

ENSAYO\*

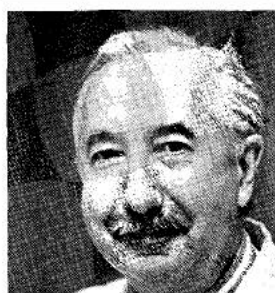
# BIOQUIMICA DE LA NUTRICION

Por Francisco Grande Covián



La palabra nutrición designa el conjunto de procesos mediante los que el organismo vivo utiliza los distintos componentes de los alimentos (nutrientes), para la liberación de energía, el desarrollo y mantenimiento de las estructuras corporales, y la regulación de los procesos metabólicos.

La Ciencia de la Nutrición es la rama de la Biología que se ocupa del estudio de dichos procesos. Es, fundamentalmente, un capítulo de la Fisiología, o ciencia que estudia las funciones de los seres vivos. En la medida que el estudio de la nutrición se ocupa de las propiedades, utilización y transformaciones metabólicas de una serie de sustancias (nutrientes), la Ciencia de la Nutrición es una parte de la Bioquímica.



**FRANCISCO GRANDE COVIAN.** Doctor en Medicina. Catedrático de Fisiología y Bioquímica. Profesor «emeritus» de Fisiología y Nutrición, Universidad de Minnesota (Estados Unidos). Director del Instituto de Investigación de Bioquímica y Nutrición «Don Juan Carlos I»-Fundación F. Cuenca Villoro, en Zaragoza.

Pero debo señalar inmediatamente que la Ciencia de la Nutrición es más que esto. Puesto que el consumo de dietas cuantitativa o cualitativamente inadecuadas, es causa de enfermedad, parte de los conocimientos de nutrición humana pertenecen a la Medicina clínica. No debe olvidarse además, que determinadas modificaciones de la dieta tienen aplicación en el tratamiento y prevención de las enfermedades de la especie humana. Los conocimientos

\* BAJO la rúbrica de «Ensayo» el Boletín Informativo de la Fundación Juan March publica cada mes una colaboración original y exclusiva de un especialista sobre un aspecto del tema general que se aborda a lo largo del año. Anteriormente fueron objeto de estos ensayos temas relativos a la Ciencia, el Lenguaje, el Arte, la Historia y la Prensa. El tema elegido para 1977 ha sido la Biología.

En el Boletín anterior se ha publicado: *Control electrónico del cerebro*, por José M. Rodríguez Delgado, Director del Departamento de Fisiología de la Universidad Autónoma de Madrid.

científicos de nutrición están llamados a desempeñar un papel de creciente importancia en el mantenimiento de la salud de las poblaciones humanas. En este aspecto, la nutrición es una parte de la Medicina preventiva.

El consumo de alimentos por el hombre no sólo está determinado por factores fisiológicos, sino también por factores culturales, educativos, sociales y económicos. En consecuencia, la Ciencia de la Nutrición humana debe incluir el estudio de estos factores.

La disponibilidad de alimentos está determinada en último análisis por la producción de géneros alimenticios y depende, por tanto, del desarrollo de la agricultura, la ganadería y la pesca.

Finalmente, la conservación, transformación y distribución de los alimentos depende del desarrollo industrial y es bien sabido que los géneros alimenticios son sometidos, cada vez más, a manipulaciones industriales, antes de llegar al consumidor. El desarrollo industrial es responsable, de hecho, de muchos de los considerables cambios en los hábitos alimenticios producidos en las últimas décadas en los países más desarrollados.

El estudio de la nutrición humana tiene pues numerosas facetas, y ésta es quizás la causa de que no exista uniformidad de criterio cuando se trata de definir el contenido de la Ciencia de la Nutrición como disciplina académica.

El aspecto bioquímico de la nutrición, o si se quiere, la descripción de los procesos nutritivos en términos bioquímicos, incluye el estudio de las propiedades químicas de los distintos elementos nutritivos o nutrientes, el de su papel fisiológico y el de las transformaciones que sufren a su paso por el organismo (digestión, absorción y metabolismo). La Bioquímica de la Nutrición aspira, por tanto, a describir los procesos nutritivos a nivel molecular.

Es evidente que tal tarea es demasiado extensa para que pueda tener cabida dentro del presente ensayo. Debo limitarme a considerar solamente los aspectos más generales del problema, sin intentar una descripción detallada de la bioquímica de los procesos nutritivos. Mi objetivo principal es el de analizar las relaciones entre Bioquímica y Nutrición, en el curso del desarrollo histórico de estas dos ciencias, y el poner de relieve la influencia que el desarrollo de la Bioquímica ha tenido sobre los conocimientos científicos de la nutrición. El lector interesado podrá encontrar más amplia información en las publicaciones de carácter general referidas al fin de este ensayo.

