

Artículo de revisión

Macronutrientes actuando como señalizadores moleculares: Dando sentido científico a los alimentos que comemos

*Nava González Edna J.*¹

¹ Universidad Autónoma de Nuevo León.

RESUMEN

Tradicionalmente la utilización de la dietoterapéutica nutricional se ha basado en relacionar el consumo de macronutrientes y sus efectos sobre las diferentes patologías metabólicas (obesidad, diabetes) enfocada exclusivamente en preceptos de epidemiología y bioquímica nutricional. Esta perspectiva no ha proporcionado bases científicas suficientes que puedan ser traducidas a recomendaciones dietéticas que mejoren por completo esta salud metabólica tanto individual como a través de estrategias colectivas de salud pública. En épocas recientes las ciencias de la nutrición se han dirigido en traducir este enfoque dietoterapéutico y entenderlo como una colección de señales moleculares que podrían tener acciones similares a las hormonas, actuando a través de vías de señalización en la membrana celular y receptores nucleares. Este nuevo punto de vista parece proveer evidencias entre lo que comemos, la prescripción dietoterapéutica y las enfermedades metabólicas. En un futuro cercano será posible con este enfoque de nutrición a nivel molecular efectuar recomendaciones dietoterapéuticas basadas en la habilidad específica de su composición de macronutrientes en modular vías moleculares de señalización relevantes, y así poder prevenir o tratar las enfermedades metabólicas relacionadas con la nutrición.

Palabras claves: macronutrientes, alimentos, nutrición, alimentación, dieta.

SUMMARY

Traditionally, the use of a nutritional therapeutics is based on recommendations for macronutrient consumption and their effects on different metabolic diseases (obesity, diabetes). This approach has exclusively been focused on precepts of epidemiology and nutritional biochemistry. This perspective has not provided sufficient scientific basis that can be translated into precise dietary recommendations able to improve metabolic health individually and through collective public strategies. In recent times the nutritional sciences have focused on translating this dietary approach and understand it as a collection of molecular signals that could have cellular functions, acting through signaling pathways in the cell membrane and nuclear receptors. This novel perspective seems to provide a link between what we eat, the dietary prescription and the treatment and prevention of metabolic diseases. In the near future it will be possible with this molecular-based nutritional therapeutic approach to design tailor-made diets based on the specific composition of macronutrients to modulate relevant signaling pathways, and thus to prevent or treat metabolic diseases related to nutrition.

Key words: Macronutrients, food, nutrition, feeding, diet.

Autor de correspondencia: Edna Nava González. Universidad Autónoma de Nuevo León, México. Correo electrónico: edna.navag@uanl.mx

Fecha de Recepción: 27 de abril de 2016

Fecha de Aceptación: 12 de agosto de 2016

Introducción.

La palabra dieta, de origen griego, "*diaita*", pasó al latín como "*dioeta*" y su significado es régimen de vida. Se utiliza la palabra dieta para referirse a los alimentos que consume un ser vivo para poder cumplir sus necesidades vitales. Una dieta equilibrada en los seres humanos debe contener hidratos de carbono, proteínas, lípidos o grasas, vitaminas y minerales. Y en general, dieta se refiere al conjunto de comidas y bebidas que toma o debe tomar una persona que tiene regulada su alimentación. Se puede considerar al concepto de dietoterapéutica como el tratamiento o coadyuvante al tratamiento de determinadas patologías mediante la dietética y/o la alimentación (1,2).

Es bien conocido que nuestra dieta (ingesta de alimentos día a día) ejerce una influencia inmensa en nuestra salud. Instancias internacionales reconocidas como la Organización Mundial de la Salud (OMS), han recomendado que una reducción del consumo de grasas saturadas reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Dichas recomendaciones se originaron en los años 70's de líneas de investigación que incluyeron estudios epidemiológicos entre diferentes países, e investigaciones metabólicas en grupos de individuos para determinar sus niveles de colesterol, de lipoproteínas de baja densidad y su ingesta de alimentos, así como de experimentos en modelos animales, que al parecer sustentaron una sólida evidencia que la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas incrementa el riesgo de enfermedad arterial coronaria (3).

