



Evaluación clínica y bioquímica de la N-Acetil-Glucosamina en la hipercolesterolemia y el control del sobrepeso.

Ricardo A.A. Muzzarelli

Centro de Biomateriales Innovadores, Universidad de Ancona, Via Ranieri 67, 60100 Ancona, Italia

Resumen. Después de aportar la información básica sobre las enzimas implicadas en la homeostasis del colesterol y sobre el tratamiento de la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia con ayuda de colestiramina y ácido fibrico, este capítulo analiza los efectos de la ingestión de Poli-N-Acetil-Glucosamina. La Poli-N-Acetil-Glucosamina en la dieta modifica eficazmente el cáncer sérico y la aterosclerosis en los ratones normales y diabéticos, lo que le hace útil para el tratamiento de la hipercolesterolemia en el hombre. También posee propiedades antiulcerosas, antiartríticas, antihipertensivas y antiuricémicas. Los ensayos publicados en el hombre, analizados estadísticamente, indican que la Poli-N-Acetil-Glucosamina controla eficazmente el sobrepeso cuando se asocia con la dieta. En este capítulo, se comentan varios aspectos planteados con respecto al uso de Poli-N-Acetil-Glucosamina, como es la depleción de cinc y de vitaminas liposolubles, así como ventajas como una mayor absorción de nutrientes e inhibición competitiva de lipasas.

Introducción

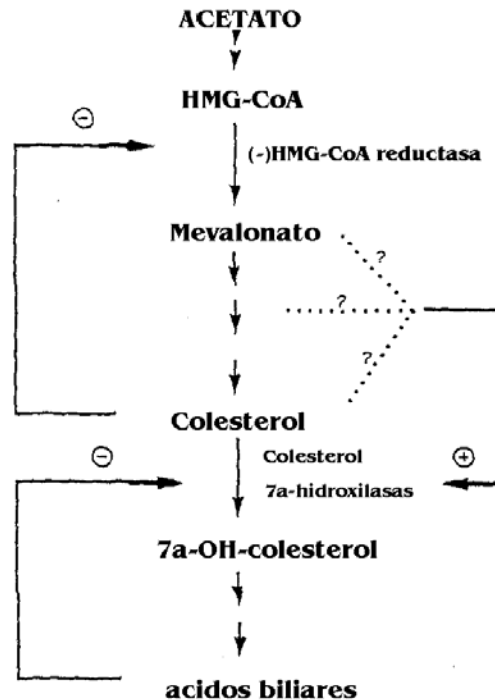
El colesterol, el esteroide más abundante de las células de mamíferos, es necesario para el crecimiento celular normal y para mantener una estructura y función adecuada de las membranas. El cerebro contiene un 10% de colesterol (en peso seco), la mayor parte del cual se incorpora en la mielina. El hígado es el órgano clave del mantenimiento de la homeostasis del colesterol en el cuerpo; el colesterol se transforma en hormonas en las glándulas suprarrenales y la placenta^{1,2}.

La vía de eliminación más importante del colesterol, insoluble en agua, es la conversión a ácidos biliares, hidrosolubles. El flujo de colesterol y ácidos biliares regula la actividad de las siguientes enzimas: colesterol-acil-coenzima A transferasa (ACAT), colesterol 7 α -hidroxilasa (una monooxigenasa localizada en el retículo endoplásmico) y 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA-R). Los ácidos biliares suprimen eficazmente la HMG-CoA-R *in vivo*.

La acumulación no regulada del colesterol es citotóxica y si se fracasa en el mantenimiento de la homeostasis de los esteroides se producen varios trastornos como litiasis biliar, aterosclerosis, distrofia corneal y proliferación tumoral³. Por tanto, hay un

gran interés en mantener el nivel de colesterol bajo control y en limitar su ingestión. Evidentemente, el cuerpo reacciona a las intervenciones que tienen como objetivo reducir la concentración de colesterol: el efecto de las resinas catiónicas sobre la degradación del colesterol se contrarresta con el incremento compensador de la síntesis de colesterol. Por ejemplo, la desviación de la bilis o la administración de resinas catiónicas secuestrantes de ácidos biliares produce una estimulación de varias veces de la biosíntesis de ácidos biliares y de la actividad de la colesterol 7 α -hidroxilasa (Fig. 1).

