

Nutrición órgano-específica: patrones de respuesta *

Organ-specific nutrition: response patterns

SCHWARTZ, S.

Ciudad Sanitaria y Universitaria "Vall d'Hebrón", Barcelona. Hospital General Universitario "Vall d'Hebrón", Barcelona. España.

RESUMEN

Se plantea si la nutrición artificial está en el nivel de acción máxima organoespecífica. Demostrada la importancia de las proporciones de aminoácidos y su influencia sobre el "turnover" proteico se propone una sistemática para mejorar la acción organoespecífica de una fórmula nutritiva.

Palabras clave: Nutrición artificial, Nutrición organoespecífica.

ABSTRACT

This article sets out establish whether artificial nutrition is at the organospecific level of maximum action. Once the importance the amino acid rate has been shown and their influence over the proteic turnover, a systematization to improve the organospecific action of a nutritive formula is put forward.

Key words: Artificial nutrition, Organospecific nutrition.

Recibido: 2-6-1994.

Aceptado: 28-6-1994.

BIBLID [0004-2927(1995) 36:2; 179-186]

INTER-RELACIÓN ENTRE EL METABOLISMO PROTEICO Y LA VARIACIÓN CUALITATIVA DE SUBSTRATOS

Nuestro grupo demostró la importancia de la proporción de aminoácidos y su influencia sobre el "turnover" proteico (1, 2) y si a ello añadimos la importancia del "pool libre de aminoácidos como una entidad conectora entre los dos ciclos de nitrógeno (primer ciclo de ingesta y oxidación de sustratos y segundo ciclo de síntesis y degradación) (3, 4), se podría emitir la hipótesis de que el "turnover"

* Conferencia de Clausura del I Master de Nutrición y Bromatología. Departamento de Nutrición y Bromatología. Universidad de Granada.

proteico a nivel de órgano podría estar influenciado por : a) un sistema de regulación supracelular; b) por el tamaño del "pool" libre de aminoácidos; c) por el flujo de aminoácidos al órgano; d) por un sistema local de regulación celular.

La importancia del efecto regulador de los factores b, c, d, ha sido el objetivo de nuestros estudios (1, 5, 6, 7) y de ellos se desprende que los factores b-c actúan sobre el factor d, a nivel especialmente de la degradación, pero no de la síntesis proteica (8%) (1) siempre que el tamaño del "pool" libre de aminoácidos (¿citoplasmático?) esté por encima del tamaño del "pool" basal. Entendemos éste como la cantidad de cada aminoácidos por debajo de la cual ésta se transforma en limitante de la síntesis proteica. Este "pool" basal puede expandirse y transformarse en un punto de partida de la cinética de síntesis proteica de primer orden, iniciándose la entrada al "pool" que denominamos "útil" que permite el desarrollo de la cinética de orden cero. Es en este punto donde el aporte de sustratos muestra su efecto limitado y aparentemente no superable a nivel de "turnover" proteico y es también en este punto donde el efecto de la nutrición podría tener su límite dado que las masas de precursores y reguladores locales (efecto sobre síntesis y degradación) son adecuados y donde la velocidad de actuación (activación/inhibición por sustrato) no es apreciablemente mejorable y donde el estado energético (carga energética y potencial de fosforilación) no incrementa su eficacia.

NIVEL DE ACCIÓN MÁXIMA ÓRGANO-ESPECÍFICA

Surge ahora la pregunta de si la actual nutrición artificial está en el nivel de acción máxima órgano-específica. Parece evidente que no, dado que las composiciones nutritivas no tienen su fundamento en la hipótesis de acción molecular, desarrollada en los conceptos anteriormente expuestos, ni en lo que hace referencia a la composición nitrogenada ni calórica. También parece evidente que se están desarrollando formulaciones que están mejorando el efecto órgano-específico de las formulaciones basadas nada más que en mezclas de proteínas de alto poder biológico (definido en personas sanas) o de concentraciones plasmáticas de aminoácidos o de la velocidad de captación de aminoácidos por los tejidos. Las formulaciones más actualizadas se basan en el aprovechamiento de los efectos teóricos y/o prácticos de cada sustrato. El aprovechar efectos y no realizar una nutrición causal todavía sitúa la eficacia de la nutrición a un nivel mejorable. Sirva como ejemplo un sustrato que en la actualidad está muy en boga, la glutamina.

