

TRABAJOS GENERALES

Efectos de las dietas desequilibradas en aminoácidos: sus proyecciones en la nutrición humana

JUAN C. SANAHUJA

Departamento de Bromatología y Nutrición Experimental.
Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Nuestros primeros trabajos sobre los efectos de las dietas que presentan un desequilibrio en su contenido en aminoácidos, confirmaron los resultados de Harper, quien fue el primero en observar los cambios en las respuestas fisiológicas producidas en las ratas por la ingestión de dietas de ese tipo: disminución de la ingesta alimentaria y retardo en el crecimiento (1).

Sin embargo, ya en aquellas experiencias pudimos observar también otros efectos no descritos previamente, el desequilibrio afectaba la preferencia por las dietas y la curva normal de consumo. Así, cuando a ratas en depleción proteica se ofrecían simultáneamente dos dietas diferentes, una desequilibrada en sus aminoácidos (6% fibrina más 3.4% de una mezcla de aminoácidos esenciales carente de histidina) y la otra, libre de proteínas, los animales consumían durante tres días la dieta desequilibrada únicamente; pero a partir de ese momento, comenzaban a ingerir con preferencia y en forma gradual, la dieta libre de proteínas, hasta llegar a rechazar totalmente la desequilibrada, pese a que mientras consumían ésta aumentaron de peso a diferencia de lo que sucede con la ingestión de la dieta sin proteínas. Algunos animales llega-

ban a morir por inanición sin volver a probar la dieta desequilibrada. Esta peculiar preferencia se reversibilizaba, normalizándose, cuando a la dieta desequilibrada se incorporaba 0.1% de histidina, su aminoácido limitante (2, 3).

En otras experiencias observamos también que la disminución en la ingesta de la dieta desequilibrada, era precedida por una alteración del cuadro de aminoácidos plasmáticos, con una caída en la concentración del limitante, histidina en este caso, y un aumento en la concentración de los otros aminoácidos esenciales. Las relaciones entre las concentraciones de algunos de los aminoácidos esenciales y la de histidina, eran tanto más elevadas cuando el consumo de la dieta se hallaba más disminuído.

Sobre la base de tales resultados, postulamos que los cambios en el cuadro de aminoácidos plasmáticos constituirían parte de un mecanismo homeostático, tendiente a disminuir el consumo de mezclas de aminoácidos mal equilibrados (4).

En experiencias posteriores utilizamos una dieta basal que contenía 10% de gluten de trigo suplementado con lisina; en esta dieta se creó un desequilibrio por agregado de 3.1% de una mezcla de aminoácidos carente de treonina, en este caso, aminoácido limitante de la dieta basal. Las ratas que consumían esta dieta desequilibrada por 2 semanas, manifestaban una pérdida de apetito, concurrentemente con un descenso en la concentración plasmática de treonina, al tiempo que los valores de las relaciones de otros aminoácidos esenciales a treonina aumentaban (5).

Además pudimos establecer que los valores del cociente de apetito era significativamente inferiores en las ratas que consumían dietas desequilibradas con respecto a los animales controles, confirmándose así nuestra hipótesis por la cual sosteníamos que la disminución de la ingesta era un efecto primario del desequilibrio (6) y no una consecuencia de la disminución del ritmo de crecimiento.

En experiencias de "pair-feeding", el contenido en proteínas, en aminoácidos libres y en treonina del hígado de las ratas que consumían la dieta desequilibrada era superior al de las que se alimentaban con la dieta basal. Consecuentemente en aquéllas, la relación: treonina hepática/treonina plasmática, se hallaba muy aumentada. Como la anorexia

coincidía con un máximo valor para esa relación, pudimos presumir que los cambios en el apetito se relacionaban no solo con alteraciones en el cuadro de aminoácidos plasmáticos, sino también con alteraciones en la proporción relativa de los aminoácidos entre el plasma y los fluidos tisulares. Además, como el glicógeno hepático también se halla aumentado por la ingesta de dietas desequilibradas, no podía descartarse la posibilidad de una interrelación entre el comportamiento alimentario y la magnitud de los depósitos de glicógeno (5).