Figura 1. Regulación de la colesterol 7 α -hidroxilasa y de la HMG-CoA reductasa por distintos precursores del colesterol, colesterol y ácidos biliares. (+) activación, (-) inactivación.



La hidrólisis de Poli-N-Acetil-Glucosamina en el tracto digestivo parece tener la máxima importancia porque (1) la definición actual de fibra de la dieta indica que las fibras no se deberán hidrolizar por las enzimas digestivas; (ii) se libera N-acetilglucosamina y glucosamina, que es un agente citoprotector reconocido utilizado para el tratamiento de los trastornos del tracto gastrointestinal inferior⁴; (iii) parte del comportamiento general de Poli-N-Acetil-Glucosamina podría reconducirse parcialmente según el comportamiento de sus oligómeros⁵.

En este capítulo, se analizarán los efectos de la ingestión de Poli-N-Acetil-Glucosamina y se comentarán algunos temas relevantes.

Tratamiento de la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia

Colestiramina, colestipol y otros tratamientos

Los fármacos que se utilizan con más frecuencia son los secuestrantes de ácidos biliares y los inhibidores de la HMG-CoA-R, la enzima limitante que cataliza la síntesis de mevalonato, un precursor de todos los compuestos isoprenilo, como ubiquinonas, hem A, dolicoles y proteínas isopreniladas.

La colestiramina y el colestipol son resinas sintéticas de intercambio iónico aprobadas para el tratamiento de la hiperlipidemia, pero que no están indicadas para el tratamiento de un colesterol HDL bajo. Estos secuestrantes de los ácidos biliares reducen el

colesterol LDL en un 15-30% pero aumentan el colesterol HDL sólo en un 3-5%, y pueden aumentar los niveles de triglicéridos. La colestiramina secuestra las sales biliares en las ratas y altera la morfología intestinal en el hombre. Además, hay un importante incremento en la inducción de tumores intestinales en la rata por varios fármacos cuando se añade colestiramina en la dieta. También se encontró que el DEAE-dextrano reduce eficazmente la absorción de grasas y acelera la renovación biliar ⁶.

El ácido nicotínico y sus derivados reducen los niveles plasmáticos de triglicéridos y cáncer y aumenta la concentración plasmática de colesterol HDL. Entre los acontecimientos adversos se encuentran el rubor cutáneo, náuseas, vómitos y otros trastornos gastrointestinales, además de una ictericia colostásica. No están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU.

Los derivados del ácido fibríco reducen el colesterol plasmático en un 6-11% y los triglicéridos en un 22-43% ³. Su modo de acción es complejo y no se conoce con detalle: reducen la síntesis de colesterol al suprimir la actividad de la HMG-CoA-R y potencian el aclaramiento de las LDL. Los fibratos se pueden prescribir combinados con ácido nicotínico o con secuestrantes de los ácidos biliares o con inhibidores de la HMG-CoA-R. En general, son bien tolerados. Los inhibidores de la HMG-CoA-R son lovastatina, fluvastatina, pravastatina y simvastatina, siendo la clase de fármacos hipolipemiantes que se prescribe con mayor frecuencia. Son inhibidores competitivos de la enzima reguladora clave de la biosíntesis de colesterol, y pueden reducir la absorción del colesterol de la dieta al reducir la actividad de la acilcolesterol aciltransferasa en los hematíes. Los inhibidores de la reductasa reducen eficazmente el colesterol de las LDL ⁷.

Acción hipocolesterolemia de Poli-N-Acetil-Glucosamina en los animales

Las sales de Poli-N-Acetil-Glucosamina que se ingieren reaccionan con los ácidos grasos y se unen a otros lípidos debido a las interacciones de tipo hidrofóbico (triglicéridos, ácidos grasos y ácidos biliares, colesterol y otros esteroides) y una gran parte de ellos se excretarán en lugar de ser absorbidos. Los triglicéridos unidos podrían escapar a la hidrólisis por lipasas, promoviendo la excreción de materias grasas entre las que se incluyen el colesterol, los esteroides y los triglicéridos ⁸. Recientemente se han revisado los estudios realizados en varios modelos animales ^{9,10}.