### **A) La nutrición desde el punto de vista energético: Los alimentos como combustible.**

Puede decirse que el conocimiento científico de la nutrición comienza con la obra del famoso químico francés Lavoisier, a fines del siglo XVIII. Para Lavoisier, la liberación de energía en el organismo animal depende de la oxidación de las sustancias orgánicas contenidas en los alimentos (hidratos de carbono, grasas y proteínas), o de los propios componentes de los tejidos corporales (principalmente grasas y proteínas) en el animal en ayuno, por el oxígeno consumido en la respiración. Su conocida frase: «*La respiration est donc une combustion*», anticipa el desarrollo de la Fisiología del metabolismo energético. La obra de Lavoisier puede considerarse, igualmente, como el punto de origen de la Bioquímica. Al afirmar: «*la vie est une fonction chimique*», Lavoisier dio un impulso decisivo al estudio químico de los procesos vitales que había de conducir al desarrollo de la Bioquímica moderna.

El estudio del metabolismo energético de los animales y el hombre, precede al desarrollo de la Bioquímica y culmina en la obra de los investigadores alemanes de la escuela de Munich, en la segunda mitad del pasado siglo. En 1866, Pettenkofer y Voit, combinando la medida de los balances de carbono y nitrógeno con la del consumo de oxígeno, pudieron calcular las cantidades de grasas y proteínas oxidadas por un sujeto en ayunas, y demostrar que la cantidad de oxígeno consumido corresponde al que es necesario para la oxidación de las grasas y proteínas calculadas a partir de los balances de carbono y nitrógeno. Estas investigaciones, continuadas por Rubner en Alemania y por Atwater, Rosa, Benedict, Lusk y otros en Estados Unidos, constituyen la base de nuestro actual conocimiento de la fisiología del metabolismo energético.

En 1894 Rubner midió directamente la producción de calor en perros en ayunas, así como su consumo de oxígeno y los balances de carbono y nitrógeno, demostrando que el calor liberado por el animal es igual al calor de combustión de las grasas y proteínas oxidadas, calculadas a partir de los balances de carbono y nitrógeno, menos el calor de combustión de los componentes urinarios eliminados durante la experiencia.

Dos años más tarde, Laulanié realizó experimentos análogos a los de Rubner en varias especies animales, tanto en ayunas como después de ser alimentados. Estos experimentos demostraron que el equivalente calórico del oxígeno, directamente determinado, coincidía con el calculado a partir de los balances de carbono y nitrógeno.

Así pues, las investigaciones de Rubner y Laulanié demostraron que el metabolismo animal obedece al primer principio de termodinámica, o principio de conservación de la energía. Más específicamente, puede decirse que los procesos del metabolismo animal obedecen a la ley de Hess, o ley de las sumas constantes de calor, que es una consecuencia del primer principio de termodinámica.

A comienzos del presente siglo, la doctrina del metabolismo energético estaba sólidamente establecida. Se había escrito un capítulo de la Fisiología que no ha tenido que ser modificado en sus líneas generales, en los tres cuartos de siglo transcurridos desde entonces.

Desde el punto de vista que nos ocupa, los alimentos son simplemente combustibles que pueden intercambiarse teniendo en cuenta su valor calórico, de acuerdo con la llamada «Ley de Isodinamia». Las necesidades nutritivas del organismo humano pueden expresarse, por tanto, en unidades de energía (calorías o julios), y la dieta adecuada puede calcularse fácilmente si se conocen las necesidades energéticas del individuo. La composición química de la dieta en términos de principios inmediatos (hidratos de carbono, grasas y proteínas), es prácticamente indiferente desde este punto de vista, puesto que según se ha dicho son intercambiables.

La belleza del concepto energético del metabolismo se debe a su sencillez teórica y a la universalidad de los principios termodinámicos. La aplicación del primer principio de termodinámica al metabolismo animal nos permite conocer cuantitativamente las necesidades nutritivas del individuo, aunque no conozcamos el curso ni el mecanismo de las transformaciones químicas que los alimentos experimentan en el organismo. Según la ley de Hess (llamada también ley de los estados inicial y final), la cantidad de energía liberada en una reacción exergónica a partir de una sustancia dada es la misma, siempre que los productos de la reacción sean los mismos, y es independiente del camino seguido por las reacciones intermedias. Por tanto, la oxidación total de las grasas y los hidratos de carbono en el organismo animal, con transformación en  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , libera la misma cantidad de energía que la combustión de dichas sustancias en un calorímetro. En cambio, las proteínas, que no son transformadas totalmente en  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  al ser metabolizadas en el organismo animal, liberan una cantidad de energía igual a la diferencia entre su calor de combustión y el calor de combustión de los productos de su catabolismo eliminados en la orina.

La demostración de que el organismo animal no es una excepción de las leyes universales de la termodinámica, es una de las contribuciones fundamentales al desarrollo de la biología científica. La validez del principio de conservación de la energía para el metabolismo animal es aceptada unánimemente. Este principio, como ha escrito Brody (1945), «se aplica al organismo vivo tanto como a los sistemas inanimados: el equivalente energético del trabajo realizado por el animal, más la energía de mantenimiento, más el incremento térmico debido a la ingestión de alimentos (acción dinámico-específica), es necesariamente igual a la cantidad de energía generada por la oxidación de las sustancias energéticas contenidas en los alimentos». Por ello, es sorprendente que la literatura contemporánea de nutrición contenga todavía buen número de publicaciones, de las que se desprende que sus autores no han tenido en cuenta toda la significación de dicho principio para los estudios de nutrición humana.