Los resultados de experiencias posteriores, donde estudiamos el efecto del cortisol y de la insulina sobre el desequilibrio, confirmaron que la curva de consumo guarda una correlación más significativa con la relación de aminoácidos totales / aminoácido limitante, en plasma, que con la proporción relativa del aminoácido limitante entre el plasma y los fluidos tisulares (7).

Más recientemente hemos empleado en nuestros estudios dietas desequilibradas, constituídas únicamente por mezclas de proteínas naturales. Las dietas basales contenían, como única fuente de proteínas huevo entero parcialmente desgrasado en diferentes concentraciones, de modo de aportar niveles crecientes de lisina disponible. Las dietas desequilibradas por el contrario contenían una mezcla de huevo desgrasado en polvo y gluten de trigo en diferentes proporciones.

En una experiencia típica de esta serie, tanto en la dieta basal como en la desequilibrada la proporción del aminoácido limitante (L-lisina) era idéntica: 0.4%. Pero mientras la dieta basal contenía 6.2% de huevo en polvo desgrasado suplementado con 0.2% de L-lisina, la dieta desequilibrada contenía una mezcla de 6.2% de huevo en polvo desgrasado y 16% de gluten de trigo. El desequilibrio se creaba aquí por el exceso de aminoácidos provistos por una proteína, gluten de trigo. La dieta basal contenía 98.6% de proteína completa como porcentaje de la proteína total, en cambio en la desequilibrada ese valor era solo de 25.1%.

Cuando las ratas sometidas a una previa depleción proteínica, consumían por 24 horas la dieta desequilibrada, la ingesta era inferior a la de los controles, aunque su ganancia de peso era igual o aún mayor que la de éstos.

TABLA N° 1

CONSUMO ALIMENTICIO Y MODIFICACIONES DEL PESO EN LAS RATAS EN DEPLECION PROTEICA ALIMENTADAS CON UNA DIETA DESEQUILIBRADA "ad libitum" POR 24 hs, CON UN SUBSIGUIENTE PERIODO DE AYUNO DE 4 hs.

<u>Dieta</u>	<u>Lisina disp.</u>	<u>Prot. completa</u>	<u>Consumo</u>	<u>Aumento de peso</u>		<u>Pérdida de peso durante el ayuno</u> (1)
				<u>A las 24 hs</u>	<u>A las 28 hs</u>	
	%	%	g/24 hs	g	g	%
Desequilibrada ⁽²⁾	0.40	4.40	9.9±0.3 ⁴⁻⁵	6.7±0.6	2.6±0.3 ⁵	63.1±4.4 ⁵
Basal (equilibrada) ³	0.40	4.40	12.9±0.3	7.6±0.5	4.6±0.4	38.7±3.0

1. Expresado como % del peso ganado durante el período de 24 hs.
2. Contiene = 6.2% de huevo en polvo parcialmente desgrasado + 16% de gluten de trigo.
3. Contiene = 6.2% de huevo en polvo parcialmente desgrasado + 0.2% de lisina, como C1H.
4. Media ± DE de la media.
5. Diferencia altamente significativa ($p < 0.01$) con el grupo alimentado con la dieta basal.

TABLA N° 2

CONTENIDO DE AGUA CORPORAL EN LAS RATAS EN DEPLECIÓN PROTEICA ALIMENTADAS CON UNA DIETA DESEQUILIBRADA "ad libitum" POR 24 hs., CON UN SUBSIGUIENTE PERIODO DE AYUNO DE 4 hs.