Sin embargo, aunque estas recomendaciones se han considerado de suma importancia, la investigación en nutrientes específicos con respecto a reducción y prevención de riesgo cardiovascular, parece dirigirse a un enfoque más concreto. Existe evidencia inequívoca, que la reducción de la ingesta de grasa varía profundamente en sus efectos sobre incrementar o reducir riesgo cardiovascular dependiendo del tipo de ácido graso que se

recomienda consumir, como se ha demostrado con el reemplazo con ácidos grasos poliinsaturados (aceites vegetales), que al incrementar su consumo, se disminuye el riesgo cardiovascular (4).

Otro ejemplo es el interminable debate con respecto a que si un exceso en la ingesta de dietas ricas en grasas, incrementan la ganancia de peso o si los responsables de este aumento de peso son los hidratos de carbono procesados. Basada en la evidencia disponible la epidemia de la obesidad probablemente ha sido el resultado de un incremento en la ingesta total de calorías, quizá no de cambios en un exceso de grasa o hidratos de carbono que pudieron haber actuado independientemente del total de exceso de calorías para desarrollar la obesidad (5-7).

En efecto, la evidencia científica sobre cómo los diferentes componentes específicos de los alimentos ingeridos afectan nuestra biología, no ha podido ser determinada. Existe actualmente un fuerte cuestionamiento sobre si en realidad esta obsesión de enfocarnos exclusivamente en las calorías provenientes de los diferentes macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y grasas), con respecto a efectuar dietas generales para mejorar nuestra salud metabólica, es la apropiada. El objetivo de este artículo es tratar de documentar la evidencia de cómo los sustratos de los nutrientes derivados de los alimentos podrían activar señalizaciones y cascadas intracelulares para regular la salud metabólica.

Epidemiología y bioquímica nutricional.

Dos principios básicos han prácticamente dirigido el entorno sobre la investigación y la aplicación clínica entre los alimentos y la salud metabólica, uno de ellos es la epidemiología nutricional cuya intención se dirige a grupos de individuos que ingieren diferentes alimentos, son comparados con respecto a sus índices de salud, como sería su peso corporal, con el objetivo de determinar si dichos alimentos ingeridos son más o menos saludables con respecto a su entorno metabólico. La mayoría de los estudios de epidemiología nutricional

siempre han encontrado la dificultad de medir la exposición de un individuo a su dieta e ingesta de nutrientes con fines de alimentación (8).

La dieta y la actividad física como factores del medio ambiente predisponentes que influyen en el desarrollo de la obesidad, son los parámetros más difíciles de evaluar en investigaciones observacionales que dan lugar a errores en su medición. La realidad, es que toda la gente come diferentes alimentos y los individuos tienden a olvidar rápidamente qué comieron, añadiéndose el hecho de que no siempre se conocen los ingredientes de los platillos que consumimos. Además, la epidemiología nutricional se ha enfocado preferentemente en el papel de la dieta durante la vida adulta, y en realidad las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición parecen tener su origen en estos periodos tempranos de nuestra vida. El crecimiento y el desarrollo de los tejidos son susceptibles a la influencia de los nutrientes durante los periodos de crecimiento, por lo que el efecto de la dieta podría ser acumulativa y el impacto que observamos a largo plazo en la aparición de estas enfermedades crónico- degenerativas, es traducida a su particularidad de enfermedad décadas después (9).

Otro aspecto a considerar se relaciona con que los individuos que tratan de alimentarse con una dieta saludable están probablemente practicando un estilo de vida más sano en general. Por lo anterior no es posible medir todos los marcadores relevantes a un estilo de vida saludable con la profundidad suficiente para eliminar confusores. Y es esta inhabilidad de poder distinguir el efecto estricto de la dieta de otros relacionados con los factores de un estilo de vida saludable el que implica una verdadera dificultad en la validación entre las asociaciones entre la enfermedad y dieta observada en estos estudios (10).