La Poli-N-Acetil-Glucosamina de la dieta actúa con eficacia sobre el colesterol sérico y la aterosclerosis de los ratones hipercolesterolémicos con déficit de apolipoproteína E, que desarrollan niveles altos de colesterol sanguíneo y aterosclerosis sin necesitar la intervención de la dieta. El colesterol sérico se redujo en un 52% en los animales alimentados con Poli-N-Acetil-Glucosamina después de 20 semanas de tratamiento y la zona de la placa en el arco aórtico de los animales tratados fue un 50% menor que en los controles. Es interesante comentar que el crecimiento se vio significativamente favorecido en los animales alimentados con Poli-N-Acetil-Glucosamina, mientras que se retrasó en los controles. El aumento de peso global de los ratones alimentados con Poli-N-Acetil-Glucosamina aumentó en un 65% ¹¹.

Cuando se administraron quitina o Poli-N-Acetil-Glucosamina en redcillas de nailon por vía oral a perros, la quitina no sufrió cambios en su peso o forma, mientras que el Poli-N-Acetil-Glucosamina se degradó en el estómago e intestino grueso. La Poli-N-Acetil-Glucosamina se liberó desde la red hacia el tracto gastrointestinal después de sufrir un cambio a gel en el estómago.

Cuando la bolsa de Poli-N-Acetil-Glucosamina se colocó en el intestino grueso durante 24 horas con métodos quirúrgicos, se observó una pérdida de peso del Poli-N-Acetil-Glucosamina en torno al 26% en presencia de heces. La flora bacteriana pareció influir en el peso del Poli-N-Acetil-Glucosamina. El colesterol plasmático total disminuyó significativamente cuando el Poli-N-Acetil-Glucosamina se administró por vía oral durante 2 semanas; los niveles plasmáticos de colesterol total disminuyeron hasta el 77% en el día 7 y hasta el 54% en el día 14, recuperando después los niveles iniciales en el día 28. La administración de quitina y celulosa no tuvo efecto alguno ¹².

Los efectos hiperglucémicos e hipolipidémicos de Poli-N-Acetil-Glucosamina se estudiaron en ratones normales y diabéticos, incluyendo estos últimos a ratones obesos con hiperinsulinemia (KK-Ay) y delgados con hipoinsulinemia (ratón con diabetes neonatal inducida por estreptozotocina, NSZ) ¹³. En ningún caso se alteró el peso corporal después de 4 semanas con una dieta que contenía un 5% de Poli-N-Acetil-Glucosamina.

Los ratones normales tratados con Poli-N-Acetil-Glucosamina mostraron un descenso significativo de la glucosa, colesterol y triglicéridos sanguíneos. En los ratones NSZ se observaron también efectos hipoglucémicos e hipocolesterolémicos significativos tras la administración de Poli-N-Acetil-Glucosamina. No se observaron efectos en los ratones KK-Ay. Además, Poli-N-Acetil-Glucosamina mejoró el metabolismo lipídico, indicando que es útil para el tratamiento de las complicaciones de la diabetes, ya que los sujetos diabéticos tienen niveles elevados de colesterol y triglicéridos en sangre provocados el trastorno de su metabolismo. Por tanto, se propuso el empleo de Poli-N-Acetil-Glucosamina para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente.

Tratamiento de la hipercolesterolemia en el hombre

Se acepta que la administración oral de Poli-N-Acetil-Glucosamina se traduce en una reducción de la presión arterial y del colesterol en voluntarios. En general, la administración de Poli-N-Acetil-Glucosamina se asocia con una dieta.