<u>Dieta</u>	<u>Lisina disp.</u>	<u>Prot. completa</u>	<u>Contenido de agua corporal</u>		
			<u>Tiempo cero</u> ¹	<u>Al final de las 24 hs</u>	<u>Al final de las 28 hs</u>
	%	%	% de peso corporal		
Desequilibrada ²	0.40	4.40	70.5 ± 0.4 ⁴	71.2 ± 0.5 ⁵	69.2 ± 0.4
Basal (equilibrada) ³	0.40	4.40	70.5 ± 0.4	68.3 ± 0.5	68.0 ± 0.5

1. Luego de un período de 4 hs. posterior a la depleción proteica.
2. Contiene = 6.2% de huevo en polvo parcialmente desgrasado + 16% de gluten de trigo.
3. Contiene = 6.2% de huevo en polvo parcialmente desgrasado + 0.2% de lisina, como C1H.
4. Media ± DE de la media.
5. Diferencia altamente significativa ($p < 0.01$) con el grupo alimentado con la dieta basal.

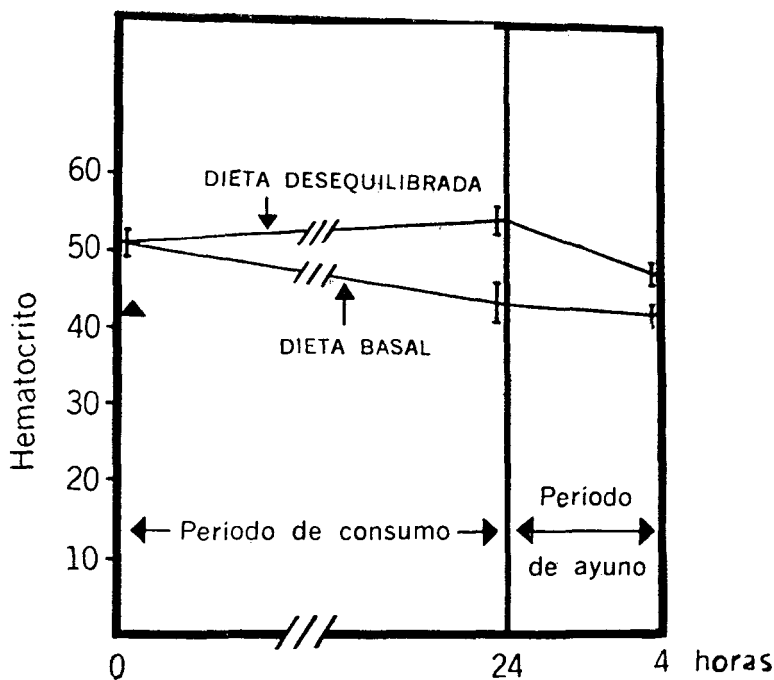


FIGURA Nº 1

Valores del hematocrito de ratas en depleción proteica, después de un período de 24 horas de alimentación con dieta desequilibrada y una equilibrada (basal) y un subsiguiente período de ayuno de 4 horas. ▲ Valor normal. Las líneas verticales representan DE de la media. Composición de las dietas, Ver tabla 1.

Además, el contenido de agua corporal, expresado porcentualmente se hallaba significativamente elevado y por ende la relación agua corporal total/peso seco corporal se encontraba incrementada respecto al tiempo cero. Este resultado estaba indicando que la retención hídrica podría ser responsable de la mayor parte del peso ganado durante el período de consumo de la dieta. Después de un ayuno de 4 horas subsiguiente al período experimental de 24 horas, las ratas alimentadas con la dieta desequilibrada perdían un gran porcentaje del peso ganado durante aquel período, siendo su contenido final de agua corporal significativamente inferior al que tenían al cabo de las 24 horas (Tablas 1 y 2). También pudimos observar en estos animales que el valor del hematocrito se encontraba aumentado luego del período de alimentación, disminuyendo después del período de ayuno (8) (Fig. 1).