El concepto energético de la nutrición no nos informa de cómo la energía liberada en el curso de la oxidación de las sustancias energéticas contenidas en los alimentos (o los tejidos orgánicos) es utilizada por las células, para sufragar el costo de sus actividades fisiológicas.

La investigación bioquímica en los últimos cuarenta años ha permitido un considerable avance en este campo. Sabemos en la actualidad que la energía liberada durante la oxidación no es utilizada directamente por las células, sino para formar sustancias intermedias de elevado contenido en energía, cuya hidrólisis va a liberar, a su vez, la energía que es utilizada en los procesos celulares. Dentro de estas sustancias ricas en energía destacan una serie de compuestos fosforados a los que se ha llamado (no muy correctamente) «enlaces fosforados ricos en energía». El más importante de estos compuestos es el ácido adenosin trifosfórico (ATP), cuya hidrólisis libera una cantidad de energía del orden de 7 kcal./Mol.

Las reacciones oxidativas (exergónicas) ocurren en asociación con la formación de ATP a partir de ácido adenosin difosfórico (ADP) y P inorgánico. La demostración de esta relación o «acoplamiento» entre oxidación y fosforilización (fosforilización oxidativa), y la del papel del ATP como «moneda energética universal», constituye una brillante página de la Bioquímica actual, en cuya redacción han participado muchos de los más distinguidos bioquímicos contemporáneos.

En la imposibilidad de describir la labor de todos los que han contribuido a establecer este fundamental concep-

to, me limitaré a reproducir un párrafo de uno de los trabajos clásicos de Severo Ochoa, en 1941. En este trabajo, que lleva por título «Acoplamiento de la fosforilización con la oxidación de ácido pirúvico en el cerebro», se avanza la idea que estamos considerando:

«El hecho de que la fosforilización del ácido adenilico es un paso obligado en la deshidrogenación de la triosa fosfato y el piruvato, hace de la fosforilización oxidativa el mecanismo principal mediante el cual la energía de la respiración puede ser utilizada por los tejidos».

La fosforilización oxidativa ocurre en las mitocondrias. Estas estructuras subcelulares contienen los enzimas que catalizan la oxidación de las sustancias orgánicas y la formación de ATP, y han sido llamadas, por ello, la «central térmica» de la célula.

La cantidad de ATP que existe en el organismo es muy limitada. Esta sustancia está produciéndose y degradándose continuamente en el interior de las células. Las mínimas cantidades de la misma que pueden existir en los alimentos no pueden ser utilizadas por el organismo. Por una parte, la sustancia es degradada durante el proceso digestivo. Por otra, aunque llegase a la sangre circulante, no podría atravesar la membrana celular, que posee varios enzimas capaces de degradarla. Sols ha calculado que el contenido de ATP del organismo humano es del orden de 50 g.; pero esta cantidad se renueva aproximadamente cada minuto. Esto quiere decir que el organismo humano produce y destruye diariamente una cantidad de ATP equivalente a unos 50 kg.

El principal almacén de energía en el organismo de los animales homeotérmicos, y por tanto en el organismo humano, es la grasa neutra (triglicéridos), acumulada en el tejido adiposo. Un joven en estado «normal» de nutrición posee alrededor de un 15 por 100 de grasa corporal, o sea, unos 10,5 kg. de grasa para un peso de 70 kg. Esta cantidad de grasa corresponde a su vez a unas 100.000 kcal.; cantidad de energía suficiente para sufragar las necesidades de mantenimiento de dicho sujeto durante cincuenta a sesenta días.

Cuando un sujeto se encuentra en balance positivo de energía, es decir, cuando el valor calórico de la dieta consumida es superior al gasto energético del sujeto, el exceso de energía va a almacenarse principalmente en forma de grasa. La síntesis de grasa es un proceso de gran eficiencia energética. Utilizando datos relativos a la formación de triglicéridos, a partir de glucosa, por el tejido adiposo de la rata, puede calcularse que el 92 por 100



de la energía química de la glucosa aparece en forma de triglicéridos.

En la situación opuesta, por ejemplo en el ayuno, la grasa almacenada en el tejido adiposo es degradada. Los ácidos grasos resultantes de su hidrólisis van a ser transportados por la sangre en forma de ácidos grasos libres para ser oxidados por los tejidos, con la excepción del cerebro. Hay pues un proceso continuo de almacenamiento y degradación de la grasa del tejido adiposo cuyo costo energético ha sido evaluado en un 15 por 100, aproximadamente, del metabolismo basal.

### **B) El papel de las proteínas en la nutrición.**

Desde los comienzos del estudio científico de la nutrición pudo observarse que algunos componentes de los alimentos ejercen otras funciones, aparte de la de servir como combustibles, que acabamos de analizar.