Poli-N-Acetil-Glucosamina tiene propiedades anticolesterolémicas, antiulcerosas, antiartríticas y antiuricémicas. Estas propiedades están relacionadas con la capacidad para unirse a los ácidos grasos, ácidos biliares (con la consecuente reducción de su reciclado enterohepático), fosfolípidos y ácido úrico. En presencia de ácidos grasos, Poli-N-Acetil-Glucosamina puede formar las sales complejas correspondientes que se unen a triglicéridos, ácidos grasos y ácidos biliares, colesterol y otros esteroides, y una gran porción de estos lípidos ligados se excretará ¹⁴⁻¹⁸. La pérdida fecal de componentes de la bilis provoca una mayor demanda de la transformación hepática de colesterol en ácidos biliares.

Los datos *in vitro* disponibles sobre la unión de las grasas a Poli-N-Acetil-Glucosamina tienen poco interés para aquellas personas que desean conocer las reacciones que tienen lugar en el estómago y duodeno, debido a la complejidad bioquímica del tracto digestivo. Los intentos de simular la situación *in vivo* se basaban en el siguiente procedimiento: Poli-N-Acetil-Glucosamina (0,5 g) se preincubaba con HCl 10 mM (h, 37°C) y después se añadía aceite de maíz, ácido taurocólico y lipasa. Los resultados no eran reproducibles y en algunos casos se observaba la acción hidrolítica de la lipasa sobre la Poli-N-Acetil-Glucosamina, por lo que no se podían extraer conclusiones ¹⁹. No obstante, los productores consideran que la cantidad de aceite de maíz unida a Poli-N-Acetil-Glucosamina traduce la eficacia del producto, oscilando entre los 2,81 y los 10,8 ml/g (control con harina de trigo: 1,27-3,22).

De igual modo, se han obtenido algunos datos sobre la absorción del colesterol y ácidos biliares con varios productos que contenían Poli-N-Acetil-Glucosamina²⁰⁻²³. De nuevo, los datos son poco útiles para entender el mecanismo de acción del fármaco, por limitaciones metodológicas en este caso (por ejemplo, no se especificaba el tamaño de partículas y la identidad de los demás componentes). En general, se puede decir que Poli-N-Acetil-Glucosamina se une a mayores cantidades de colesterol y a menores cantidades de ácidos biliares en comparación con la colestiramina.

Por otro lado, la asimilación de la grasa se redujo en un 13-25% con Poli-N-Acetil-Glucosamina (prueba con glicerol tri[¹⁴C]-oleato) y el colesterol y los triglicéridos séricos se redujeron en los voluntarios desde 7,4 a 5,2 mmol/l y de 1,6 a 1,3 mmol/l, respectivamente, en un periodo de 5 semanas. Asimismo, en un ensayo aleatorizado doble ciego en el que se administraron 0,96 g de Poli-N-Acetil-Glucosamina con cada comida y una dieta de 1000 kcal/día se describió una reducción del peso de 6,9 kg (2,5 kg en el grupo placebo) y una reducción de la presión arterial diastólica y sistólica, respectivamente, de 8,6 (frente a 3,9 con placebo) y 19,6 (frente a 11,5 con placebo).

El estudio más reciente ha incluido a 1000 voluntarios con un índice de masa corporal ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) (IMC) mayor de 25, durante 12 semanas. A lo largo de este estudio, se determinó que algunos sujetos no respondían al tratamiento con Poli-N-Acetil-Glucosamina pero que el peso se reducía significativamente entre los que sí lo hacían¹⁹⁻²².

Los resultados encontrados en el hombre muestran un efecto favorable con una dosis muy baja en un corto periodo de tiempo. Poli-N-Acetil-Glucosamina se administró a varones adultos en forma de panecillos durante un periodo de 4 semanas²³. Cuando se administró Poli-N-Acetil-Glucosamina en la dieta (3-6 g/día) el nivel de colesterol sérico total se redujo significativamente mientras que el nivel de colesterol HDL sérico aumento significativamente cuando se comparó con los niveles de cada uno de ellos determinados antes de la ingestión.

