

## Del desecho agrícola a la farmacia: potencial terapéutico del estigma de maíz para el tratamiento de diabetes

Mara Ibeth Campos-Almazán<sup>a</sup>, Raúl Rodolfo Flores-Mena<sup>a</sup>, Linda-Lucila Landeros-Martínez<sup>a</sup>, Nora-Aydeé Sánchez-Bojorge<sup>a</sup> y Luz-María Rodríguez-Valdez<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario S/N, Campus UACH II, Chihuahua, Chihuahua, C.P. 31125, México.

\*[lmrodrig@uach.mx](mailto:lmrodrig@uach.mx)

Recibido 01 de Abril de 2024, Aceptado 28 de Junio de 2024

### Resumen

En México, el maíz es un elemento fundamental en la dieta diaria formando parte de una gran variedad de alimentos tradicionales en el país. La tendencia en la producción de este cereal indica que, junto con el arroz, son los de mayor producción a nivel mundial, y México forma parte de los principales productores de este cereal. No obstante, el grano, hojas y silaje de maíz son mayormente aprovechados en la industria alimentaria y ganadera, pero el estigma de maíz, es considerado desecho agrícola. Por otra parte, se ha observado que estos estigmas presentan actividad biológica, tales como actividad antidiabética. Por consiguiente, esta revisión presenta los avances actuales sobre el potencial terapéutico del estigma del maíz en el tratamiento para la diabetes tipo 2 y mecanismos de acción.

**Palabras clave:** Estigmas de maíz, desecho agrícola, actividad antidiabética.

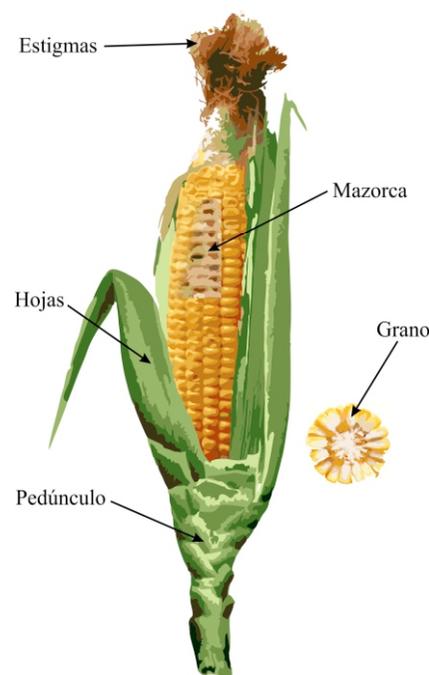
### Abstract

In Mexico, corn is a fundamental element in the daily diet, being part of a wide variety of traditional foods in the country. The production trend of this cereal, alongside rice, shows that they are the most widely produced globally, and Mexico is one of the leading producers of this cereal. Corn grain, leaves, and silage are primarily used in food and livestock industries, but corn silk is considered agricultural waste. On the other hand, it has been observed that corn silk exhibits biological activity, such as antidiabetic activity. This review discusses the latest developments regarding the application of corn silk for treating type 2 diabetes and the mechanisms of action.

**Keywords:** Maize stigmas, agricultural waste, antidiabetic activity.

### 1. Introducción

Uno de los cultivos de origen mexicano más importantes en el país es el maíz (*Zea mays* L.) [1]. En la Figura 1 se pueden observar las partes representativas del maíz como son: la mazorca, el grano, pedúnculo, hojas y estigmas. El grano y hojas de este cereal se aprovecha principalmente en la industria alimentaria, mientras que el uso del silaje de maíz es empleado en la industria ganadera y el estigma de maíz es considerado un desecho agrícola. Sin embargo, este último ha sido empleado para tratar diversas patologías tales como: cistitis, edema, cálculos renales, trastornos de próstata, infecciones urinarias, obesidad y diabetes mellitus en países como China, Turquía, Estados Unidos de América y Francia [2,3].