Quizá estos puntos y la falta de una medición más apropiada en la variación de la dieta en las poblaciones estudiadas, presentan el principal obstáculo en la identificación del papel verdadero de la alimentación en la salud y

enfermedad desde la perspectiva de la epidemiología nutricional (9,10).

El otro enfoque que también ha sido actualmente cuestionado es la bioquímica nutricional, cuyo objetivo es determinar cómo los diferentes macronutrientes son procesados metabólicamente para proveer energía al organismo. Contempla exclusivamente el simplístico aspecto de analizar que en cierta cantidad de calorías, cómo sus componentes de macronutrientes afectan la homeostasis energética dando lugar a aumentar o disminuir los depósitos de grasa de acuerdo a dicha ingesta calórica, sin considerar la composición específica de los hidratos de carbono, proteínas o grasas. En efecto, el interminable debate indicando que si un individuo come 100 calorías de grasa o 100 calorías de hidratos de carbono, y de alguna manera tengan el mismo efecto en la acumulación o pérdida de grasa no es tan sencillo (11,12).

Alimentos como hormonas

Hoy en día existe sólida evidencia sugiriendo que los substratos circulando en el torrente sanguíneo derivados de los alimentos que consumimos, tienen acciones específicas desde el punto de vista molecular para activar receptores y vías de señalización celulares más allá de la simple premisa de proporcionar energía y nutrientes esenciales al organismo. Varios estudios recientemente han postulado que los macronutrientes derivados de los alimentos podrían ser considerados como un cóctel de hormonas que se dirigen a objetivos específicos para retardar, acelerar o modular una acción fisiológica.

Es pertinente analizar que la definición de una hormona es considerada como un metabolito regulatorio (proteína) que es producido en un órgano en particular, es transportado en la sangre y ejerce su acción en otro órgano distinto (órgano blanco) para estimular o inhibir células específicas. Esta acción hormonal produce sus efectos sobre las células blanco interactuando con receptores que se encuentran en la superficie celular, dando lugar a cascada de señalizaciones intracelulares vía receptores nucleares para regular la transcripción

genómica. Es válido entonces efectuar una analogía indicando que aunque los macronutrientes de los alimentos no se producen en el organismo, al ser ingeridos, procesados, digeridos y absorbidos, sus componentes viajan también a través de la sangre y de alguna manera actúan como moléculas señalizadoras activando receptores de las superficies celulares e influyendo también en la regulación de la transcripción genómica (13).

Ácidos grasos omega 3

Una clara muestra sobre cómo la epidemiología nutricional podría guiarnos inapropiadamente se representa en el ejemplo de la protección de desarrollar síndrome cardiometabólico y ganancia de peso a través de los beneficios que ejerce el ingerir ácidos grasos omega tres (14).

Un análisis profundo nos indica que la simple bioquímica no podría explicar ampliamente el por qué los ácidos grasos omega 3 dan lugar a estos beneficios cardiovasculares comparados a cualquier ácido graso. El papel de la biología molecular esclarece el panorama indicando que estos ácidos grasos omega 3 se unen y activan el receptor de superficie celular GPR120, que es expresado principalmente en el tejido adiposo y el músculo. Diferentes estudios han reportado que una señalización disminuida de GPR120 se asocia a inflamación, ganancia de peso, y alteración en el metabolismo de la glucosa, tanto en humanos como en modelos animales. Lo anterior nos indica que la ingesta de grasas, y en particular de los ácidos grasos omega 3, ejercen sus efectos benéficos sobre el sistema cardiovascular y el tejido adiposo, a través de señalizaciones específicas en receptores celulares en tejidos claves para mejorar el metabolismo independiente del aporte de energía de este nutriente (15,16).