Sobre la base de estas observaciones pudimos afirmar que en esos animales los cambios fisiológicos, se producían en la siguiente secuencia: la ingestión de las dietas desequilibradas origina una afluencia excesiva de aminoácidos al pool corporal, que al no poder ser utilizados para la síntesis de proteínas, se acumulan en los tejidos, con lo cual presumiblemente se produce un flujo osmótico desde el espacio extracelular. El glicógeno corporal aumentado contribuiría a esta retención hídrica. Una consecuencia de ese proceso lo constituye el valor elevado del hematocrito al final del período de consumo. Durante el ayuno subsiguiente, la eliminación del exceso de agua, paralela a la excreción del exceso de aminoácidos o de sus metabolitos, sería responsable de la pérdida de peso, con la consiguiente normalización del equilibrio hídrico, reflejada en la normalización del hematocrito.

Resultados similares se obtuvieron en experimentos de larga duración. Los animales que consumían la dieta desequilibrada ganaron menos peso que los controles en relación con la cantidad de proteína ingerida, pero esa ganancia era mayor si se la relacionaba al total de proteína completa consumida. Sin embargo, estas ratas tenían un porcentaje de proteína corporal disminuído, hallándose, en cambio aumentado el del agua. Como consecuencia, los valores de la relación de nitrógeno corporal/agua corporal eran inferiores a los anormales (9) (10).

En estas ratas los valores del hematocrito, del glicógeno corporal y de la proteínas hepáticas eran superiores al de los controles, fenómenos similares a los observados en las experiencias de corta duración.

El elevado contenido de glicógeno corporal permitía apoyar la teoría de que el exceso de los aminoácidos no utilizables en el proceso anabólico, serían metabolizados por vía de la gluconeogénesis.

Finalmente, nuevas observaciones nos permitieron establecer que estos cambios en la composición corporal, afectan el proceso de "maduración química" de los tejidos (Tabla 3). La evolución de la relación de incrementos de edad (RIE) definida como el cociente entre los cambios de edad aparente, —calculada a partir de la relación porcentual N/H₂O de la

TABLA Nº 3
MADURACION QUIMICA DE LAS RATAS ALIMENTADAS CON UNA DIETA DESEQUILIBRADA "ad libitum"
DURANTE 2 SEMANAS

<u>Dieta</u>	<u>Edad cronológica</u>	<u>N/H₂O corporal</u>	<u>"Edad aparente"¹</u>	<u>Indice de maduración²</u>	<u>RIE³</u>
	días	%	días	%	
Tiempo cero	24	3.4±0.1 ⁶	24	100	-
Desequilibrada ⁴	39	2.8±0.2 ⁷	14	36	-0.66
Basal ⁵	39	3.9±0.3	39	100	+ 1

1. Edad correspondiente a los animales que madurando normalmente, tienen idéntica relación de N/H₂O corporal.
2. Relación "edad aparente"/edad cronológica.
3. Relación de incrementos de edad expresada como = cambio en edad aparente/cambio en edad cronológica.
4. Contiene = 6.2% de huevo en polvo parcialmente desgrasado + 16% de gluten de trigo.
5. Contiene = 6.2% de huevo en polvo parcialmente desgrasado + 0.2% de lisina, como C1H.
6. Media ± DE de la media.
7. Diferencia altamente significativa (p<0.01) con el grupo alimentado con la dieta basal.

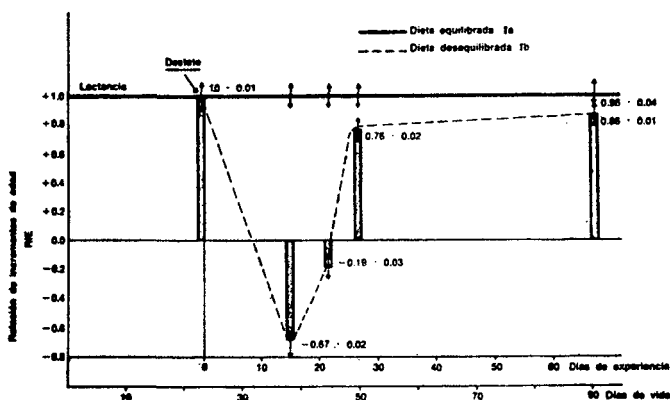


FIGURA N° 2

Modificaciones del valor de la relación de incrementos de edad (RIE) (Cambios en edad aparente/cambios en edad cronológica) en ratas alimentadas con una dieta desequilibrada y una equilibrada (basal) desde el destete. Composición de las dietas, ver Tabla 1.

carcasa— y los cambios de edad cronológica se halla muy distorsionada en las ratas que ingieren proteínas desequilibradas (Fig. 2).