**Figura 1.** Partes del maíz: los estigmas, hojas, pedúnculo, mazorca y grano, para este último en una vista horizontal.

### 2. Estigmas de maíz como una potencial fuente de compuestos bioactivos con actividad antidiabética

Diversos estudios han evaluado el potencial antidiabético del estigma de maíz. En la Tabla 1, se muestran los estudios más recientes. El aumento de insulina en sangre fue investigado en un modelo de ratones Kunming con diabetes experimental inducida con aloxano. A estos ratones se les administró 4 diferentes concentraciones (0.5, 1.0, 2.0 y 4.0 g/Kg de peso corporal) del liofilizado del extracto acuoso de los estigmas de maíz durante 45 días. A dosis bajas del extracto no se observaron diferencias significativas con el control. Por otro lado, a la dosis de 4.0 g/Kg se observó un aumento en los niveles de insulina, disminución de la glucosa en sangre, una parcial recuperación de las células  $\beta$  pancreáticas y disminución de hemoglobina glucosilada en comparación con el control y los otros grupos tratados a bajas dosis del extracto. [4].

Asimismo, estos efectos antidiabéticos de los estigmas de maíz se han evaluado en diversas cepas de ratas Wistar [5], Goto-Kakizaki [6] y Sprague-Dawley [7]. Al modelo de ratas Wistar, con hiperglucemia inducida usando dexametasona, se les administró dos dosis de 50 y 100mg/Kg de peso corporal por 2 semanas y con ambas dosis observaron una disminución similar del 30% comparada con el control diabético [5]. Por otro lado, las ratas Goto-Kakizaki, un modelo espontáneo de diabetes tipo 2, fueron tratadas 0.20 g/kg de polvo liofilizado de estigmas de maíz observando una disminución del 20 % de glucosa en sangre en ayunas. En este estudio también se utilizó un modelo de pez cebra, en la cuál reportaron una disminución de la glucosa en sangre similar que en ratas (30%) [6]. Por último, esta actividad hipoglucemiante del estigma de maíz (a una dosis de 500 mg/kg durante 6) también fue observada en el modelo de ratas Sprague-Dawley con dismetabolismo de glucosa inducida por una dieta alta en sodio acompañada de una reducción en la resistencia de insulina [7].

Los datos anteriores nos sugieren que, los efectos biológicos del estigma de maíz pueden diferir dependiendo del tipo de extracción (acuoso, hidroalcohólico o alcohólico) y la dosis (rango 0.05-4 g/Kg) en modelos animales, a pesar de ello, demuestran una disminución de glucosa y hemoglobina glucosilada.

De particular importancia, la actividad hipoglucémica se ha evaluado en estudios en humanos [8]. En este estudio se incluyeron hombres con diabetes tipo 2 de entre 35-60 años, que estaban bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales. Se administraron 2 dosis del polvo de estigma de maíz en forma de cápsulas por 60 días. Posteriormente, los niveles de glucosa en sangre fueron medidos y se determinaron una reducción de alrededor del 11% para el grupo tratado con 1 g del polvo de estigma de maíz y del 15% para la dosis de 2 g en comparación con el grupo de pacientes control.

Por otro lado, los estigmas de maíz han mostrado otros efectos antidiabéticos como inhibición de enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa como  $\alpha$ -glucosidasas y  $\alpha$ -amilasa [9-11] y actividad antioxidante [12]. La inhibición de las enzimas se ha evaluado a través de cinética enzimática. Sabiu y colaboradores [9] encontraron inhibiciones de tipo acompetitivas para la  $\alpha$ -glucosidasas (con un valor de  $IC_{50}=0.93$  mg/mL) y no

competitiva para la  $\alpha$ -amilasa (valor de  $IC_{50}=5.89$  mg/mL) empleando un extracto acuoso de los estigmas de maíz.