En 1816, Magendie, el maestro de Claudio Bernard, llevó a cabo una serie de experimentos que son de considerable interés histórico. Estos experimentos constituyen el primer intento para estudiar el valor nutritivo de los alimentos, mediante la administración de dietas purificadas a los animales de experimentación. Este tipo de experimentos ha sido de extraordinaria importancia para el descubrimiento del papel nutritivo de las proteínas, minerales y vitaminas, y representa la técnica experimental característica de los estudios de nutrición, aún en la actualidad.

Los resultados obtenidos por Magendie demostraron que los alimentos nitrogenados (es decir, las proteínas) son indispensables para el animal. Los hidratos de carbono y las grasas son incapaces de mantener la vida, cuando constituyen los únicos componentes de la dieta.

Unos años más tarde, Boussingault (1839), en sus estudios sobre la nutrición de los animales domésticos, practicó el análisis de los alimentos y los excreta, con objeto de comparar cuantitativamente las cantidades de alimentos consumidas con las de sus productos de degradación. Con estos estudios se introduce el concepto de «balance», de considerable importancia para el desarrollo del estudio científico de la nutrición.

Los estudios de Liebig son otra importante contribución al conocimiento del papel de las proteínas en la nutrición, aunque algunas de sus ideas, por ejemplo la del papel de las proteínas como fuente de energía para la actividad muscular, no hayan sido comprobadas. El nombre de Liebig está asociado con la clasificación de los alimentos en alimentos «respiratorios» y alimentos «plásti-

cos». Los primeros son, fundamentalmente, fuente de energía oxidativa, mientras que los últimos son necesarios para la edificación y mantenimiento de las estructuras orgánicas. Así pues, los alimentos no son sólo combustible, sino también vectores de sustancias químicas específicas que el organismo necesita para construir sus propios tejidos.

El estudio del papel de las proteínas en la nutrición del hombre y los animales, atrajo considerable atención. Una de las cuestiones más debatidas fue la del llamado «mínimo proteico», es decir, la cantidad mínima de proteínas necesaria para garantizar un estado nutritivo satisfactorio en el adulto, y el crecimiento en el niño. La controversia entre los partidos de un elevado aporte de proteínas y los que defendían que es posible mantener el equilibrio de nitrógeno con dietas de reducido contenido proteico, llenó muchas páginas de la literatura durante decenios. En cierto modo, esta controversia ha llegado hasta nuestros días. No hace mucho se aseguraba que el principal problema nutritivo de la humanidad consistía en la escasez de proteínas. Pero el análisis más objetivo llevado a cabo en los últimos dos o tres años, parece indicar que la necesidad nutritiva más urgente es la de energía (calorías). Parece evidente que la necesidad de proteínas en escala mundial ha sido exagerada.

Los estudios acerca de las propiedades nutritivas de las diversas proteínas naturales mostraron notables diferencias entre unas y otras. En 1909, el bioquímico alemán Thomas introdujo el concepto de «valor biológico» para designar en términos numéricos la capacidad de una proteína dada para mantener equilibrio nitrogenado. Con el progreso del conocimiento de la composición química de las proteínas, pudo verse que las diferencias entre unas y otras radica fundamentalmente en la proporción de ciertos aminoácidos que, por no ser sintetizados por el organismo, deben ser suministrados con la alimentación. El valor nutritivo de una proteína depende, por tanto, de su contenido en dichos aminoácidos, o «aminoácidos esenciales». El desarrollo de este capítulo de la bioquímica de la nutrición se inicia, hacia 1910, con las investigaciones de los autores americanos Hart, McCallum, Osborne y Mendel y continúa con las de Rose, que llevaron al establecimiento de las necesidades de aminoácidos esenciales en la rata y el hombre.

Estos estudios han progresado considerablemente gracias al desarrollo de técnicas para la medida de los aminoácidos y al conocimiento del metabolismo de los ami-



noácidos individuales. En los últimos treinta años ha podido verse que las necesidades de aminoácidos no son fijas. Varían de una especie animal a otra y son afectadas por la composición del resto de la dieta. Para una especie animal dada, debe existir una proporción óptima entre los distintos aminoácidos. Un cambio en esta proporción, originado por la disminución o el exceso de un aminoácido, da lugar a alteraciones de la nutrición. El problema del equilibrio o «balance» entre los distintos aminoácidos es objeto de activa investigación en la actualidad.

Del mismo modo que hemos visto en el caso del metabolismo energético, los conceptos fundamentales acerca de la nutrición proteica fueron establecidos, en su mayoría, con anterioridad al desarrollo de la Bioquímica moderna. Conceptos tales como el de «minimum proteico», «equilibrio nitrogenado» y «aminoácido esencial», pudieron ser formulados antes de que conociésemos detalladamente el metabolismo de los aminoácidos individuales y sus mecanismos bioquímicos.

La influencia de la Bioquímica moderna sobre el conocimiento de la nutrición proteica se ha hecho sentir principalmente en tres áreas: el recambio proteico total del organismo, el metabolismo de los aminoácidos individuales y los mecanismos moleculares de la síntesis proteica.

