

## PAPEL NUTRICIONAL DE LOS GLUTAMATOS

*Joel Faintuch*

### 1. INTRODUCCIÓN

El glutamato monosódico (GMS) es la sal sódica del ácido glutámico, el cual se libera una vez en el interior del organismo. El ácido glutámico, como la glutamina con la cual está relacionado, es un aminoácido no esencial de cinco carbonos. Se encuentra en las proteínas de la dieta habitual, y en el plasma de niños y adultos, como un integrante del aminograma normal.

El consumo de GMS es, generalmente, voluntario y con fines culinarios, pero, a veces, la ingestión es menos consciente, a través de la ingesta de alimentos industrializados. El ácido glutámico, a su vez, está presente en proteínas animales y vegetales de amplio consumo. Biológicamente, su consumo no es obligatorio, dado que, como otros aminoácidos no esenciales, puede ser sintetizado en el hígado a partir de otras fuentes. No obstante, a lo largo de los últimos 50 años, diversas funciones nutricionales y metabólicas importantes han sido asociadas a este compuesto. En este capítulo todas ellas serán revisadas (Tabla 5.1).

Tabla 5.1 – Principales acciones metabólicas del ácido glutámico y glutamatos

---

Neoglucogénesis
Síntesis de proteína muscular
Balance ácido-básico renal
Fuente de energía de los enterocitos
Ureogénesis en el hígado
Producción de glutatión
Precusores de arginina (aminoácido inmunomodulador)

---

## 2. SÍNTESIS PROTEICA

En las décadas de 1940 y 1950, luego del fin de la Segunda Guerra Mundial, fueron realizadas una serie de investigaciones que llevaron a Rose (Rose, 1968) a avalar una propuesta revolucionaria en 1968. En ella, se postulaba que algunos pocos aminoácidos dietéticos eran imprescindibles y en su conjunto eran probablemente suficientes para garantizar la síntesis proteica corporal. Todos los demás aminoácidos se comportarían como no esenciales (Rose, 1968).

Nacieron entonces los clásicos ocho aminoácidos de Rose, los que, cerca de una década después, sirvieron de sustrato para la “dieta del astronauta”. Esta dieta se metamorfoseó en las modernas mezclas de preparados monoméricos y oligoméricos para apoyo enteral, así como para las soluciones pioneras de nutrición intravenosa, cimientos de la moderna alimentación parenteral (Faintuch, 1976).

En las décadas siguientes, la experiencia demostró que las ideas de Rose fueron realmente notables y valiosas, especialmente para la época en que se realizaron, aunque incompletas. De hecho, el conjunto de aminoácidos prioritarios se enriqueció de varios componentes semiesenciales, condicionalmente esenciales y recomendables para determinadas enfermedades y situaciones clínicas, lo que duplicó, por lo menos, los ocho protagonistas iniciales.

Aún más, ha quedado de manifiesto que todos los aminoácidos no esenciales son, en realidad, deseables para una reposición dietética equilibrada y completa en la mayoría de las circunstancias. Prescindir de ellos, por ejemplo del ácido glutámico y la glutamina, acarrea diversos inconvenientes (Tabla 5.2), y sólo es justificable en determinados casos.

Tabla 5.2 – Ventajas de la oferta de todos los aminoácidos no esenciales.

Perfil más fisiológico de la alimentación
Aminograma plasmático más próximo de la normalidad
Menor costo metabólico para el hígado (desaminación, transaminación, transporte interórganos de nitrógeno)

Se sabe que el hígado está dotado de enzimas como desaminasas, transaminasas y otras capaces de sintetizar todos los aminoácidos no esenciales a partir de los esenciales o de otros sustratos. Sin embargo, no es menos cierto que esto involucra un proceso de consumo de energía que acaba sobrecargando las vías metabólicas celulares. Además, por no ajustarse al patrón normal de ingesta alimentaria, hay que considerar la posibilidad de desequilibrios en las concentraciones de aminoácidos circulantes.

Aunque aparentemente los aminoácidos no esenciales son consumidos mayoritariamente en el intestino, llegando a más del 90% de extracción espláncica de glutamato en algunos modelos, ellos contribuyen decisivamente para el equilibrio del *pool* de aminoácidos y para la fabricación de proteínas en el organismo (Van Goudoever *et al.*, 2006).

Cabe observar que el glutamato está involucrado en el anabolismo nitrogenado muscular y que en enfermos pulmonares crónicos con desnutrición y sarcopenia hay correlación entre la concentración de glutamato sérico y la masa corporal magra (Rutten *et al.*, 2006).

Esas verificaciones son compatibles con datos anteriores del equipo sueco de Wernerman, que muestran que, en voluntarios sanos privados de alimentación, la concentración del glutamato y de algunos otros aminoácidos osciló, y bajó proporcional y significativamente en el interior de la musculatura y retornó en el mismo ritmo cuando se retomó la alimentación (Hammarqvist *et al.*, 2005). Esta constatación se opone a aquellas que plantean que los aminoácidos de cadena ramificada, en la misma situación, se elevan en las células musculares. La justificación sería el flujo de glutamato y glutamina, ya registrado en situaciones de trauma y sepsis, contrastando con el catabolismo sin exportación de los aminoácidos de cadena ramificada, los que, consecuentemente, tenderían a acumularse (Hammarqvist *et al.*, 2005).