La disminución del RIE se refleja también en la disminución de la excreción de creatinina por unidad de peso corporal. La mayor ganancia de peso de los animales desequilibrados con respecto a los controles —que ingieren una baja cantidad de proteína equilibrada— estaría asociada no solo con un mayor contenido en agua tisular sino también con un aumento en la síntesis de tejido conectivo. La relación incrementada: proteína de colágeno/proteína total, estaría indicando una síntesis de proteínas tisulares alterada, con una preferente movilización de los aminoácidos no utilizables, hacia la síntesis de colágeno (11).

Los procesos adaptativos de la ingestión prolongada de proteínas desequilibradas abarcan otros trastornos metabólicos además de la alteración de la relación N/H₂O. Modificaciones en la distribución de los electrolitos tisulares, pérdida de potasio cerebral y cambios en la actividad de algunas enzimas adaptativas aparecen como efectos específicos del desequilibrio, lo cual está indicando que la “maduración bioquímica” también se ve afectada por éste (11).

De todo este conjunto de observaciones puede deducirse, que en la rata un cuadro desequilibrado de aminoácidos en la dieta, no solo produce alteraciones en el apetito, en la preferencia por la dieta, en la curva de consumo y en el ritmo de crecimiento, sino que afecta también profundamente, la composición corporal.

Estos efectos parecen ser los resultantes tanto de una respuesta homeostática normal tendiente a prevenir cambios drásticos en las concentraciones de aminoácidos en el plasma, como de la presencia en los tejidos de una excesiva concentración de algunos aminoácidos que superan la capacidad de homeostasis del organismo para su remoción a una velocidad compatible con una normal composición corporal.

El estudio de los efectos que se producen por la presencia en la dieta de un cuadro desequilibrado de aminoácidos se ha orientado hasta el presente fundamentalmente hacia el campo del conocimiento básico y experimental del metabolismo de las proteínas, algo lejano al de sus posibles inferencias en el terreno de la alimentación humana. Es admitido que en los alimentos comunes, sus proteínas presentan un cuadro de aminoácidos que pese a posibles deficiencias parciales de mayor o menor importancia, no alcanzan a constituir un verdadero cuadro desequilibrado en el sentido específico de este concepto, por lo cual se hallarían libres de los efectos experimentalmente demostrados para las proteínas desequilibradas.

Sin embargo, así como por una parte la mezcla en proporciones óptimas de dos o más proteínas de baja calidad puede suplementar su valor biológico, en el otro extremo, cuando estas proporciones se alejan de ese óptimo, la posibilidad existe de que se cree un cuadro desequilibrado de aminoácidos.

Las dietas que contienen huevo y gluten de trigo, usadas en los trabajos experimentales aquí descritos, constituyen un ejemplo de ello.

Y esto es tanto más probable que ocurra cuando se trata de dietas o alimentos especiales para niños en los cuales los requerimientos de aminoácidos por unidad de peso corporal se hallan muy aumentados respecto a los adultos.

Idénticos riesgos pueden correrse en la fortificación de alimentos proteínicos cuando no se conoce exactamente la

secuencia y la disponibilidad de los aminoácidos de su proteína, aspecto éste sobre el cual ya hemos llamado la atención (12).

Por otra parte muchos de los efectos producidos en las ratas por el consumo de dietas desequilibradas son semejantes a algunos de los signos o síntomas que se describen en los niños que padecen de kwashiorkor: disminución del apetito y del crecimiento, alteraciones en el contenido de proteínas y glícógeno corporal y modificaciones en el contenido y distribución de agua y electrolitos.