Gracias a la introducción de los isótopos como «marcadores» en el estudio de las reacciones bioquímicas, sabemos hoy que las macromoléculas que constituyen las estructuras orgánicas, se encuentran en un estado continuo de renovación. El mantenimiento de la forma y estructura de las células y tejidos no es el resultado de una situación estática, en la que no se producen cambios químicos, sino de un equilibrio entre los procesos de síntesis y degradación. Esto es lo que expresa la frase que sirve de título a la obra de Schoenheimer: «El estado dinámico de los componentes corporales.» Por lo que se refiere a las proteínas corporales, sabemos hoy que las reacciones autolíticas de degradación de las proteínas, que se observan después de la muerte del animal, ocurren también durante su vida. Durante la vida, dichas reacciones son neutralizadas por las reacciones sintéticas, que forman por unidad de tiempo una cantidad de proteínas igual a la de las que han sido degradadas. Se estima en la actualidad que la magnitud de la renovación proteica del hombre adulto es del orden de 300 a 400 gr./día. En otras palabras, nuestro organismo sintetiza y destruye diariamente 300 a 400 gramos de proteínas y el costo energético de esta síntesis es una fracción importante de las necesidades ener-

géticas de mantenimiento; lo que habitualmente llamamos metabolismo basal. El recambio proteico y las necesidades de proteínas están influidos a su vez por el balance de energía.

El proceso en el conocimiento del metabolismo de los aminoácidos individuales no sólo ha servido para comprender mejor su papel fisiológico, sino que ha servido como base de nuevos métodos para la evaluación del estado nutricional.

El progreso más sensacional ha ocurrido, sin embargo, en el área del conocimiento de la síntesis proteica. Los extraordinarios avances de la Biología molecular han permitido empezar a comprender los complejos mecanismos que determinan y regulan la síntesis de proteínas en el organismo vivo. No es difícil predecir que este progreso ha de conducir, en un futuro próximo, a importantes aplicaciones en el campo de la nutrición.

### **C) El papel de los minerales en la nutrición.**

Hasta comienzos de siglo, los minerales eran poco más que cenizas, el residuo que queda después de haber quemado los componentes orgánicos que constituyen los tejidos de los seres vivos. En términos cuantitativos, los elementos minerales constituyen una parte relativamente pequeña de los alimentos naturales. Pero los elementos minerales desempeñan importantes funciones en el organismo, y es necesario que la dieta posea cierta proporción de minerales para mantener un estado nutricional adecuado en el hombre y los animales.

A mediados del pasado siglo, Liebig fue uno de los primeros en interesarse por el papel de los minerales en la nutrición, y el término «sales nutritivas» fue introducido por Forster en 1869 para indicar que una dieta normal debe poseer ciertos elementos minerales.

De forma esquemática, el papel de los elementos minerales en la nutrición puede incluirse en las tres categorías siguientes:

1. Minerales necesarios para la formación de ciertas estructuras orgánicas.
2. Minerales necesarios para mantener las propiedades químico-físicas de las células y líquidos orgánicos.
3. Minerales necesarios para la formación de sustancias específicas reguladoras del metabolismo (enzimas, hormonas).

El ejemplo más claro de los minerales incluidos en la primera categoría es el del calcio (Ca) y el fósforo (P). Estos elementos, como es bien sabido, son los principales

constituyentes del tejido óseo. Es fácil darse cuenta de la importancia cuantitativa del Ca si se piensa que el cuerpo de un recién nacido contiene unos 28 gr. de dicho metal, mientras que el de un varón adulto contiene aproximadamente 1,2 kg. Así pues, durante el período de crecimiento, el hombre debe recibir con su dieta cantidades de Ca que le permitan absorber y depositar en los huesos más de 1 kg. de este metal.

Desde el punto de vista que nos ocupa, el Ca y el P pueden incluirse, con las proteínas, entre los alimentos «plásticos», según la clasificación a que antes aludimos. Pero debe añadirse que estos dos elementos tienen otras funciones, aparte de su función estructural.

Las propiedades químico-físicas de los líquidos extracelulares y del contenido celular, tales como la actividad osmótica, fuerza iónica, pH, etc., dependen principalmente de su composición en sales inorgánicas. El organismo posee mecanismos fisiológicos de exquisita finura que le permiten mantener constante la composición hidrosalina del organismo; pero tales mecanismos dependen de un aporte adecuado de agua y sales. En otras palabras, una ingestión excesiva o defectuosa de agua y sales, puede dar lugar a graves alteraciones de las funciones orgánicas si el exceso o defecto sobrepasa la capacidad de los mecanismos de regulación fisiológica. Las alteraciones producidas en los sujetos que experimentan una gran pérdida de sal, tales como los individuos que trabajan en ambientes a temperatura elevada y sudan profusamente, son un ejemplo bien conocido. El sodio (Na) y el potasio (K) son particularmente importantes en este respecto. El Na constituye el principal componente inorgánico de los líquidos extracelulares, mientras que el K es el principal catión intracelular.

El mantenimiento de un gradiente de Na y K entre los dos lados de la membrana celular depende del funcionamiento de un delicado mecanismo bioquímico, que permite el paso del K al interior de la célula y la salida del sodio a su exterior, denominado habitualmente «bomba del sodio». Este mecanismo de transporte requiere cierta cantidad de energía. De hecho, una fracción apreciable de las necesidades energéticas de mantenimiento del organismo humano se destina al funcionamiento de la «bomba de sodio».