### 3. ABASTECIMIENTO Y REGULACIÓN DEL CICLO DE KREBS

El ciclo de los ácidos tricarboxílicos recibe acetil-CoA derivado de los carbohidratos y de otros esqueletos de carbono, lo que genera CO<sub>2</sub> y energía. Pese a ser teóricamente autoregenerativo, en la práctica, es necesario reponer los intermediarios aceptores de acetil-CoA para el funcionamiento eficiente del ciclo. Las moléculas más apropiadas para esa finalidad, denominadas anapleróticas, son el propio piruvato, glutamina/glutamato y algunos ácidos grasos, aminoácidos, además de cuerpos cetónicos de cinco carbonos. En contraposición existen algunas moléculas capaces de depletar los intermediarios del ciclo y son llamadas de catapleróticas.

Como agente anaplerótico, el glutamato asegura una eficiente oxidación aerobia de la glucosa y la producción de energía por las mitocondrias celulares, optimizando el desempeño celular. Sin embargo, su contribución no se limita a esa esfera. Los intermediarios favorecen la neoglucogénesis a partir de aminoácidos, lactato y piruvato, así como la ureogénesis, fenómenos importantes para la bioquímica corporal.

En el cerebro, el glutamato colabora con la eliminación del exceso de nitrógeno en casos de hiperamonemia. Además, hay indicios de que este aminoácido estaría involucrado en la producción de insulina en las células beta de los islotes pancreáticos.

La cataplerosis, inducida paralelamente a la anaplerosis, no sería una condición totalmente negativa, dado que, concomitantemente, se estimularía la exportación de NADPH y de acetil-coA, intermediarios preciosos para otras reacciones metabólicas. Cabe destacar que las propiedades anapleróticas del glutamato pueden ser propicias para tratar síndromes isquémicos coronarios y otros (Brunengraber & Roe, 2006).

### 4. FUNCIÓN MITOCONDRIAL

Las mitocondrias son organelos celulares que en el siglo pasado eran consideradas apenas como sede de la oxidación fosforilativa. Su dimensión práctica en nutrición y enfermedades era inexpresiva, salvo raras mitocondriopatías hereditarias. Hoy en día, en los centros de salud, tampoco se investigan o evalúan rutinariamente posibles disfunciones celulares o subcelulares en los pacientes.

No obstante, ha quedado claro que las mitocondrias desencadenan evidentes fenómenos de daño celular, en oposición a su función protectora. Además, regulan el proceso de muerte celular (apoptosis) ante determinados estímulos nocivos.

Pese a los conocimientos aún limitados, los glutamatos no pueden omitirse en los estudios sobre la función mitocondrial considerando que son integrantes de la familia de transportadores mitocondriales (MCF) (Arco & Satrustegui, 2005). Los transportadores mitocondriales clásicos son exclusivamente los metabolitos, nucleótidos y cofactores del ciclo de ácidos tricarboxílicos y de otros ciclos de la respiración celular. Sin embargo, otras moléculas como los glutamatos ejercen un papel auxiliar en esa importante cadena de transporte de electrones y de generación de fosfatos de alta energía.

Informaciones actuales demuestran la disfunción mitocondrial en entidades tan frecuentes y graves como sepsis, enfermedades cardiovasculares, choque séptico, diabetes, hepatopatías, molestias neurodegenerativas, - cuadros isquémicos, hipóxicos y tóxicos (Muravchik & Levy, 2006).

El gatillo de tales trastornos sería una pérdida de eficiencia de la oxidación fosforilativa, llevando a un menor suministro de energía y a un daño, principalmente de las células con requerimientos energéticos elevados. Otra consecuencia, relacionada también al mal desempeño de las enzimas de oxidación celular, sería la acumulación de especies reactivas de oxígeno (radicales libres). Estos radicales libres que ya son formados en mitocondrias sanas, se generarían en mayor cantidad en organelos enfermos. El exceso de esos radicales y su contraparte, el consumo de glutatión intracelular, son mecanismos conocidos por desencadenar la apoptosis o muerte celular.

Frente a tales agresiones, existen reacciones protectoras, principalmente la formación de las proteínas de choque térmico, cuyos papeles citoprotector y antiapoptótico, han sido constantemente valorizados. La hipoxia, las especies reactivas de oxígeno, el choque, las toxinas y las citocinas son todos inductores de proteínas de choque térmico. Sin embargo, el resultado efectivo de estas proteínas puede no ser suficiente para prevenir la muerte mitocondrial (mitoptosis) o celular (apoptosis) (Muravchik & Levy, 2006).

Distintos atributos del glutamato serían útiles en este fenómeno de disfunción mitocondrial, hoy considerado crucial en la sepsis y en el fallo múltiple de órganos (Tabla 5.3).