La glutamina es el aminoácido más abundante del plasma sanguíneo, presentándose también a altas concentraciones a nivel celular. Juega un papel de control en diversas vías metabólicas (8), siendo: un vehículo para el transporte de nitrógeno entre diferentes órganos, un sustrato para la amoniogénesis renal

y un precursor para la formación de nucleótidos y otras macromoléculas. Posee una función reguladora sobre la síntesis de glucógeno y el "turnover" proteico y es considerado como un substrato metabólico importante para las células de la mucosa intestinal, o de otras con gran capacidad proliferativa, pero al poder ser sintetizado por el propio organismo no está considerado como un aminoácido esencial. Se ha sugerido que la disminución de esta fuente de nitrógeno, no esencial a nivel de músculo, se puede llegar a convertir en un factor limitante para una adecuada síntesis de proteínas, provocando incluso una atrofia de la mucosa intestinal y alteraciones en la función inmunológica. En este sentido se ha planteado la necesidad de suplementar las nutriciones tanto enterales como parenterales con glutamina. La universalización de este concepto conduce a una falta de eficacia ya que si bien es correcto para fases hipercatabólicas, no es válido para la fase metabólica estable y en fases no hipercatabólicas, como hemos demostrado (9).

En relación a los triacilglicéridos de cadena media estudiamos su efecto sobre la síntesis proteica de la mucosa yeyunal en diferentes modelos experimentales: el traumático mediante la producción de una fractura de fémur seguida de la inserción de una aguja de Kirschner; el modelo de resección hepático del 70% según técnica descrita por Higgins y cols. (10) y el modelo del Shunt portocava término-lateral. Los dos primeros modelos no presentaron déficit de biosíntesis endógena de carnitina mientras que el tercer modelo sí la presentaba aún con ingesta rica de lisina y metionina. De nuestros resultados experimentales (7, 11, 12, 13) y de los estudios de Takase y Goda (14), Weinberg y cols. (15), y Vanderhoof y cols. (59), llegamos a las siguientes conclusiones generales:

1. La vía de administración de los MCT es de gran importancia y los enterocitos podrían ser considerados como uno de los principales órganos diana.
2. Proporciones de MCT superiores al 80% del aporte lipídico no ofrecen ninguna ventaja para la mucosa yeyunal y sí producen efectos indeseables.
3. El efecto de los MCT en la síntesis proteica de la mucosa yeyunal depende de la fase metabólica.
4. Se observa una correlación directa entre el incremento de la masa de la mucosa yeyunal y la concentración de MCT, pero no se observa correlación entre masa y la función de esta masa en síntesis proteica. Asimismo se observa una correlación positiva entre proporción de MCT y actividad enzimática en la membrana del cepillo, así como en la concentración de fosfolípidos en los *microvilli*. Por tanto parece que la acción de los MCT en los enterocitos es local y diferenciada.

SISTEMÁTICA PARA MEJORAR LA ACCIÓN ÓRGANO-ESPECÍFICA DE UNA FÓRMULA NUTRITIVA

Por todo lo expuesto, es evidente que podemos mejorar la acción de la nutrición sobre el metabolismo proteico órgano-específico modificando la composición cualitativa de las nutriciones artificiales. La sistemática que proponemos es la siguiente:

1. Fijar la edad: infancia, juventud, madurez y vejez.
2. Fijar la fase metabólica: hipermetabólica o hipercatabólica.
3. Análisis en cada supuesto de los flujos de substratos inter-órganos, tamaño del "pool" de substratos en cada célula y órgano y su efecto sobre el metabolismo proteico.
4. Elaboración de la formulación teórica de la composición nutritiva.
5. Ajuste muy exacto mediante ensayo experimental primero, y clínico posteriormente.