Debo señalar finalmente, que la concentración iónica de los líquidos extracelulares es de fundamental importancia para el mantenimiento de las propiedades fisiológicas de los tejidos. Este hecho fue puesto de relieve por los clá-

sicos experimentos de Ringer en el corazón (1882). La contractilidad del tejido cardiaco depende de una concentración adecuada de Na, K y Ca.

Muchos de los elementos minerales que se encuentran en el organismo animal son necesarios para la producción por el organismo de ciertas sustancias de importancia fisiológica. El caso más evidente en este respecto es el del hierro (Fe), que es necesario, principalmente, para la elaboración de la hemoglobina, la sustancia encargada del transporte de oxígeno en los animales superiores. Hacia fines del pasado siglo, Bunge demostró la producción de anemia en animales de experimentación sometidos a dietas carentes de Fe. La anemia causada por el consumo de dietas deficientes en Fe es frecuente en el mundo actual. Aunque las necesidades diarias de Fe son del orden de unos 10 mg./día para el hombre adulto, y de unos 18 mg./día para la mujer, muchas de las dietas consumidas, incluso en los países más desarrollados, no contienen suficiente cantidad de Fe o lo contienen en forma tal que no es utilizable por el organismo.

Los estudios sobre el metabolismo del Fe, el mecanismo de su transporte, su utilización en la síntesis de hemoglobina, citocromos y enzimas que contienen este metal, han progresado considerablemente. Nuestro conocimiento es menos satisfactorio en lo que respecta a los mecanismos bioquímicos de absorción de Fe en el aparato digestivo.

El yodo es otro elemento indispensable en la dieta humana. Este elemento es necesario para la síntesis de la hormona tiroidea. La ausencia de yodo en la dieta y el agua de bebida es un factor importante en el desarrollo del bocio endémico y su secuela, el cretinismo. Las necesidades del yodo son extremadamente bajas (del orden de 0,07 mg./día para el adulto). El conocimiento del mecanismo bioquímico de la síntesis de la hormona tiroidea ha progresado hasta el punto de que podemos influir sobre dicha síntesis mediante la administración de sustancias, naturales o sintéticas, capaces de bloquear la incorporación de yodo en distintas etapas del proceso sintético. El conocimiento de las sustancias antitiroideas tiene su punto de partida en la observación del efecto bociógeno de ciertos alimentos naturales.

Toda una serie de elementos minerales, tales como el flúor, zinc, cobre, cobalto, cromo, selenio, manganeso y otros, son indispensables para muchos animales y probablemente para el hombre, aunque no conocemos todavía, por ejemplo, cuadros de deficiencia de manganeso en la

especie humana. Todos estos elementos se agrupan bajo la denominación de oligoelementos porque son necesarios en cantidades extraordinariamente pequeñas. La mayor parte de estos elementos deben su papel nutritivo a que forman parte de distintas enzimas. El organismo depende, por tanto, del aporte dietético de estos minerales, para poder fabricar toda una serie de enzimas que, a su vez, desempeñan un importante papel en diversas reacciones metabólicas. Los avances realizados por la investigación bioquímica, al establecer la estructura de numerosos sistemas enzimáticos, han servido, por tanto, para poder comprender el papel de estos elementos minerales y la necesidad del aporte dietético de los mismos.

**D) El papel de las vitaminas en la nutrición: El descubrimiento de las vitaminas y el concepto de enfermedad carencial.**

Después de lo dicho, podría parecer que las necesidades nutritivas del organismo animal se reducen a una cierta cantidad de energía, suministrada principalmente en forma de hidratos de carbono y grasas, una cantidad de proteínas y una cantidad de sales inorgánicas. Así pues, una mezcla de estas sustancias, en forma purificada, debería ser capaz de satisfacer las necesidades nutritivas de los animales de experimentación. Pero los estudios con dietas purificadas, tales como los realizados por Lunin y Socin en el laboratorio de Bunge, demostraron la incapacidad de tales dietas para mantener el crecimiento de los animales jóvenes y la salud de los adultos. En 1905 Pekelharing concluyó que la leche debe contener pequeñas cantidades de algunas sustancias desconocidas que son esenciales para la vida.

Estos resultados fueron ampliados por los clásicos experimentos de Hopkins (1912) quien demostró que la adición de una pequeña cantidad de leche fresca a una dieta artificial bastaba para mantener el crecimiento de la rata. En el mismo año, Funk publicó su famoso artículo sobre la etiología de las enfermedades carenciales, en el que introdujo el nombre de «vitaminas» para denominar a estas sustancias esenciales, a las que Hopkins había denominado «factores dietéticos accesorios».

Las investigaciones de Eijkman y Grijns en Java (1897, 1901), demostraron la producción experimental de beri beri en aves, por alimentación con arroz descascarillado. De estos experimentos concluyó Grijns que «existen en los alimentos naturales sustancias cuya ausencia de la dieta da lugar a graves lesiones del sistema nervioso». Pocos

años más tarde (1907), dos investigadores noruegos, Holst y Frohlich, tratando de reproducir los experimentos de Eijkman y Grijns en el cobaya, demostraron la producción de escorbuto en este animal cuando se eliminaban las verduras de la dieta, así como el efecto curativo de las verduras y jugos de frutas.