Tabla 5.3 – Interfaces entre glutamato y función mitocondrial

<b>Mecanismo</b>	<b>Efecto benéfico</b>
Síntesis de glutatión y retirada de radicales libres	Prevención de la mitoptosis y apoptosis
Aumento de la producción de proteínas de choque térmico	Prevención de la mitoptosis y apoptosis
Atenuación de la producción de citocinas	Prevención de la mitoptosis y apoptosis

## 5. TROFISMO INTESTINAL Y CITOPROTECCIÓN

El intestino es un órgano vital en más de un aspecto. Su capacidad de absorción es única e insustituible, mediada por un intenso trabajo celular que se manifiesta por una constante proliferación, migración, diferenciación y apoptosis. Se estima que en tres días el epitelio intestinal se renueva, un ritmo frenético de intercambio, propio de un órgano de choque, de un verdadero centinela del organismo. La dimensión de este fenómeno es aún mayor de lo que se podría imaginar, si se considera el área de contacto superlativa con el medio exterior, o por lo menos con los alimentos y antígenos deglutidos de ese medio. Estas medidas equivalen al tamaño de una cancha oficial de tenis, cuando se suman las superficies celulares y las subcelulares (borde en cepillo).

No menos decisivo es el trabajo del intestino en cuanto a reconocimiento antigénico y defensa inmunológica en su calidad de mayor estructura inmune del organismo. Uno de los desdoblamientos de esa característica es la interacción con la microbiota bacteriana, estableciendo un equilibrio saludable y sustentable entre actividad comensal y capacidad invasiva y toxigenica de esos microbios.

La premisa subyacente a todos esos rasgos es el trofismo intestinal, en el cual deben ser destacados determinados nutrientes, especialmente la glutamina y el glutamato. De hecho, la glutamina es el principal combustible energético de la mucosa del intestino delgado y el segundo del colon, y el glutamato presenta varias de estas funciones metabólicas. En este sentido, se admite que la mayoría del GMS captado en la alimentación es metabolizado localmente, ejerciendo sus efectos energéticos en el intestino delgado.

Varios protocolos han sido diseñados con el objetivo de investigar acerca del papel intestinal de la glutamina *versus* otros nutrientes potencialmente ventajosos como glutamato, arginina, nucleótidos y otros (Ziegler *et al.*, 2003; Tuhacek *et al.*, 2004). La glutamina ocupa un lugar de honor en todas las circunstancias. Sin embargo, ha quedado bien demostrado que en ausencia de glutamina y siempre que no haya carencia de la enzima glutamina sintetasa, que es un constituyente habitual de la mucosa, el glutamato desempeña un papel tan importante como el de la glutamina (Tabla 5.4).

Tabla 5.4 – Influencia de la glutamina sobre el trofismo intestinal.

---

Proliferación y diferenciación del epitelio
Producción de glutatión
Elevación del flujo espláncnico
Mayor absorción de los nutrientes intraluminales
Aumento de la defensa inmunológica y menor agresión y translocación bacteriana
Atenuación de las citoquinas proinflamatorias
Mayor producción de proteínas de choque térmico

---

Fuente: Ziegler *et al.*, 2003.

En modelos experimentales, la oxidación del glutamato en el intestino es superior a la oxidación de la glucosa y a la de la propia glutamina. Llega a representar 95% de la dosis ingerida. Su orientación acentuada hacia la síntesis de glutatión también llama la atención, y sirve también como sustrato para la biosíntesis de arginina y prolina.

Vale resaltar que la síntesis más eficiente de glutatión no se traduce apenas en impacto positivo para el combate sistémico de radicales libres. Ella tiene un papel antagónico a la acción de estos radicales en el epitelio intestinal, abriendo camino a la proliferación e integridad de la mucosa, asegurando aun la fluidez del moco secretado (Ziegler *et al.*, 2003).

## 6. APOPTOSIS INTESTINAL

La muerte celular programada es un fenómeno absolutamente fisiológico, con duración genéticamente programada para cada tejido, pese a que en muchos casos exprese las consecuencias de lesiones patológicas. En condiciones fisiológicas, representa una herramienta reguladora para la supresión de células infectadas, defectuosas o envejecidas. Su aumento puede configurar una pérdida de la viabilidad del tejido. Esto sucede también en las transformaciones malignas, como una tentativa de eliminar esos elementos indeseables.

Durante mucho tiempo, la apoptosis intestinal fue considerada como un fenómeno eminentemente del núcleo celular. En este caso, enzimas intestinales que digieren DNA, las enzimas nucleasas, previamente activadas por enzimas proteolíticas denominadas caspasas, darían inicio a la fragmentación de los cromosomas y enseguida al colapso y destrucción de toda la célula. Hoy se sabe que las mitocondrias están profundamente asociadas a este fenómeno.

La glutamina retarda la apoptosis en la mucosa intestinal. Esto se ha determinado repetidamente en contextos de ataque de la mucosa por citocinas y otros agentes (Ziegler *et al.*, 2003; Neu & Li, 2007; Evans *et al.*, 2005), con lo que se ha comprobado un desempeño positivo en lo referido a la regeneración de las células damnificadas.