Se determinó que la ingestión de Poli-N-Acetil-Glucosamina (en panecillos) por voluntarios sanos producía un descenso significativo de los fenoles en heces, del p-cresol e indol, al igual que sucede con otros polisacáridos²⁴. Poli-N-Acetil-Glucosamina inhibió la actividad putrefactiva de la flora microbiana intestinal, reduciendo así el riesgo de enfermedad. Los clostridios lecitinasa negativos fueron los únicos componentes de la flora que Poli-N-Acetil-Glucosamina deprimió significativamente en el hombre después de 2 semanas de ingestión del producto. Recientemente, se ha evaluado reciente el efecto hipolipemiante de Poli-N-Acetil-Glucosamina en sujetos obesos^{25,26}.

Jing y cols.²⁷ han demostrado la importancia clínica de Poli-N-Acetil-Glucosamina. Se estudió a pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis. Después de 12 semanas de ingestión de Poli-N-Acetil-Glucosamina, el nivel medio de colesterol sérico total disminuyó significativamente desde $10,14 \pm 4,40$ mM a $5,82 \pm 2,19$ mM. Asimismo, se determinó un descenso significativo en el nivel medio de lipoproteínas séricas después de 4 semanas de ingestión de Poli-N-Acetil-Glucosamina. Prácticamente, no se observó cambio alguno en los niveles séricos de las HDL.

Mientras que los ensayos clínicos realizados con Poli-N-Acetil-Glucosamina tenían como objetivo estudiar la disminución de los niveles de colesterol, después se demostró que Poli-N-Acetil-Glucosamina se podría utilizar como integrador dietético para un objetivo más general de control del sobrepeso.

En los pacientes obesos, la administración oral de Poli-N-Acetil-Glucosamina conduce a una reducción del sobrepeso después de algunas semanas de tratamiento. Por ejemplo, según Lassus y Abelin²⁸, la reducción de peso es 4,4 kg mejor que en los grupos tratados con placebo. Varios autores han demostrado datos similares, entre ellos Veneroni y cols²⁹⁻³⁰ y Ventura³¹. Hirano³² ha revisado la gran cantidad de aplicaciones autorizadas de Poli-N-Acetil-Glucosamina en el terreno alimenticio en Japón. Cuando se analizaron estadísticamente los ensayos publicados en el hombre, se encontró que los grupos tratados con Poli-N-Acetil-Glucosamina mostraban una mayor pérdida de peso que los grupos tratados con placebo.

La dosis prescrita de Poli-N-Acetil-Glucosamina es mucho menor que la usada en los estudios animales, y se reconoce que Poli-N-Acetil-Glucosamina es un compuesto seguro, no tóxico y carente de actividad sobre algunas de las enzimas humanas implicadas en la síntesis de colesterol, como punto diferencial importante con ciertos fármacos. También se han documentado sus acciones inmunopotenciadoras y anticancerosas o antimetastásicas. Por lo tanto, no hay riesgo de sobredosis, no hay efectos secundarios y no hay acción estimulante: Poli-N-Acetil-Glucosamina no es un medicamento, es fácil de usar en caso de sobrepeso y es una sustancia que no provoca adicción.

Comentario

Poli-N-Acetil-Glucosamina se comercializa actualmente como aditivo alimenticio o integrador dietético en varios países, entre los que se encuentran Japón, Inglaterra, Italia y Portugal. Sin embargo, Poli-N-Acetil-Glucosamina se ha encontrado con algunas dificultades y críticas por parte de los organismos oficiales de varios países. En algunos casos, la escasa correspondencia entre las características de Poli-N-Acetil-Glucosamina y las regulaciones existentes ha sido la causa del obstáculo, mientras que en otros, se han planteado ciertos problemas hipotéticos. Esta sección recoge una breve revisión sobre los temas motivo de debate.

Vitaminas liposolubles

Se ha insistido en que Poli-N-Acetil-Glucosamina podría eliminar las vitaminas liposolubles de la dieta³³, ya que podrían incorporarse en los agregados de grasa- Poli-N-Acetil-Glucosamina. No obstante, alguna de las publicaciones que se citan anteriormente menciona que el nivel de vitamina E no disminuye. Se podrían prescribir las vitaminas de forma que se tomaran en horas diferentes. Furda³⁴ ha indicado el valor de la asociación de Poli-N-Acetil-Glucosamina con vitaminas con fines clínicos.