La importancia médica de estos descubrimientos es fácil de comprender. Varias enfermedades como la pelagra, el escorbuto, el beri beri y el raquitismo, bien conocidas clínicamente desde hace muchos años, son producidas por el consumo de dietas que carecen de uno o más de los factores nutritivos esenciales que llamamos vitaminas.

Los trabajos experimentales que acabamos de reseñar, suscitaron un enorme interés, principalmente entre los investigadores médicos, y llevaron rápidamente a la identificación de una serie de factores vitamínicos. Sin embargo, el estudio químico de las vitaminas progresó más lentamente; en 1928 no se conocía la estructura química de ninguno de los factores vitamínicos hasta entonces identificados biológicamente. Esta situación aparece elocuentemente descrita en las conferencias que el químico inglés G. Barger pronunció aquel año en la Universidad de Cornell de Nueva York: «Conocemos tan poco de la química de las vitaminas, que he dudado en incluir este tema entre las aplicaciones de la química orgánica. La extensa literatura contemporánea acerca de las vitaminas, que ocupa tantas páginas en las revistas de Bioquímica, contiene pocos datos químicos, y muy pocos que estén sólidamente establecidos.»

La situación cambió rápidamente del modo más dramático. En 1950, la mayor parte de las vitaminas que conocemos en la actualidad habían sido aisladas en forma pura, su estructura había sido establecida y eran preparadas sintéticamente en escala industrial. La estructura de la vitamina B<sub>12</sub>, la última de las vitaminas conocidas en la actualidad, fue establecida en 1955. La caracterización de las vitaminas, el establecimiento de su estructura y su síntesis, representa, a mi juicio, una de las más notables contribuciones de la química orgánica a la bioquímica y la nutrición. No es posible describir aquí en detalle esta magnífica labor. El lector interesado en la cuestión puede encontrar datos más detallados en algunas de mis publicaciones anteriores. La historia del descubrimiento de las vitaminas representa, de hecho, un brillante ejemplo de la fecundidad de la colaboración entre la investigación biológica y la química orgánica.

El papel de las vitaminas en el metabolismo, o si se



quiere, su papel bioquímico, comenzó a aclararse cuando el desarrollo de las técnicas bioquímicas permitió investigar los cambios químicos producidos en los tejidos de animales alimentados con dietas carenciales. En 1936 el bioquímico inglés R. A. Peters introdujo el concepto de «lesión bioquímica» para describir las alteraciones metabólicas producidas en las células de los animales sometidos a una dieta carencial, que preceden a los cambios morfológicos demostrables por las técnicas histológicas. Una extensa serie de investigaciones que no podemos reseñar aquí demostraron que el papel biológico de muchas de las vitaminas, quizás de todas, consiste en que actúan como coenzimas de distintos sistemas enzimáticos. La actividad del enzima requiere la presencia del coenzima correspondiente, que el organismo sólo puede elaborar a partir de un precursor exógeno, la vitamina, que debe ser aportado con la dieta.

En la Tabla I se mencionan las vitaminas cuyo papel como coenzimas ha sido bien establecido en la actualidad.

**TABLA I**

**Algunos ejemplos del papel de las vitaminas del complejo B en la formación de coenzimas.**

Vitamina	Coenzima	Sistema enzimático	Reacción catalizada
B <sub>1</sub> (tiamina).	Pirofosfato de tiamina (TPP).	Decarboxilasa de alfa cetoácidos.	$R-CO-COOH = R-CHO + CO_2$ .
Acido pantoténico.	Coenzima A.	Transacetilasa.	Transferencia grupos $CH_3-CO$ .
B <sub>6</sub> (piridoxina).	Piridoxal fosfato.	Transaminasa.	Transferencia grupos $NH_2$ .
	Piridoxal fosfato.	Aminoácido decarboxilasa.	$R-CH.NH_2-COOH$
Biotina.	Biotina.	Carboxilasa.	$R-CH_2-NH_2 + CO_2$ . Fijación de $CO_2$ sobre un alfa cetoácido o un grupo acílico.
Acido fólico.	Acido tetra-hidrofólico.	Transformilasa.	Transferencia grupos $CHO$ y $CH_2OH$ .
B <sub>12</sub> (cobalamina).	Coenzima B <sub>12</sub> .	Transformilasa, transmetilasa, isomerasa.	Transferencia radicales de 1 átomo de C.
PP (niacina).	Nicotinamida-adenin-dinucleótido (NAD).	Deshidrogenasa.	Transferencia de H.
	Nicotinamida-adenin-dinucleótido fosfato (NADP).	Deshidrogenasa.	Transferencia de H.
B <sub>2</sub> (riboflavina).	Flavin-mononucleótido (FMN).	Deshidrogenasa.	Transferencia de H.
	Flavin-adenin-dinucleótido (FAD).	Deshidrogenasa.	Transferencia de H.