## 7. SEPSIS

La sepsis es una entidad frecuente y multivariada en la cual se pueden reconocer diferentes agentes agresivos y mecanismos fisiopatológicos por ejemplo, las disfunciones de la oxidación celular, del flujo de aminoácidos y del *turnover* proteico. Estos factores comprometen tanto la síntesis como la degradación nitrogenada. También se ha registrado disfunción mitocondrial.

El glutamato, la taurina y el aspartato presentaron reducción sincrónica en el plasma de pacientes con trauma y sepsis, aunque no en el interior de los neutrófilos. Una de las justificaciones sería el consumo de glutamato para la síntesis de taurina, así como para atender necesidades oxidativas, prioritarias para la defensa antibacteriana en este contexto (Engel *et al.*, 2006).

## 8. CORAZÓN ISQUÉMICO

Tanto el glutamato como la glutamina son benéficos para la función cardiaca y para las condiciones hemodinámicas después del estrés de la isquemia y reperfusión, tal como sucede en las coronariopatías isquémicas, intervenciones quirúrgicas e infarto del miocardio (Stottrup *et al.*, 2006). El efecto cardioprotector se acompaña experimentalmente mediante la elevación del glucógeno en el miocardio.

Tales hallazgos se asocian con efectos antiisquémicos del glutamato en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. Efectos iguales o superiores se han observado con la glutamina, siendo que la vía de acción postulada es la mejoría del metabolismo de los carbohidratos con disponibilidad y captación de la glucosa más eficientes (Svedjeholm *et al.*, 1996; Kristiansen *et al.*, 2003).

Aun en dosis suprafisiológicas, el glutamato y la glutamina no se muestran cardiotoxicos, y contribuyen a una evolución positiva a través de diversos mecanismos posibles (Tabla 5.5).



Tabla 5.5 – Respuestas metabólicas potencialmente cardioprotectoras.

Refuerzo al ciclo de Krebs (anaplerosis)
Aporte de glutamato y piruvato para formación de $\alpha$ -cetoglutarato y alanina
Mejor uso de la glucosa
Reoxidación de la adenina dinucleótido (NAD) por vía del malatoaspartato
Protección contra acúmulo de especies reactivas de oxígeno
Aumento de la síntesis de glucógeno cardiaco

Fuente: Stottrup *et al.*, 2006.

## 9. CEREBRO

Desde la década del 1950, se sospechaba que el glutamato actuaba como neurotransmisor; sin embargo, solamente en la década de años 1980 (Fonnum, 1984) quedó demostrado que era el principal neurotransmisor excitatorio. Al mismo tiempo, este compuesto se ha configurado como precursor del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un importante neurotransmisor inhibitorio.

No obstante, sus efectos no se limitan a la mediación del impulso nervioso y a la modulación de las actividades cerebrales, aunque esas sean actividades de elevada jerarquía. Como medida de su importancia, se sabe que la biosíntesis *de novo* del glutamato cerebral (Figura 5.1) justifica cerca de 20% de los requerimientos calóricos del sistema nervioso central.

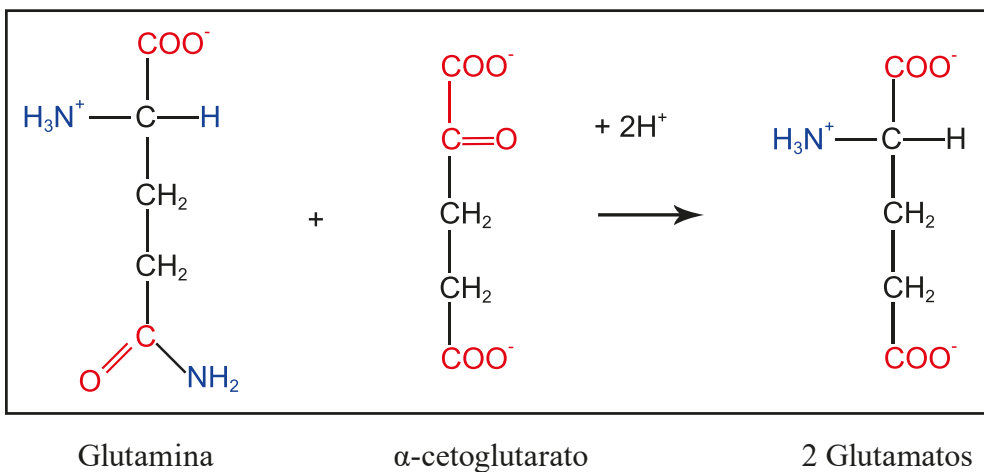


Figura 5.1 – Síntesis del glutamato a partir del  $\alpha$ -cetoglutarato.

Fuente: figura elaborada por los autores.

## 10. APRENDIZAJE

El fenómeno de fijación a largo plazo de informaciones absorbidas por el sistema nervioso está fuertemente subordinado al glutamato. Esta es la base del proceso de aprendizaje que depende de energía y de una intensa síntesis proteica. Estudios experimentales en animales, dado que investigaciones de esta naturaleza en humanos son inviables y antiéticas, indican que ocurre liberación de glutamato, tanto en la etapa de entrenamiento como en los periodos subsecuentes de perpetuación del mensaje (Hertz, 2006).