PPAR Gamma

Otro ejemplo es el receptor nuclear denominado activador del proliferador del peroxisoma gamma que es activado por una amplia variedad de ácidos grasos, y a través de esta señalización, regula la transcripción de genes que influyen fuertemente en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Cuando

se prescribe un agonista PPAR gamma, la acción farmacológica resulta en un aumento de los depósitos de grasa y un incremento en el tejido adiposo, actuando también en el hipotálamo causando hiperfagia, situaciones que dan como resultado un exceso de grasa corporal, de lo contrario cuando se reduce la actividad del PPAR gamma en el cerebro, el efecto es una disminución del consumo de dietas altas en grasa y una consecuente pérdida de peso. Estas investigaciones han dado lugar a entender cómo los componentes de las dietas altas en grasa cuando se consumen en exceso y ocasionan aumento de peso, efectúan estos cambios metabólicos al activar receptores para ácidos grasos específicos en el interior del cerebro (17,18).

Grelina

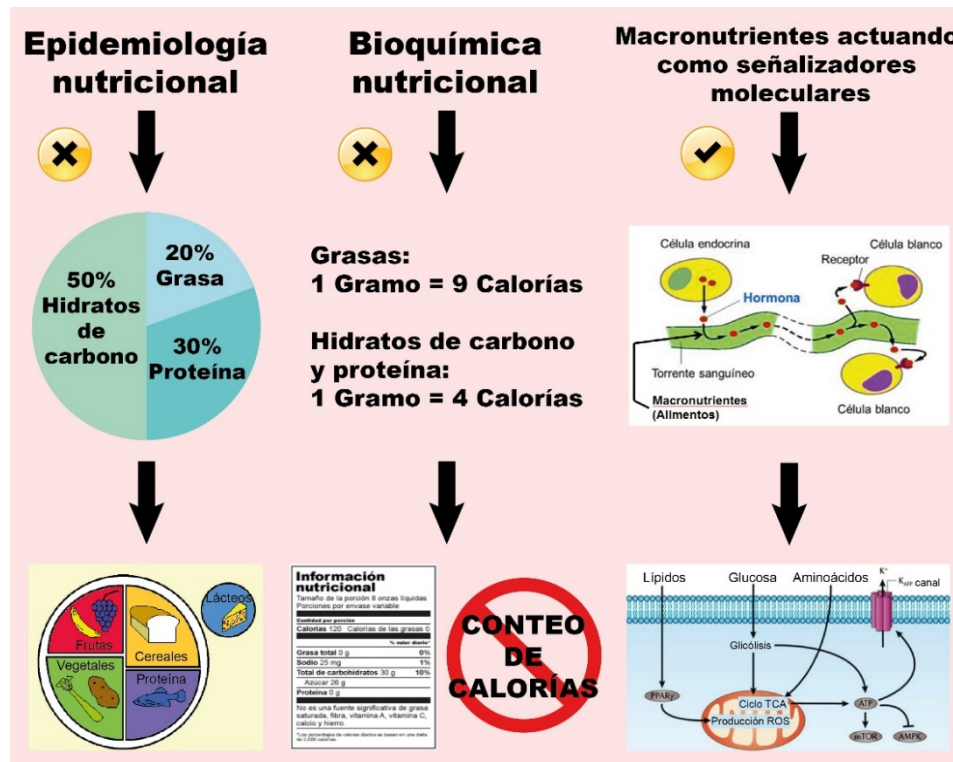
La hormona derivada del estómago denominada grelina, cuya acción es aumentar la ingesta de alimentos y la ganancia de peso al unirse a su receptor denominado secretagogo para la hormona del crecimiento (GHSR). Un detalle importante indica que para que se puedan efectuar las acciones de la grelina de manera efectiva, es prioritaria la presencia de un ácido graso que necesita unirse a la molécula como una cadena accesoria. Hoy se sabe que las diferentes cadenas accesorias derivadas de los ácidos grasos que provienen de diferentes ingestas de grasa, tienen la particularidad de cambiar o modular la penetrancia de la grelina para aumentar la ingesta de alimentos (19,20).