Por el contrario, en otro estudio, realizado por Zhang y colaboradores [10], compararon la actividad inhibitoria del extracto acuoso e hidroalcohólico (etanol:agua 80:20 v/v). Este último, ha presentado mejor efecto inhibitorio en ambas enzimas, 93.3% para el extracto etanólico y 69.3% para el acuoso en la  $\alpha$ -glucosidasas. Incluso hicieron un comparativo entre los diferentes estados de maduración de los estigmas de maíz, demostrando que, a mayor maduración de estos, mayor contenido de fenoles. Cabe mencionar que los estigmas de maíz maduros fueron utilizados para la medición de las actividades enzimáticas. Esto nos sugiere que los compuestos fenólicos podrían ser los responsables de la inhibición de las  $\alpha$ -glucosidasas.

Los datos obtenidos en el anterior trabajo concuerdan con el reportado por Alvarado-Díaz y colaboradores [11]. En su estudio compararon dos fracciones obtenidas de un extracto hidroalcohólico (etanol 80%), la fracción con alto contenido de sacáridos no inhibió a la  $\alpha$ -glucosidasas y la otra fracción con abundante contenido en fenoles presentó una inhibición del 50%.

Por otro lado, Wang y colaboradores [12] han aislado 4 flavonoides del estigma de maíz para determinar su actividad antioxidante, entre ellos el compuesto silkone A, el cual no ha sido previamente reportado. Esta actividad biológica es importante en un estado de diabetes tipo 2 debido al aumento desregulado de especies reactivas de oxígeno.

Lo anterior nos sugiere el enorme potencial que presentan los estigmas de maíz como fuente de compuestos activos para el desarrollo de una terapia alternativa para la diabetes tipo 2.

**Tabla 1.** Estudios que reportan la actividad antidiabética de los estigmas de maíz tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*.

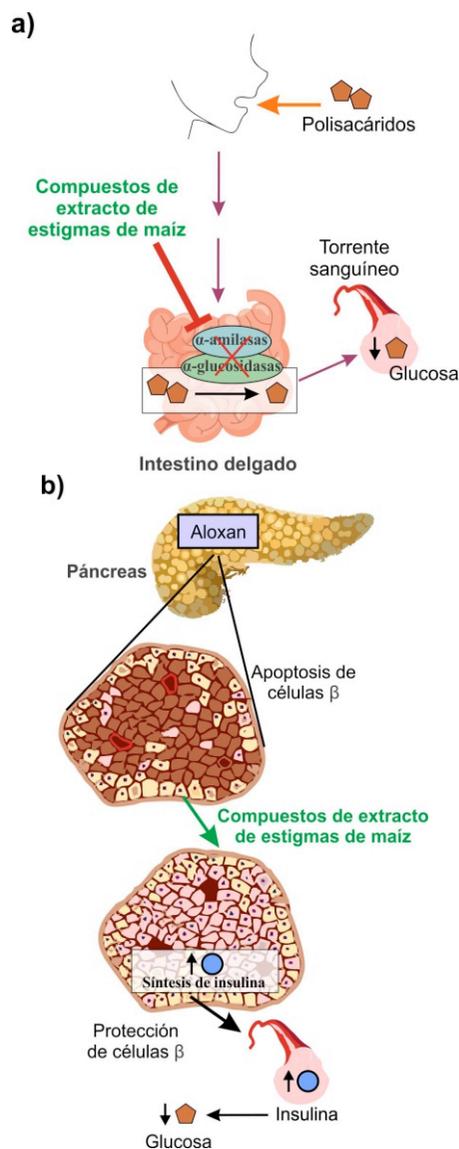
Modelo de estudio	Efecto biológico	Método de extracción	Ref
<i>in vivo</i>	Aumento de los niveles de insulina en sangre, disminución de los niveles de glucosa en sangre y la hemoglobina glucosilada en ratones Kunming	Extracto acuoso 10 g peso seco de estigmas de maíz en 100 ml de agua destilada hirviendo por 20 min	[4]
<i>in vivo</i>	Disminución de los niveles de glucosa en sangre en ratas Wistar	Extracto hidroalcohólico (etanol 70 %) 250 g peso seco de estigmas de maíz en 1 L 30:70 v/v agua:etanol	[5]