## 11. NEUROTRANSMISIÓN

El glutamato y la glutamina ejercen numerosas funciones en el cerebro, sea de estimulación, de depresión (a través del GABA), de transmisión y regulación de los impulsos nerviosos. Estas funciones son mediadas tanto por transportadores vesiculares especializados en los astrocitos, como por la liberación en el modelo de neurotransmisores comunes, o incluso por interferencia en diversos otros procesos. De esta forma, en paralelo al desempeño típico de neurotransmisor por parte del glutamato y del GABA, otros impactos regulatorios sobre la fisiología del sistema nervioso central los convierten en piezas centrales para ese compartimento (Hertz, 2006; Waagepetersen *et al.*, 2005).

## 12. NEUROTROFISMO

El fenómeno de la neurogénesis asume gran importancia no solo en los estadios embrionarios de la evolución, sino que también prosigue en la edad adulta. De hecho, en los adultos se observan células-madre neurales en las zonas subventricular y subgranular del giro dentado del hipocampo entre otras regiones (Schlett, 2006), capaces de diferenciarse en neuronas de naturaleza variada. Frente a estímulos nosológicos, isquémicos o traumáticos como los accidentes vasculares cerebrales, epilepsia y otras agresiones, existe el potencial de regeneración de los tejidos a partir de tales matrices. Sin embargo, aún se conoce poco a respecto de los mecanismos involucrados o cómo influenciarlos.

Uno de los avances recientes se refiere al glutamato. Células embrionarias neurales están rodeadas de altas concentraciones de ese aminoácido en el medio extracelular. Mediante un estímulo no sináptico, el glutamato parece interferir en la división de esas células progenitoras, ya sea a través de la activación de receptores glutamatérgicos ionotrópicos o metabotrópicos, o modulando la acción de células vecinas y también de distintos estímulos neurales.

Estos descubrimientos abren perspectivas promisorias para la manipulación del glutamato cerebral en situaciones de enfermedad o lesión en las cuales la restauración de la integridad tisular se revele prioritaria (Schlett, 2006).

### **13. NEOGLUCOGÉNESIS**

En el hígado, el glutamato, como algunos otros aminoácidos glucogénicos, se convierte fácilmente en glucosa a través de la neoglucogénesis. Aunque til-dada de potencialmente nociva en los pacientes sépticos y traumatizados, por depletar las proteínas corporales, la neoglucogénesis es, en realidad, un proceso fisiológico ventajoso y esencial para la vida, y se vuelve nocivo solo cuando es inapropiado o exacerbado.

De hecho, el patrón de alimentación de los humanos sanos, como en los otros animales, no es ni debería ser continuo. En este sentido, son inevitables las oscilaciones en el aporte de carbohidratos y en la tasa de glucemia, fenómeno que podría amenazar la función de órganos sensibles dependientes de un flujo continuo de glucosa, en particular, el sistema nervioso central y periférico.

La neoglucogénesis asegura el mantenimiento de una glucemia estable en el periodo interdigestivo y, en especial, en el posabsortivo o nocturno, cuando típicamente el organismo permanece 12 h sin aporte energético. Gracias a los sistemas enzimáticos especializados de la glándula hepática, como el ciclo de Cori y otros, hay una eficiente generación de glucosa endógena para atender las exigencias energéticas de órganos consumidores exclusivos, así como para la prevención de la cetoacidosis del ayuno.

### **14. BIOSÍNTESIS DE MACROMOLÉCULAS**

La glucosa es indispensable también para la síntesis de fosfatos de alta energía, almacenadores de fuerza motriz y del desempeño químico celular (ATP, NADPH), participando aun de la síntesis de macromoléculas como fosfolípidos y ácidos nucleicos (DNA, RNA). Mediante la neoglucogénesis, el glutamato previene posibles interrupciones del proceso.

#### **14.1. Interacciones entre glutamato y glutamina**

La glutamina es el aminoácido más abundante en los fluidos extracelulares, con concentración plasmática del orden de 0,7 mMol/L, mientras que el ácido glutámico está débilmente representado, en proporción, decenas de veces menor (20 μMol/L). En el interior de las células, gracias a la ubicuidad de la enzima

glutaminasa, gran parte de la glutamina es convertida en glutamato, el cual constituye el aminoácido intracelular más común (2-20 mMol/L).

Se sabe que el glutamato no penetra fácilmente en el espacio intracelular, debido a su carga eléctrica fuertemente negativa y a la dificultad de transporte transmembrana. La captación ocurriría directamente para el encéfalo a nivel de la barrera hematoencefálica, gracias a la existencia de receptores específicos glutaminérgicos, pero de forma estrictamente regulada y controlada.

A pesar de las dificultades de internalización del glutamato, existen evidencias clínicas compatibles con un papel importante de esta molécula en varios contextos. En niños y adultos, el glutamato puede ser direccionado para la síntesis de glutamina (Figura 5.2), especialmente si, simultáneamente, son administrados precursores de carbono, como el  $\alpha$ -cetoglutarato y otros aminoácidos. (Parimi & Kalhan, 2007).