No parece pues temerario afirmar, a la luz de todas estas evidencias que no debe descartarse la posibilidad de que los cuadros de aminoácidos característicos del desequilibrio, —que aparecen con frecuencia en las dietas que contienen proteínas vegetales de mediano o bajo valor biológico semejantes a las que consumen los niños en las zonas en que el kwashiorkor es prevalente— constituyan un factor de importancia en el desarrollo de esta enfermedad.

El estudio de esos posibles efectos nos ha permitido formular una interpretación de las interrelaciones entre desequilibrio y baja relación proteínas/calorías de la dieta, que serían responsables de muchas de las modificaciones bioquímicas observables en el kwashiorkor (13).

Las dificultades en lograr la recuperación de esos niños por la administración de cantidades elevadas de proteínas de baja calidad biológica y la notable mejoría que se obtiene con cantidades relativamente pequeñas de proteínas animales de elevado valor biológico apoyan nuestra presunción.

Todas estas consideraciones nos hacen pensar que, quizá ha llegado el momento de replantear el problema de las dietas desequilibradas en aminoácidos y trasladar su estudio del plano estrictamente académico y experimental en el que se ha desenvuelto hasta el presente, al de la nutrición aplicada, considerándolas como un factor cuya importancia no puede dejar de ser evaluada adecuadamente en relación tanto con la etiología como con el tratamiento de la malnutrición proteínico-calórica infantil.

BIBLIOGRAFIA

1. Harper, A. E. Balance and imbalance of amino acids. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 69: 1025-1041, 1958.
2. Sanahuja, J. C. & A. E. Harper. Effect of amino acid imbalance on food intake and preference. *Am J. Physiol.*, 202: 165-170, 1962.
3. Sanahuja, J. C. & A. E. Harper. Amino acid balance and imbalance. XII Effect of amino acid imbalance on self selection of diet by the rat. *J. Nutrition*, 91: 407-414, 1967.
4. Sanahuja, J. C. & A. E. Harper. Effect of dietary amino acid pattern on plasma amino acid pattern and food intake. *Am. J. of Physiol.*, 204: 686-690, 1963.
5. Sanahuja, J. C., M. E. Río & M. N. Lede. Decrease in appetite and biochemical changes in amino acid imbalance in the rat. *J. Nutrition*, 86: 424-432, 1965.
6. Sanahuja, J. C. & M. E. Río. Initial effects of amino acid imbalance in the rat. *J. Nutrition*, 91: 407-414, 1967.
7. Sanahuja, J. C. & M. E. Río. Effect of hormones on amino acid imbalance in short term experiments. I. Effect of insulin and cortisol on threonine limited diets. *Nutr. Rep. Intern.*, 3: 101-109, 1971.
8. Sanahuja, J. C. & M. E. Río. Effect of imbalanced diets containing natural proteins on appetite and body composition in the rat. *J. Nutrition*, 95: 295-302, 1968.
9. Río, M. E., S. J. Closa & J. C. Sanahuja. Changes in body composition in rats fed natural imbalanced diets. *J. Nutrition*, 100: 69-72, 1970.
10. Closa, S. J., M. E. Río & J. C. Sanahuja. Composición corporal de ratas adultas alimentadas desde el destete con proteínas desequilibradas en sus aminoácidos. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, 21: 69-86, 1970.
11. Sanahuja, J. C. & M. E. Río. Desequilibrio de aminoácidos y "maduración química" en la rata. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, 22: 133-146, 1972.
12. Sanahuja, J. C. Implication of amino acid imbalance studies in rats in amino acid fortification of protein foods. Ed. by N. Scrimshaw & A. Altschul. M. I. T. press, Cambridge, USA, 1969, p. 179.
13. Sanahuja, J. C. & M. E. Río. Biochemical aspects of protein malnutrition (kwashiorkor). *Vitalstoffe Zivilisationskrankheiten*, 15: 57-59, 1970.