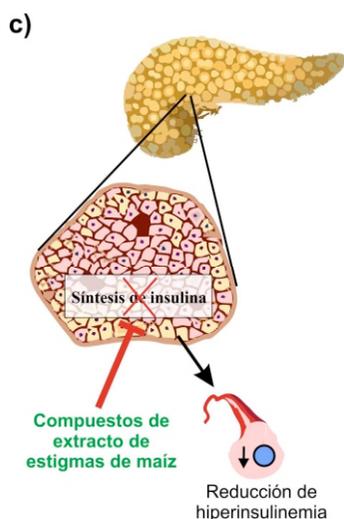
		Extracto acuoso	
<i>in vivo</i>	Disminución de glucosa en sangre en ratas Goto-Kakizaki y pez cebra y reducción de hemoglobina glucosilada en ratas Goto-Kakizaki	300 g peso seco de estigma de maíz fueron sumergidos en 3 L de agua destilada por 30 min a 25 °C, posterior a eso se aumentó la temperatura a punto de ebullición por 1 h.	[6]
<i>in vivo</i>	Reducción en la resistencia de insulina y disminución de los niveles de glucosa en sangre en ratas Sprague-Dawley	Extracto alcohólico (100%)  ~50 g de estigma de maíz disueltas en 200 ml de 100% metanol	[7]
preclínico	Disminución de glucosa en sangre en humanos	Estigmas de maíz en polvo	[8]
<i>in vitro</i>	Inhibición de las enzimas $\alpha$ -amilasa y la $\alpha$ -glucosidasas	Extracto acuoso  650 g de estigma de maíz pulverizado en 6.5 L agua destilada por 48 h	[9]
<i>in vitro</i>	Inhibición de la $\alpha$ -glucosidasas	Extracto acuoso (polvo de estigma: agua destilada 1:20 w/v)	[10]
<i>in vitro</i>	Inhibición de $\alpha$ -glucosidasas	Extracto hidroalcohólico (estigma de maíz: etanol 80 % 1:2 w/v)  Extracto hidroalcohólico (etanol 80 %)  Proporción 1:10 w/v estigmas de maíz: solución	[11]

		etanol agua 80:20 v/v	
<i>in vitro</i>	Actividad antioxidante	Flavonoides aislados	[12]

### 3. Mecanismos de acción involucrados en la actividad antidiabética de los estigmas de maíz

Se han reportado diversos mecanismos de acción por los cuales los estigmas de maíz llevan a cabo su actividad antidiabética. En la Figura 2 se ilustran algunos de ellos. El efecto hipoglucemiante se ha relacionado con la inhibición de las enzimas  $\alpha$ -glucosidasas y  $\alpha$ -amilasas (Figura 2a). Estas enzimas participan en la hidrólisis de polisacáridos a monosacárido, su inhibición disminuye la absorción de los monosacáridos y lo anterior lleva a la reducción de los niveles de glucosa exógena en la sangre [9-11].





**Figura 2.** Mecanismos de acción implicados en la actividad hipoglucemiante de los estigmas de maíz. **A) y b)** Mecanismos de acción asociados a la disminución de glucosa en sangre. **c)** Mecanismo de acción relacionado con la reducción de la resistencia a la insulina.