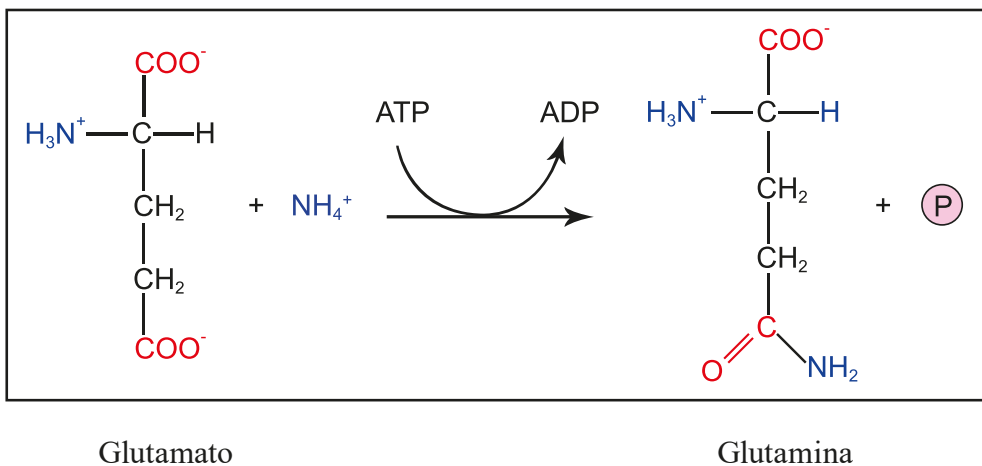


Figura 5.2 – Síntesis de la glutamina a partir del glutamato

Fuente: figura elaborada por los autores.

Revisiones sistemáticas y meta-análisis han consolidado el papel de la glutamina como nutriente trófico intestinal en la prevención de la translocación bacteriana, como inmunoestimulador en la sepsis, trauma y perioperatorio, así como en la estimulación de la síntesis proteica.

Cabe destacar que, semejante a la glutamina, se registran diferencias en los efectos de esos aminoácidos conforme la vía de administración, sea oral o parenteral. El impacto es más significativo sobre el epitelio intestinal y tiene repercusiones sistémicas menos evidentes en el caso de la vía oral, *versus* un

perfil opuesto en el caso de la vía parenteral. Esto se debe a la compartimentalización de la fisiología de estos aminoácidos, con destinos preferenciales, o para el segmento espláncnico, o para la gran circulación (Parimi & Kalhan, 2007).

## 15. COMBATE A LOS RADICALES LIBRES

El glutatión (GSH) es el principal antioxidante del medio intracelular y el “tiol” de baja masa molecular más abundante en el organismo. Desempeña tareas cruciales en la defensa antioxidante. Los “tioles”, como se sabe, son compuestos sulfurados dotados del radical –SH que tienen gran eficiencia en la captura de especies de oxígeno y otros agentes oxidantes. El glutatión es aún más relevante por formar un sistema reversible dinámico GSH/GSSG (glutatión reducido/glutatión oxidado), sujeto a consumo y regeneración, dependiendo de las fluctuaciones y de las demandas del metabolismo.

Químicamente, el glutatión es un tripéptido ( $\gamma$ -glutamil-cisteinil-glicina) construido, como el nombre lo indica, por glutamato, cisteína y glicina. De los tres aminoácidos referidos, el más limitante suele ser la cisteína. Sin embargo, el glutamato merece destaque también y su administración es útil para la síntesis del glutatión. En efecto, se propone la obtención de este beneficio a través de reposiciones habituales de ácido glutámico y de glutamato, dentro de los patrones de ingesta habituales.

En ratas, el glutamato monosódico, en dosis macizas, superiores a las observadas en el consumo humano, ha sido asociado paradójicamente con un aumento del estrés oxidativo, posiblemente por elevar de forma acentuada la ingesta alimentar, induciendo algunos componentes del síndrome metabólico, inclusive con anormalidades en las enzimas hepáticas. La adición de fibras neutraliza tal efecto, reforzando la hipótesis de que este constituye una respuesta aberrante debido al consumo dietético no fisiológico y mal balanceado de GMS (Farombi & Onyema, 2006; Diniz *et al.*, 2005). Esa complicación nunca ha sido registrada en humanos.

## 16. EJE ENTERO-CEREBRAL

Es ampliamente conocido que después de una abundante comida se siente somnolencia y menor disposición para cualquier trabajo, sea físico o intelectual. De igual forma, el hambre conduce a cierto grado de agitación y ansiedad, que afecta también la capacidad psicomotora. Sin embargo, estos puentes entre el tubo digestivo y la actividad del sistema nervioso central siempre fueron

considerados indirectos, subordinados a la tasa de glucemia o a la subida del pH arterial después del almuerzo (alcalosis posprandial).

