [actualizado Junio 2015, citado Febrero 2016] Disponible en:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. OECD. Obesity and the Economics of Prevention: Fit not Fat. Paris: OECD Publishing. 2010 [citado Febrero 2016]. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1787/9789264084865-en>
3. Gómez-Hernández A, Perdomo L, Escribano Ó, Benito M. Papel del tejido adiposo blanco en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. *Clín Investig Arterioscler*. 2013;25(1), 27-35.
4. Chakraborti C. Role of adiponectin and some other factors linking type 2 diabetes mellitus and obesity. *World J Diabetes*. 2015; 6(15), 1296.

5. Rondanelli M, Opizzi A, Perna S, Faliva M, Solerte SB, Fioravanti M, et al. Improvement in insulin resistance and favourable changes in plasma inflammatory adipokines after weight loss associated with two months' consumption of a combination of bioactive food ingredients in overweight subjects. *Endocrine*. 2013;44(2), 391-401.
6. Díaz-Laviada I. Role of Capsaicin in Prostate Cancer. In *Role of Capsaicin in Oxidative Stress and Cancer*. Springer Netherlands; 2013. 47-65.
7. McCarty M, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Capsaicin may have important potential for promoting vascular and metabolic health. *Open Heart*. 2015;2(1), e000262.
8. Rosenbaum T, Simon SA. TRPV1 receptors and signal transduction. In: Liedtke WB, Heller S, editors. TRP ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2007. Chapter 5.
9. Díaz-Laviada I. Effect of capsaicin on prostate cancer cells. *Future Oncol*. 2010;6(10), 1545-1550.
10. Ludy MJ, Moore GE, Mattes RD. The effects of capsaicin and capsiate on energy balance: critical review and meta-analyses of studies in humans. *Chem Senses*. 2012;37(2), 103-121.
11. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes*. 2015;6(3), 432.
12. Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab*. 2006;4(4), 263-273.
13. Cioffi DL. The skinny on TRPV1. *Circ Res*. 2007;100(7), 934-936.
14. Zhang LL, Liu DY, Ma LQ, Luo ZD, Cao TB, Zhong J, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity. *Circ Res*. 2007;100(7), 1063-1070.
15. Baboota RK, Singh DP, Sarma SM, Kaur J, Sandhir R, Boparai RK, et al. Capsaicin induces "brite" phenotype in differentiating 3T3-L1 preadipocytes. *PloS One*. 2014;9(7), e103093.
16. Zsombok A. Vanilloid receptors—do they have a role in whole body metabolism? Evidence from TRPV1. *J Diabetes Complications*. 2013;27(3), 287-292.

17. Kang JH, Kim CS, Han IS, Kawada T, Yu R. Capsaicin, a spicy component of hot peppers, modulates adipokine gene expression and protein release from obese-mouse adipose tissues and isolated adipocytes, and suppresses the inflammatory responses of adipose tissue macrophages. *FEBS Lett.* 2007;581(23), 4389-4396.
18. Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab J.* 2013;37(1):22–9.
19. Esteban BM, Hernández JÁ. *Obesidad: la epidemia del Siglo XXI.* 3ª ed. Ediciones Díaz de Santos. 2000; 44-46.
20. Devlin TM. *Bioquímica.* 4º ed. Barcelona: Reverté. 2004; 586-587.
21. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012;150(2), 366-376.
22. Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M. Food Ingredients as Anti-Obesity Agents. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(11), 585-587.
23. Saito M. Chapter One-Capsaicin and Related Food Ingredients Reducing Body Fat Through the Activation of TRP and Brown Fat Thermogenesis. *Adv Food Nutr Res.* 2015;76, 1-28.
24. Kida R, Yoshida H, Murakami M, Shirai M, Hashimoto O, Kawada T, et al. Direct action of capsaicin in brown adipogenesis and activation of brown adipocytes. *Cell Biochem Funct.* 2016; 34(1), 34-41.
25. Ohyama K, Nogusa Y, Shinoda K, Suzuki K, Bannai M, Kajimura S. A synergistic anti-obesity effect by a combination of capsinoids and cold temperature through promoting beige adipocyte biogenesis. *Diabetes.* 2016; 65(5), 1410-1423.
26. Seino Y, Kuwata H, Yabe D. Incretin-based drugs for type 2 diabetes: Focus on East Asian perspectives. *J Diabetes Investig.* 2016;7(S1), 102-109.
27. Kaiser M, Kirsch B, Hauser H, Schneider D, Seuß-Baum I, Goycoolea FM. In Vitro and Sensory Evaluation of Capsaicin-Loaded Nanoformulations. *PLoS one.* 2015;10(10), e0141017.
28. Zhao Y, Sun C, Shi F, Firempong CK, Yu J, Xu X, Zhang, W. Preparation, characterization, and pharmacokinetics study of capsaicin via hydroxypropyl-beta-cyclodextrin encapsulation. *Pharm Biol.* 2016;54(1), 130-138.

29. Zhu Y, Zhang J, Zheng Q, Wang M, Deng W, Li Q, et al. In vitro and in vivo evaluation of capsaicin-loaded microemulsion for enhanced oral bioavailability. *J Sci Food Agric*. 2015;95(13), 2678-2685.
30. Zhu Y, Wang M, Zhang J, Peng W, Firempong CK, Deng W, et al. Improved oral bioavailability of capsaicin via liposomal nanoformulation: preparation, in vitro drug release and pharmacokinetics in rats. *Arch Pharm Res*. 2015;38(4), 512-521.