De la unión entre ácidos grasos y grelina podemos aducir que componentes específicos de la dieta (macronutrientes) son capaces de ejercer efectos metabólicos semejantes a las hormonas al interactuar física y bioquímicamente con otras hormonas peptídicas; así mismo, en el caso específico de la interacción de los ácidos grasos con la grelina, las cadenas accesorias provienen de los alimentos ingeridos y no del tejido adiposo (21). En efecto, la identificación reciente de la enzima específica responsable para la activación de la grelina es una O-aciltransferasa denominada GOAT. Esta enzima es esencial para la acetilación de la grelina y es la que se une a

estos ácidos grasos específicos para estimular potentemente el apetito (22).

celular. En resumen, mTor es una cinasa de serina-treonina, que regula la progresión y el

Figura 1. Comparación entre epidemiología nutricional, bioquímica nutricional y macronutrientes actuando como señalizadores moleculares



mTor

De manera relevante, también los aminoácidos contenidos en las proteínas de los alimentos que ingerimos, tienen potente actividad como señalizadores moleculares. Uno de los ejemplos más conocidos son los aminoácidos de cadena ramificada, principalmente la leucina, que se sabe activa la vía mTor (objetivo en mamíferos de rapamicina). Esta importante molécula es un complejo proteico que funciona como sensor de nutrientes y ejerce un fuerte control sobre la síntesis de proteínas, su actividad está íntimamente relacionada a las acciones de la insulina, factores de crecimiento, el sistema inmune, el estrés oxidativo y principalmente el control metabólico de los aminoácidos. Su principal papel es la activación para la síntesis proteica y de manera sencilla, al parecer, es la clave para que las células puedan crecer y proliferarse, y por ende, producir más proteínas. Son la parte clave de los mecanismos que aseguran adecuados recursos energéticos y disponibilidad de nutrientes en el ambiente

crecimiento del ciclo celular, las acciones de la insulina y el metabolismo proteico (23). Estudios recientes han demostrado que el aminoácido leucina activa directamente la vía de señalización molecular mTor en el sistema nervioso central, causando una reducción de la ingesta de alimentos y una pérdida de peso corporal (24).

Microbiota intestinal

Un significativo avance de las ciencias de la nutrición ha sido el entender cómo la microbiota intestinal induce vías de señalización molecular indirectas para influenciar procesos moleculares, fisiológicos y metabólicos en el organismo. Un ejemplo relevante es cómo los hidratos de carbono complejos no digeribles y la fibra son metabolizados por la flora intestinal microbiana y fermentados en ácidos grasos de cadena corta como producto final. Los más relevantes son el acetato, el propionato y el butirato (25,26).

La fermentación bacteriana de prebióticos no digeribles (fibra), al convertirlos en ácidos

grasos de cadena corta modulan a nivel celular la liberación de hormonas intestinales que intervienen sobre el eje insulino -glucosa y el metabolismo. Se ha podido documentar que estos ácidos grasos de cadena corta, al unirse y activar receptores de superficie celular para ácidos grasos (FFAR2 y FFAR3) desencadenan la secreción de la hormona incretina GLP1. Estos receptores específicos son expresados precisamente en las células L enteroendócrinas que producen GLP1. De esta manera, la ingesta de fibra no digerible, a través de estos ácidos grasos de cadena corta, influyen directamente en el efecto incretina intestinal para facilitar la expresión de insulina y el metabolismo de los hidratos de carbono en músculo (27). Se ha documentado también que el acetato y el propionato activan de manera directa el receptor FFAR2 en adipocitos dando lugar a un incremento en la expresión de la leptina (28). El mensaje se dirige a entender como la interacción de hidratos de carbono dietéticos no digeribles al ser modificados por la flora microbiana, y generando la producción de ácidos grasos específicos de cadena corta, que al unirse a receptores en el intestino y en el adipocito modulan de manera importante la homeostasis energética y el metabolismo de la glucosa.

Conclusión

Hoy en día parece ser indispensable que el profesional de la nutrición contemple a los alimentos y a los macronutrientes como hormonas o señalizadores moleculares, para poder efectuar recomendaciones dietoterapéuticas mucho más precisas al promover la salud y tratar enfermedades específicas.