Conjuntamente, se ha observado que extractos de estigmas de maíz aumentan los niveles de insulina en sangre al proteger las células  $\beta$  pancreáticas de daños producidos por el aloxano, un compuesto que induce apoptosis de células  $\beta$ , y a su vez se estimula la síntesis de insulina (Figura 2b) [4]. En contraste, también se ha documentado que estos extractos reducen los niveles de insulina, esto como un mecanismo para la disminución de la resistencia a esta hormona (Figura 2c). En un estado de resistencia a la insulina, los niveles de insulina en sangre son superiores a los normales en relación con la cantidad de glucosa tanto en ayunas como en una condición de ingesta de alimentos. Este incremento de los niveles de insulina en sangre es conocido como hiperinsulinemia, el cual es un mecanismo que compensa la resistencia de insulina, en los tejidos periféricos, para normalizar los niveles de glucosa en sangre [7]. Por último, también se ha reportado que los extractos de estigmas de maíz presentan actividad antioxidante, los cuales pueden neutralizar el aumento de especies reactivas de oxígeno o nitrógeno en un estado de diabetes tipo 2 [12].

Por último, diversos tipos de compuestos activos presentes en el estigma de maíz han sido relacionados como potenciales responsables de los mecanismos de acción mencionados. Por ejemplo, se sugiere que, flavonoides, taninos, esteroides, saponinas y fenoles, están relacionadas con las inhibiciones de las enzimas  $\alpha$ -amilasa y la  $\alpha$ -glucosidasas [9] y la protección de células  $\beta$  pancreáticas [4] y por consiguiente de la actividad hipoglucémica reportada. Por otra parte, otros estudios resaltan la participación de los fenoles como potenciales inhibidores de estas enzimas [10,11].

#### 4. Conclusiones y perspectivas

En resumen, el uso de estigmas de maíz como fuente de compuestos activos, es un potencial significativo en el desarrollo de terapias alternativas para la diabetes tipo 2.

Los estudios analizados con anterioridad destacan los efectos prometedores en la regulación de la glucosa en sangre, la mejora de la sensibilidad a la insulina y la protección de células  $\beta$ , entre otros mecanismos relevantes para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

En conclusión, se ha evidenciado que los estigmas de maíz pueden ofrecer una alternativa viable para el tratamiento de esta patología. Sin embargo, a pesar de estos estudios, es crucial abordar diversas cuestiones antes de que este producto natural pueda ser ampliamente recomendado. Estas cuestiones incluyen una investigación más profunda sobre el compuesto o conjunto de compuestos responsables en tales actividades biológicas. Lo anterior permitiría generar una terapia específica, establecer dosis seguras y eficaces, así como comprender las posibles interacciones con los tratamientos actuales. De igual manera, la estandarización de los extractos y la validación de su actividad biológica en ensayos clínicos robustos son pasos fundamentales para su integración a la práctica clínica. De esta manera, podría ofrecerse una alternativa valiosa para la mejora en la calidad de vida de los pacientes afectados por diabetes tipo 2.

#### 5. Agradecimientos

Raúl Rodolfo Flores Mena y Mara Ibeth Campos Almazán agradecen a CONAHCYT por las becas posdoctorales otorgadas del programa de Estancias Posdoctorales por México 2023.