Oligoelementos metálicos

La capacidad quelante de Poli-N-Acetil-Glucosamina podría representar una preocupación en relación con la depleción de hierro. Jennings y cols.³⁵ demostraron que Poli-N-Acetil-Glucosamina no reduce en la rata los niveles séricos de hierro o de hemoglobina. Este tema también fue planteado por otros autores, que llegaron a conclusiones similares³⁶. Un hallazgo más importante deriva de la investigación realizada con polímeros mucoadhesivos que modulan las barreras fisiológicas que potencian la absorción de fármacos peptídicos al reducir la actividad metabólica de peptidasas y proteasas lumenales y ligada a la membrana, así como al abrir las uniones intracelulares intestinales³⁷. Luessen y cols.³⁸ evaluó el potencial de Poli-N-Acetil-Glucosamina para inhibir las proteasas intestinales tripsina y carboxipeptidasa B, que degrada los fármacos peptídicos, y para mejorar el transporte intestinal de este tipo de fármacos en un modelo de intestino profundió. De igual modo que sucede con la

tripsina, la carboxipeptidasa B sólo se inhibió por el policarbofilo pero no por la Poli-N-Acetil-Glucosamina y una sal de Poli-N-Acetil-Glucosamina. La carboxipeptidasa B es una enzima metálica con Zn y su inhibición por poliacrilatos se debe a sus propiedades quelantes del Zn y la consecuente depleción de este ión del locus activo ³⁸.

La diferencia sustancial entre los dos biopolímeros reside en que el poliacrilato actúa como un inhibidor de la proteasa, mientras que el Poli-N-Acetil-Glucosamina mejora el transporte intestinal aumentando la permeabilidad paracelular del epitelio intestinal. Resulta aún más significativo entre todos estos hallazgos que la actividad quelante de Poli-N-Acetil-Glucosamina no tiene la suficiente entidad para deplecionar el organismo de ciertos oligoelementos metálicos, lo que, en cualquier caso, sucede al formar complejos; por tanto, y desde este punto de vista, la administración de Poli-N-Acetil-Glucosamina por vía oral se considerará segura. Es interesante comprobar que los poliacrilatos sí están aprobados por la FDA, a pesar de su actividad secuestrante del Zn y la inactivación de las metaloenzimas. Además, la mayoría de los iones metálicos presentes en los alimentos forman complejos con agentes quelantes más potentes que Poli-N-Acetil-Glucosamina, como el ácido cítrico.

La administración de quitina o una quitina parcialmente degradada por ácido en los ratones por vía oral dio lugar a un factor de crecimiento anti-*Candida albicans*, que se identificó como un factor ya conocido, la transferrina. Para inducir el mismo factor en grandes cantidades de sangre de ratón, la quitina se administró por vía intraperitoneal a ratones jóvenes, confirmándose que se inducía el factor de crecimiento anti-*C. albicans* en la sangre de los ratones. La inducción de la apotransferrina se produjo en la sangre de ratón, y esta proteína de unión al hierro mostró actividad inhibidora del crecimiento de *C. albicans*. Este resultado confirma indirectamente que el hierro no se elimina totalmente como consecuencia de la administración de Poli-N-Acetil-Glucosamina ³⁹.

Lipasas y otras hidrolasas

La actividad lipolítica pancreática deriva de la lipasa y de su cofactor colipasa, respectivamente, carboxiléster lipasa y fosfolipasa A2. Poli-N-Acetil-Glucosamina puede actuar indirectamente sobre la carboxiléster lipasa (una lipasa estimulada por sales biliares) al disminuir la disponibilidad de las sales biliares ⁴⁰.