En primer instancia, se debe tratar de eliminar la utilización exclusiva de la epidemiología nutricional como la herramienta terapéutica para identificar lo que la población saludable consume, y debe complementarse con la habilidad del nutriólogo de diseñar planes de alimentación o dietas basadas en macronutrientes que puedan alterar y/o modular vías de señalización en tejidos

específicos donde afecta la enfermedad metabólica.

También se debe contemplar que los macronutrientes han sido convencionalmente clasificados por sus propiedades bioquímicas de acuerdo a la cantidad de energía que producen, en vez de su capacidad para activar receptores moleculares de manera similar a como actúa una hormona.

Quizá podría ser más efectivo que al prescribir un plan de alimentación o dieta, se examine en primera instancia las propiedades de señalización molecular de sus macronutrientes, en vez de solamente contabilizar sus calorías para tratar de promover un aumento o disminución de peso corporal. Si se pudiera identificar estos macronutrientes específicos de los alimentos y sus interacciones con sus receptores moleculares, estaríamos abriendo una amplia ventana para dilucidar la relación de qué comemos y qué nos causa una enfermedad.

Referencias

1. Department of Agriculture (US); Department of Health and Human Services (US). Dietary Guidelines for Americans. 2010 December ; 7th. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
2. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008; 31 1:S61–78.
3. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. *World Health Org Tech Rep*. 2003; 916(i-viii):1–149 (Geneva).
4. Harris WS et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *J Nutr*. 2009; 139(4):804S–819S.

5. Youn JH. Fat sensing and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(4):263-75.
6. Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. Public health: The toxic truth about sugar. *Nature*. 2012; 482(7383):27-9.
7. Lammert O, Grunnet N, Faber P, Bjørnsbo KS, Dich J, Larsen LO, Neese RA, Hellerstein MK, Quistorff B. Effects of isoenergetic overfeeding of either carbohydrate or fat in young men. *Br J Nutr*. 2000, 84(2):233-45.
8. Karin B Michels. Nutritional epidemiology—past, present, future *Int. J. Epidemiol*. 2003; 32 (4): 486-488.
9. Michels KB. A renaissance for measurement error. *Int J Epidemiol*. 2001; 30:421–22.
10. Kipnis V, Carroll RJ, Freedman LS, Li L. Implications of a new dietary measurement error model for estimation of relative risk: application to four calibration studies. *Am J Epidemiol*. 1999; 150:642–51.
11. Feinman RD, Fine EJ. Thermodynamics and Metabolic Advantage of Weight Loss Diets. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2003; 1:209-219.
12. Feinman RD1, Fine EJ. "A calorie is a calorie" violates the second law of thermodynamics. *Jul. Nutr J*. 2004; 28;3:9.
13. André C, Cota D. Coupling nutrient sensing to metabolic homeostasis: the role of the mammalian target of rapamycin complex 1 pathway. *Proc Nutr Soc*. 2012 Nov; 71(4):502-10.
14. Delarue J, LeFoll C, Corporeau C, Lucas D. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity?. *Reprod Nutr Dev*. 2004 May-Jun; 44(3):289-99.
15. Oh DY, Olefsky JM. Omega 3 fatty acids and GPR120. *Cell Metab*. 2012 May; 15(5):564-5.
16. Mo XL, Wei HK, Peng J, Tao YX. Free fatty acid receptor GPR120 and pathogenesis of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013; 114:251-76.
17. Savage DB. PPAR gamma as a metabolic regulator: insights from genomics and pharmacology. *Expert Rev Mol Med*. 2005 Jan 25; 7(1):1-16.
18. Derosa G, Maffioli P. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) agonists on glycemic control, lipid profile and cardiovascular risk. *Curr Mol Pharmacol*. 2012 Jun; 5(2):272-81.
19. Heppner KM, Müller TD, Tong J, Tschöp MH. Ghrelin in the control of energy, lipid, and glucose metabolism. *Methods Enzymol*. 2012;514:249-60.
20. Al Massadi O, Tschöp MH, Tong J. Ghrelin acylation and metabolic control. *Peptides*. 2011 Nov; 32(11):2301-8.
21. Gutierrez JA, et al. Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:6320–5.