Investigaciones recientes indican la existencia de receptores de sabor en el tracto gastrointestinal, incluso para el glutamato. El hallazgo contradice el precepto de que la gastronomía es un fenómeno estrictamente bucal, pues una vez traspuesta la faringe no hay diferencias entre los sabores de los alimentos. También se ha demostrado que la ingesta de GMS estimula localmente neuronas entéricas, que a través del nervio vago alcanzan y activan distintas áreas del córtex cerebral y los núcleos de la base.

Está claro que el cerebro monitorea todo lo que transita por las vísceras. Aún más, el glutamato es un señalizador fisiológico de este eje, posiblemente involucrado en la regulación energética, dada la presencia de receptores específicos y de vías de transmisión elaboradas para su señal (Kondoh *et al.*, 2009).

## 17. INTERFACE CON MEDIADORES BIOLÓGICOS GASEOSOS

En la década de 1980, fueron descubiertas las funciones del óxido nítrico (NO) en el organismo, un gas producido por determinadas células, que promovía efectos fisiológicos potentes en otras células, principalmente la relajación del endotelio y la vasodilatación (Ignarro & Gruetter, 1980; Ignarro *et al.*, 1980; Furchgott & Zawadzki, 1980). Este mediador inusitado causó gran sensación y fue citado en 1992 por la revista *Science* como la molécula del año (Koshland, 1992). En la actualidad, diversos otros gases con características comparables han sido mapeados, pero actuando en otros territorios y funciones, en especial el sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S) y el monóxido de carbono (CO).

El denominador común de esta familia de mediadores gaseosos es su producción a partir de diversos aminoácidos de la dieta, uno de los cuales es el glutamato. Su espectro de acción es amplio: vasodilatación, relajación de la musculatura lisa, regulación hemodinámica, neurotransmisión, citoprotección y estimulación inmunológica. Se añade así otra confirmación al papel de los aminoácidos de la alimentación y del glutamato, no solamente en el estado nutricional sino también en el desempeño de las células y funciones relevantes (Wu, 2010).

## 18. REGULACIÓN DEL APETITO Y BALANCE ENERGÉTICO

Uno de los temas recurrentes en el uso dietético del glutamato monosódico es su impacto sobre el consumo calórico. Si el mayor placer en la alimentación

es un objetivo racional y deseable, la hiperfagia podría ser una repercusión adversa. Tal hipótesis ya fue abordada en la literatura especializada.

Investigaciones indican la gran seguridad en el uso de GMS en distintos contextos. Tomoe *et al.* (2009) agregaron 0,5% de GMS a la dieta patrón de personas mayores en instituciones de abrigo, durante un periodo de tres meses. No hubo modificación de la ingesta de calorías ni de proteínas; no obstante, la conducta de los comensales cuando sentados a la mesa fue más dinámica y positiva. Fue interesante registrar que, aun sin aumento significativo en el balance calórico-proteico, uno de los marcadores nutricionales relacionados con la albúmina se elevó, indicando un pequeño beneficio nutricional.

El estudio de Carter *et al.* (2011), de corto plazo, sigue la misma línea y complementa los resultados anteriores. Mujeres jóvenes y sanas fueron sometidas a cuatro sesiones dietéticas en las cuales se les ofrecieron cuatro preparados de caldo de carne. Dos de ellos estaban enriquecidos con GMS, en la dosis máxima de 2,4 g/día. Nuevamente el impacto sobre el total de calorías y proteínas de las participantes fue neutro. No obstante, se demostró que, en el intervalo entre las comidas, las mujeres del grupo del GMS sentían menos hambre o deseos de pellizcar (comer un poco) que las de los demás grupos, lo que confirmó la mayor satisfacción con el caldo utilizado, sin cualquier ruptura del equilibrio energético.

## 19. CONSIDERACIONES FINALES

Los glutamatos son componentes naturales, sanos y valiosos de la alimentación, además de tener propiedades nutricionales no esenciales. Tienen gran importancia para la síntesis proteica, y actúan como señalizadores y mediadores de gran número de transformaciones metabólicas, algunas de inusitada relevancia. La seguridad, e incluso la conveniencia de su consumo, tienen el aval de numerosos estudios. Su uso es discutido, eventualmente, con relación al empleo en dosis aberrantes, suprafisiológicas y capaces de comprometer acentuadamente el aminograma plasmático. Tales dosis se revelarían, además, potencialmente nocivas para virtualmente todo y cualquier nutriente, sea aminoácido o de otra naturaleza.

Newsholme *et al.* (2003) juzgan a la glutamina y al glutamato tan básicos y convenientes para múltiples órganos y sistemas que, en su enfoque, solo la glucosa ocupa una posición fisiológica tan central.

## 20. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARCO, A. D. & SATRUSTEGUI, J. “New mitochondrial carriers: an overview”. *Cell Mol Life Sci.* 62: 2204-2227, 2005.

BRUNENGRABER, H. & ROE, C. R. “Anaplerotic molecules: current and future”. *J Inherit Metab Dis.* 29: 327-331, 2006.

CARTER, B. E. *et al.* “Supplementing chicken broth with monosodium glutamate reduces hunger and desire to snack but does not affect energy intake in women”. *Br J Nutr.* 106: 1441-1448, 2011.