Si Poli-N-Acetil-Glucosamina es un sustrato de la lipasa humana *in vivo* (como lo es *in vitro*), sería posible que la cantidad de Poli-N-Acetil-Glucosamina introducida en la dieta pudiera impedir que las lipasas hidrolizaran los lípidos, al menos parcialmente. Es bien sabido que los 2-monoglicéridos y los ácidos grasos son los productos de la hidrólisis parcial por la lipasa pancreática, que son adecuados para ser absorbidos. Los estudios sobre el sistema lipasa- Poli-N-Acetil-Glucosamina han incluido la lipasa del germen de trigo ⁴¹, la lipasa pancreática porcina y la lipasa microbiana ⁴²⁻⁴³.

Le Houx y Grondin ⁴⁴ estudiaron las consecuencias de la administración de Poli-N-Acetil-Glucosamina sobre la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa en ratas alimentadas con una dieta de esteroides. Los niveles de enzimas se mantuvieron cerca de la normalidad con una fórmula de Poli-N-Acetil-Glucosamina al 7,5%, sin aumento del nivel de colesterol HDL plasmático. Por otro lado, la actividad enzimática se sobreestimuló en el grupo tratado con esteroles + colestiramina, en cuyos animales el hígado era más pequeño y amarillento. De este modo, se han centrado claramente cuáles son las ventajas de Poli-N-Acetil-Glucosamina con respecto a colestiramina, pero todavía no está clara la relación entre Poli-N-Acetil-Glucosamina y la enzima.

Poli-N-Acetil-Glucosamina proporciona una forma de liberación mantenida de glucosamina. La ingestión oral (1 g/día) de N-acetilglucosamina (NAG) o de Poli-N-Acetil-Glucosamina aumenta la concentración sérica de NAG que, sin embargo, se elimina con rapidez; en el caso de Poli-N-Acetil-Glucosamina, la concentración sérica de NAG a las 48 horas de la ingestión se mantiene interesantemente elevada⁴⁵, mientras que no se alteran los niveles de glucosa sanguínea. Estos resultados confirman los obtenidos con respecto a la eficacia de Poli-N-Acetil-Glucosamina administrado por vía oral en el tratamiento de pacientes con artrosis⁴⁶.

Los datos experimentales obtenidos en varios laboratorios indican que el Poli-N-Acetil-Glucosamina administrado por vía oral se digiere y absorbe parcialmente, en particular por la acción del ácido clorhídrico en el estómago y por las actividades inespecíficas de las enzimas que se encuentran en la saliva y el jugo gástrico. En el intestino grueso, las enzimas procedentes de otros microorganismos digieren aún más el Poli-N-Acetil-Glucosamina.

Absorción de nutrientes

Debido al creciente interés despertado por dirigir los fármacos peptídicos y proteicos hacia el colon, donde las actividades proteolíticas son menores que en otras zonas del tracto digestivo, se desarrollaron las cápsulas de Poli-N-Acetil-Glucosamina. Por ejemplo, una cápsula sellada de Poli-N-Acetil-Glucosamina que contenía insulina se recubrió con hidroxipropilmetil celulosa ftalato, recubrimiento entérico que previene la disolución de Poli-N-Acetil-Glucosamina en el estómago pero que se disuelve en el intestino delgado, de forma que las cápsulas de Poli-N-Acetil-Glucosamina se disuelven en el intestino grueso, liberando allí su contenido. Este mecanismo se demostró con la liberación de insulina y la determinación de su disponibilidad farmacológica, detectándose vitamina B6-6-carboxifluoresceína y salicilamida, y con el seguimiento radiológico de una cápsula rellena con BaSO₄.