Con esta metodología se conseguirá establecer la cinética de orden cero de la síntesis proteica e inhibir la degradación. De todas maneras este avance todavía es insuficiente ya que si bien colocamos el metabolismo proteico en balance positivo no permite colocar la síntesis proteica global ni específica a un nivel de velocidad superior a la conseguida por los substratos en la cinética de orden cero.

A partir de ahora surge una segunda pregunta: ¿Cómo se podría incrementar todavía más la síntesis proteica? Dado que se han agotado las posibilidades de los substratos pretendemos basar la respuesta en los reguladores supracelulares.

Conocemos dos mecanismos de acción: el de las moléculas peptídicas/polipeptídicas y el de las moléculas esteroideas y tiroideas. Las moléculas peptídicas/polipeptídicas tienen receptores proteicos de membrana, actúan por segundos mensajeros y su acción se traduce modificando actividades enzimáticas. Las moléculas esteroideas y tiroideas tienen receptores citoplasmáticos, migran al núcleo, se unen a puntos específicos de ADN e intensifican la transcripción de genes específicos.

Sin duda ambos tipos de reguladores pueden ser utilizados a fin de conseguir el objetivo de incrementar la síntesis proteica global y específica, pero hemos realizado la elección de los reguladores peptídicos/polipeptídicos por considerarlos más superficiales (activación enzimática) y por tanto teóricamente más fácilmente controlables y con una previsión de escasos efectos secundarios.

El principal objetivo es añadir factores reguladores peptídicos/polipeptídicos a la nutrición sin considerar de momento la vía de administración definitiva de éstos.

Estos factores reguladores pueden clasificarse, de forma práctica, en dos

grandes grupos: los que actúan mediante segundos mensajeros AMPc, GMPc, y Ca^{++} , y los que sus receptores son miembros de la familia de las tirosinaquinasas.

Para los del primer grupo y AMPc como segundo mensajero, la activación necesita además del factor peptídico/polipeptídico, la presencia de GTP (17) y de una proteína estimuladora llamada "proteína G". La forma GTP de la "Proteína G" activa la adenilato-ciclasa (18), mientras que la forma DGP no. El flujo de información va del complejo regulador peptídico/polipeptídico-receptor a la "proteína G" y de allí a la adenilato-ciclasa. La "proteína G" es una GTPasa, clave para la regulación de activación e inactivación. La adenilato-ciclasa activa la síntesis del AMPc que se une a subunidades reguladoras de protein-quinasas suspendiendo la inhibición catalítica condicionando una respuesta biológica. La fosforilación del complejo regulador peptídico/polipeptídico receptor a nivel de este último, impide al complejo catalizar el intercambio GDO-GTP y que se bloquee la transmisión de la señal (19).

Por otra parte los reguladores que actúan mediante el GMPc utilizan una cascada parecida a la del AMPc perteneciendo la proteína acopladora de señales a la familia de las "proteínas G". La citada proteína que es periférica de membrana sufre interconversión entre un estado GDP inactivo y otro GTP activo. Esta forma activada, activa a una fosfodiesterasa que a la vez hidroliza rápidamente el GMPc. La fosfodiesterasa se inactiva mediante la hidrólisis del GTP unido a la "proteína G" que tiene una subunidad con actividad GTPasa. La fosforilación de la primera proteína inductora bloquea la unión a la "proteína G" y sintetiza GMPc catalizada por la adenilato-ciclasa.