#### ORCID identificaciones

Mara Ibeth Campos-Almazán <https://orcid.org/0000-0003-0654-3199>

Raúl Rodolfo Flores-Mena <https://orcid.org/0000-0003-3845-1555>

Linda-Lucila Landeros-Martínez <https://orcid.org/0000-0002-7240-1458>

Nora-Aydeé Sánchez-Bojorge <https://orcid.org/0000-0002-0034-1214>

Luz-María Rodríguez-Valdez <https://orcid.org/0000-0002-4954-2631>

#### 6. Referencias

- [1] García-Lara, S., & Serna-Saldivar, S.O. (2019). Corn History and Culture. *Corn* (3<sup>rd</sup> ed.). AACC International Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811971-6.00001-2>
- [2] Kaur, P., Singh, J., Kaur, M., Rasane, P., Kaur, S., Kaur, J., Nanda, V., Mehta, C.M., & Sowdhanya, D. (2023). Corn Silk as an Agricultural Waste: A Comprehensive Review on Its Nutritional Composition and Bioactive Potential. *Waste Biomass Valorization*, 14, 1413–1432. <https://doi.org/10.1007/s12649-022-02016-0>
- [3] Vela, E. El Maíz Mexicano En La Historia. (2021). *Arqueología Mexicana*, 34–53.
- [4] Guo, J., Liu, T., Han, L., & Liu, Y. (2009). The Effects of Corn Silk on Glycaemic Metabolism. *Nutrition & Metabolism*, 6, 47. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-6-47>
- [5] Nkono, B.L.N.Y., Ablassé, R., Nzikoué, S., Kédi, L.M., Noa, P.Y.A., Dzeufiet, P.D.D., Sokeng, S.D., & Kamtchouing, P. (2022). Hypoglycemic and Antihyperlipidemic Effects of Hydroalcoholic Extract of Maize Silk on Dexamethasone-Induced-Hyperglycemic Rats. *Journal of Cardio-diabetes*

- and metabolic disorders, 2, 15–22. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200606224708>
- [6] Liang, H., Zhang, R., Zhou, L., Wu, X., Chen, J., Li, X., Chen, J., Shan, L., & Wang, H. (2024). Corn Stigma Ameliorates Hyperglycemia in Zebrafish and GK Rats of Type 2 Diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 325, 117746. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117746>
- [7] Oyabambi, A.O., Michael, O.S., Imam-Fulani, A.O., Babatunde, S.S., Oni, K.T., & Sanni, D.O. (2021). Corn Silk (Stigma Maydis) Aqueous Extract Attenuates High-Salt Induced Glucose Dysregulation and Cardiac Dyslipidemia: Involvement of Phosphoinositide 3-Kinase Activities. *Journal of African Association of Physiological Sciences*, 9, 105–112.
- [8] Shahzad, M.K., Shahzad, M.A., Qadeer, U., & Mehmood, A. (2022). Investigation of Phytochemical Profiling and Therapeutic Effects of Corn Silk against Diabetes in Human Male Subjects. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35.
- [9] Sabiu, S., O'neill, F.H., & Ashafa, A.O.T. (2016). Kinetics of  $\alpha$ -Amylase and  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory Potential of *Zea Mays* Linnaeus (Poaceae), *Stigma Maydis* Aqueous Extract: An *in Vitro* Assessment. *Journal of Ethnopharmacology*, 183, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.024>
- [10] Zhang, Y., Pang, J., Yao, L., Wang, C., Chen, B., Zheng, Q., Hu, Y., & Qiao, Y. A. (2024). Comparison of Chemical Composition, Bioactive Components and Hypoglycemic Activity of Stigma Maydis Obtained from Different Growing Times. *Cogent Food & Agriculture*, 10, 2338650. <https://doi.org/10.1080/23311932.2024.2338650>
- [11] Alvarado-Díaz, C.S., Gutiérrez-Méndez, N., Mendoza-López, M.L., Rodríguez-Rodríguez, M.Z., Quintero-Ramos, A., Landeros-Martínez, L.L., Rodríguez-Valdez, L.M., Rodríguez-Figueroa, J.C., Pérez-Vega, S., & Salmeron-Ochoa, I. (2019). Inhibitory Effect of Saccharides and Phenolic Compounds from Maize Silks on Intestinal  $\alpha$ -Glucosidases. *Journal of Food Biochemistry*, 43, 12896. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12896>
- [12] Wang, J., Zhou, W., Huang, X., & Song, S. (2023). Flavonoids with Antioxidant and Tyrosinase Inhibitory Activity from Corn Silk (*Stigma Maydis*). *Natural Product Research*, 37, 835–839. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2089986>
- [13] Singh, J., Rasane, P., Nanda, V., & Kaur, S. (2023). Bioactive Compounds of Corn Silk and Their Role in Management of Glycaemic Response. *Journal of Food Science and Technology*, 60, 1695–1710. <https://doi.org/10.1007/s13197-022-05442-z>