DINIZ, Y. S. *et al.* “Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: metabolic syndrome and oxidative stress in rats”. *Nutrition.* 21: 49-55, 2005.

ENGEL, J. M. *et al.* “Relationship of taurine and other amino acids in plasma and in neutrophils of septic trauma patients”. *Amino Acids.* 30: 87-94, 2006.

EVANS, M. E.; JONES, D. P. & ZIEGLER, T. R. “Glutamine inhibits cytokine-induced apoptosis in human colonic epithelial cells via the pyrimidine pathway”. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 289: G388-396, 2005.

FAINTUCH, J. “Bases para a utilização parenteral de aminoácidos”. *In:* FAINTUCH, J. *et al.* *Alimentação parenteral prolongada.* São Paulo, Manole, 1976, pp. 43-57.

FAROMBI, E. O. & ONYEMA, O. O. “Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin”. *Hum Exp Toxicol.* 25: 251-259, 2006.

FONNUM, F. “Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain”. *J Neurochem.* 42: 1-11, 1984.

FURCHGOTT, R. F. & ZAWADZKI, J. V. “The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine”. *Nature* 288: 373-376, 1980.

HAMMARQVIST, F. *et al.* “Free amino acid and glutathione concentrations in muscle during short-term starvation and refeeding”. *Clin Nutr.* 24: 236-243, 2005.

HERTZ, L. “Glutamate, a neurotransmitter-and so much more. A synopsis of Wierzbica III”. *Neurochem Int.* 48:416-425, 2006.



IGNARRO, L. J. & GRUETTER, C.A. "Requirement of thiols for activation of coronary arterial guanylyl cyclase by glyceryl trinitrate and sodium nitrite: possible involvement of S-nitrosothiols". *Biochim Biophys Acta* 631: 221–231, 1980.

IGNARRO, L. J. *et al.* "Guanylyl cyclase activation by nitroprusside and nitrosoguanidine is related to formation of S-nitrosothiol intermediates". *Biochem Biophys Res Commun* 94: 93–100, 1980.

KONDOH, T.; MALICK, H. N. & TORII, K. "Activation of the gut-brain axis by dietary glutamate and physiologic significance in energy homeostasis". *Am J Clin Nutr.* 90: 832S-837S, 2009.

KOSHLAND, D. E. "The molecule of the year". *Science.* 258: 1861, 1992.

KRISTIANSEN, S. B. *et al.* "Effects of L-glutamate supplementation mimic effects of fasting in the ischemic heart". *APMIS Suppl.* 3: 117-121, 2003.

MURAVCHIK, S. & LEVY, R. J. "Clinical implications of mitochondrial dysfunction". *Anesthesiol.* 105: 809-837, 2006.

NEU, J. & LI, N. "Pathophysiology of glutamine and glutamate metabolism in premature infants". *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 10: 75-79, 2007.

NEWSHOLME, P. *et al.* "Glutamine and glutamate as vital metabolites". *Braz J Med Biol Res.* 36: 153-163, 2003.

PARIMI, P. S. & KALHAN, S. C. "Glutamine supplementation in the newborn infant". *Semin Fetal Neonatal Med.* 12: 19-25, 2007.

ROSE, W. C. "The sequence of events leading to the establishment of the amino acid needs of man". *A.J.P.H.* 58(11): 2020-2027, 1968.

RUTTEN, E. P. *et al.* "Greater whole-body myofibrillar protein breakdown in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease". *Am J Clin Nutr.* 86: 829-834, 2006.

SCHLETT, K. "Glutamate as a modulator of embryonic and adult neurogenesis". *Curr Top Med Chem.* 6: 949-960, 2006.

STOTTRUP, N. B.; KRISTIANSEN, S. B. & LOFGREN, B. "L-glutamate and glutamine improve haemodynamic function and restore myocardial glycogen content during postischaemic reperfusion: A radioactive tracer study in the rat isolated heart". *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 33: 1099-1103, 2006.

SVEDJEHOLM, R. *et al.* “Metabolic and hemodynamic effects of intravenous glutamate infusion early after coronary operations”. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 112: 1468-1477, 1996.

TOMOE, M. *et al.* “Clinical trial of glutamate for the improvement of nutrition and health in the elderly”. *Ann N Y Acad Sci.* 1170: 82-86, 2009.

TUHACEK, L. M. *et al.* “Substitutes for glutamine in proliferation of rat intestinal epithelial cells”. *Nutrition.* 20: 292-297, 2004.

VAN GOUDOEVER, J. B. *et al.* “Intestinal amino acid metabolism in neonates”. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 58: 95-102, 2006.

WAAGEPETERSEN, H. S. *et al.* “Role of glutamine and neuronal glutamate uptake in glutamate homeostasis and synthesis during vesicular release in cultured glutamatergic neurons”. *Neurochem Int.* 47: 92-102, 2005.

WU, G. “Functional amino acids in growth, reproduction and health”. *Adv Nutr (Bethesda).* 1: 31-37, 2010.

ZIEGLER, T. R. *et al.* “Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair and barrier function”. *Ann Rev Nutr.* 23: 229-261, 2003.