Poli-N-Acetil-Glucosamina potencia la absorción de macromoléculas a través del epitelio intestinal, una importante propiedad para la administración oral de proteínas y péptidos. Por ejemplo, se desarrolló un sistema de micropartículas en un núcleo múltiple sensible al pH, consistente en micronúcleos de Poli-N-Acetil-Glucosamina mucoadhesivos atrapados en el polímero acrílico entérico Eudagrit⁴⁷. Con este sistema se estudió el fármaco antiinflamatorio diclofenac sódico, después de un trabajo preliminar realizado con albúmina sérica bovina marcada con isotiocanantofluoresceína. Las micropartículas se escapaban a la disolución en el estómago y alcanzaban la región intestinal, donde se disuelve el recubrimiento acrílico. Entonces, los micronúcleos desnudos de Poli-N-Acetil-Glucosamina se adhieren a la mucosa intestinal, liberando el compuesto atrapado. La liberación del fármaco es completa en cuanto Poli-N-Acetil-Glucosamina sufre la acción degradante de las bacterias del colon. Estos estudios indican que Poli-N-Acetil-Glucosamina no inhibe la absorción de nutrientes como consecuencia de su adhesión a la superficie intestinal.

Algas y hongos

Las fibras extracelulares de *Cyclotella criptica*, *Thalassiosira mentagrophytes* y *Thalassiosira fluviatilis* están compuestas por quitina pura (15% del peso seco)⁴⁸⁻⁴⁹. Se ha propuesto el cultivo de estas algas para producir quitina de alta calidad⁵⁰. El alga *Poterochromonas* deposita sus fibras de quitina en la superficie celular⁵¹⁻⁵².

La pared celular de algunos órganos se ha valorado como alternativa a las conchas de crustáceos. El uso de estos hongos como fuente de producción de Poli-N-Acetil-

Glucosamina supone varias ventajas, la más importante de las cuales consiste en que la pared celular de algunos de ellos ⁵³ contiene una gran cantidad de Poli-N-Acetil-Glucosamina, cuyas propiedades fisicoquímicas se pueden controlar actuando sobre los parámetros de la fermentación. El proceso de extracción es sencillo y produce pocos residuos ⁵⁴.

Los pesos moleculares del Poli-N-Acetil-Glucosamina procedente de hongos muestran valores del orden de 100-450 kDa. El material quitinoso producido por los Basidiomicetos superiores se usa por vía oral para desinfección y como remedio preventivo para el tratamiento clínico de la insuficiencia hepática y renal, la cirrosis hepática y el cáncer. El análisis clínico indicó un ligero descenso en el nivel de intoxicación de los pacientes ⁵⁵. Los pacientes de edad avanzada mostraron una mejoría notable de su situación general y capacidad de trabajo, y tasas más bajas de enfermedad.

Aunque las quitinas y Poli-N-Acetil-Glucosamina no se han usado en la clínica hasta la fecha, son importantes porque los botánicos asimilan las algas a las plantas ⁵⁶. Por tanto, se podría decir que la quitina tiene un origen vegetal, lo que ayudaría a incluirla en la definición de fibra dietética. Por otro lado, la quitina y Poli-N-Acetil-Glucosamina de los hongos proporcionan las mismas ventajas que la quitina y Poli-N-Acetil-Glucosamina de origen animal.

¿Por qué no quitina?

Herrera y Mata-Segreda ⁵⁷ han descrito que la quitina liga más colato que el Poli-N-Acetil-Glucosamina. Los trabajos en curso confirman estos datos *in vitro*. El uso de quitina ayudaría a obviar las críticas relacionadas con la manipulación química de la producción del Poli-N-Acetil-Glucosamina. Evidentemente, la quitina sería amorfa para su administración oral.

Conclusiones

El significado biológico de Poli-N-Acetil-Glucosamina en el cuerpo humano depende de las acciones que ciertas hidrolasas humanas ejercen sobre él ⁵⁸. La investigación realizada en los últimos años ha llevado a las quitinas y Poli-N-Acetil-Glucosamina a la primera línea de actividades encaminadas a proporcionar herramientas médicas de auténtico valor en el campo de la farmacología general, curación de heridas, cirugía plástica, portadores de fármacos, suplementos dietéticos e inmunoestimulantes. En particular, Poli-N-Acetil-Glucosamina aparece como el biopolímero más eficaz y tolerable para el tratamiento de la hipercolesterolemia y del sobrepeso.

Agradecimiento

Se agradece encarecidamente la ayuda de Maria Weckx al reunir el material bibliográfico y preparar el manuscrito. Este trabajo se realizó con la colaboración financiera de MURST.