De todo lo expuesto puede deducirse, y así se confirma en trabajos experimentales, que las concentraciones de AMPc y GMPc guardan correlación inversa para una determinada acción, que en nuestro caso sería la síntesis proteica. Por nuestra parte (20) hemos observado en ratas sépticas, que presentaban un incremento de la síntesis proteica hepática, un descenso de la concentración tisular de AMPc. Los trabajos (21, 22, 23) confirman que la disminución de la concentración del AMPc y/o el aumento del GMPc se acompaña de un incremento de la síntesis proteica.

Los reguladores peptídico/polipeptídico que tienen como segundo mensajero el calcio actúan aumentando la concentración intracelular de éste. Lo realizan mediante la degradación de los fosfoinosítoles. El calcio se une a la calmodulina que se activa y a la vez activa a determinados enzimas. Se ha de destacar que hay una solapación entre dos segundos mensajeros AMPc y Ca^{++} .

El sistema del calcio parece ser más rápido que los otros dos sistemas, dado que no requiere síntesis enzimática.

De las múltiples posibilidades de regulación metabólica que ofrecen los mecanismos descritos anteriormente, hemos elegido: 1) los que no estimulan la adenilato-ciclasa o los que la inhiben mediante proteínas reguladoras que nece-

sitan GTP o mediante la activación del AMPc fosfodiesterasa; 2) los que incrementan la concentración de GMPc vía indirecta por el calcio.

En este sentido los factores reguladores que parecen más interesantes son la insulina, la hormona de crecimiento y la adenosina (nucleósido).

El segundo grupo de factores reguladores tienen receptores con actividad tirosin-quinasa. La activación se efectúa por la unión del factor por la parte extracelular del receptor. La actividad quinasa se estimula por autofosforilación del receptor en su localización citoplasmática (19).

El proceso se inicia por la unión del factor que estimula la actividad en el dominio citoplasmático de la tirosin-quinasa. Se hidroliza ATP y se autofosforilan dominios de tirosin-quinasa que aumentan su actividad catalítica hasta en ausencia de estos receptores del factor regulador inicial, con lo cual se favorece la ampliación de la respuesta. La activación conduce a la respuesta biológica que es directamente dependiente del tipo de factor y de la célula diana y en ocasiones sería necesaria la presencia concomitante de más de un factor a fin de poder conseguir el efecto deseado. Dentro de este grupo, los factores teóricamente más útiles a nuestros propósitos son los factores de crecimiento. Su elección depende del tipo de acción buscado en un tejido diana. A título de ejemplo, el factor epidérmico estimula el crecimiento de las células epiteliales, el FGF estimula la proliferación de células mesenquimáticas, el IGF-I, la captación del sulfato por el cartilago y el IGF-II, la proliferación de células mesenquimáticas.

La optimización de las actuales nutriciones órgano-específicas pasa por:

1. La disponibilidad de fórmulas nitrogenadas que obtengan una concentración intracelular de aminoácidos que permitan una síntesis proteica de orden cero y una inhibición de las proteasas lisosomales que condicionen el balance positivo de nitrógeno.
2. La disponibilidad de substratos calóricos que permitan una acción local y general a nivel de masa y de funcionalismo de ésta.
3. La adición de factores reguladores que permitan incrementar la velocidad de síntesis proteica sin modificar la afinidad por el substrato siempre que no se favorezca el crecimiento de la masa neoplásica.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) SCHWARTZ, S.; FARRIOL, M.; PADRO, J. B.; PIE, J.; SABIN, P. and SAGÜES L.: *Valuation of protein metabolism and albumin in patients submitted to peripheral: parenteral nutrition (PNN)*. Infusionstherapie, 1984, **11** (3):137-140.
- (2) MCGILVERY, R. W. y GOLDSTEIN, G. W.: *Bioquímica: Aplicaciones Clínicas*. Ed. Interamericana, 1986, **28-29**:591-641.
- (3) SCHWARTZ, S.; FARRIOL, M.; GARCÍA-ARUMI, E.; ANDREU, A. L.; LÓPEZ-HELLÍN, J. and ARBÓS, M. A.: *The proportion of amino acids in enteral and parenteral diets: then,*