En términos generales podemos decir, por tanto, que la significación biológica de las vitaminas se debe a su papel como precursores de los coenzimas necesarios para la actividad de determinados sistemas enzimáticos, que son necesarios, a su vez, para catalizar reacciones metabólicas específicas.

La «lesión bioquímica», es decir, la alteración metabólica consecutiva a la carencia de una vitamina, nos permite demostrar la existencia de dicha carencia antes de que haya producido manifestaciones clínicas, o lesiones anatómicas demostrables por los métodos histológicos. Esta es la base de los llamados «métodos bioquímicos» para la evaluación del estado nutritivo.

Las alteraciones bioquímicas características de una deficiencia vitamínica dada no siempre se producen por la ausencia de la vitamina en la dieta. Las que habitualmente llamamos «carencias secundarias» se ocasionan cuando el organismo, por una u otra causa, es incapaz de utilizar las vitaminas contenidas en la dieta para la producción del correspondiente coenzima.

Ciertas vitaminas, como la vitamina A (retinol), son transportadas en el organismo por proteínas específicas. La falta de tales proteínas puede conducir al desarrollo de signos de carencia vitamínica, aunque el sujeto reciba cantidades «normales» de vitamina. Esta es, probablemente, la explicación del desarrollo de signos de avitaminosis A en cerdos con desnutrición calórico-proteica, a pesar de que su hígado almacena cantidades considerables de dicha vitamina.

Algunas vitaminas no ejercen sus efectos bioquímicos en la misma forma en que son administradas, sino después de ser transformadas químicamente en el organismo. Tal es el caso de la vitamina D<sub>3</sub>, cuyo efecto fisiológico se debe a su derivado, la 1,25 dihidroxi D<sub>3</sub>, formado en el riñón. Así pues, es posible observar manifestaciones de deficiencia de vitamina D cuando el riñón pierde su capacidad hidroxilante, aunque la dieta contenga la vitamina. Estas observaciones tienen un considerable interés teórico puesto que el efecto de la vitamina D sería debido, en realidad, no a la vitamina misma, sino a una sustancia derivada de ella y formada en el organismo. Esta última sustancia podría ser considerada como una hormona, más que como una vitamina, en el sentido que habitualmente se da a esta palabra.

Del mismo modo que hemos mencionado al hablar de los aminoácidos, poseemos pruebas de que debe existir una cierta proporción entre las distintas vitaminas con-

tenidas en la dieta. En otras palabras, la administración excesiva de una vitamina puede conducir al desarrollo de manifestaciones de déficit de otra vitamina, aunque esta última esté contenida en la dieta en proporciones «normales».

Es bien conocido en la actualidad que las necesidades vitamínicas de las distintas especies animales no son necesariamente iguales. El caso más evidente, a este respecto, es el de la vitamina C (ácido ascórbico). Sólo 5 especies animales (el hombre, los monos antropoides, el cobaya, el murciélago de la fruta y el ruisenior oriental) desarrollan escorbuto, cuando las dietas que consumen carecen de ácido ascórbico. Los demás animales son capaces de sintetizar ácido ascórbico y esta sustancia no es, por tanto, una vitamina propiamente dicha para ellos.

En el caso de la especie humana, hay pruebas de que las necesidades de vitaminas pueden variar considerablemente de un individuo a otro. Es ésta una cuestión que por su importancia ha alcanzado gran interés en la actualidad.

Finalmente debo señalar que las manifestaciones características de una deficiencia vitamínica pueden modificarse si la dieta carece al mismo tiempo de otras vitaminas. Así, el cuadro producido por la carencia de vitamina B<sub>1</sub> en presencia de un aporte suficiente de las demás vitaminas, corresponde a la llamada enfermedad de Wernicke; mientras que el beri beri, tradicionalmente considerado como el cuadro característico de la avitaminosis B<sub>1</sub> corresponde, en realidad, a la carencia de varias vitaminas.

No está de más señalar también que, dado el papel bioquímico de las vitaminas, que acabo de describir, no es de esperar que estas sustancias (salvo muy contadas excepciones) tengan efecto terapéutico alguno, a menos de que exista un estado de carencia vitamínica. La irresponsabilidad con que las vitaminas son empleadas, universalmente, del modo más indiscriminado, puede atribuirse en parte a la escasa atención que se presta a la enseñanza de la Nutrición en la mayoría de las escuelas médicas.

### **E) Tendencias actuales de las investigaciones sobre nutrición: aplicaciones sociales e investigación bioquímica.**

Las investigaciones sobre nutrición están dominadas en la actualidad por dos criterios encontrados. Por un lado se piensa que, en la situación actual del mundo, lo más urgente es estudiar la aplicación de los conocimientos que ya poseemos a la solución de los problemas de nutrición de las poblaciones. Por el otro, se insiste en la nece-

sidad de impulsar la investigación básica (fundamentalmente bioquímica) a fin de comprender mejor la naturaleza de los procesos nutritivos a nivel celular y molecular.

Dada la significación social y económica de los conocimientos de nutrición y la gravedad de los problemas que afectan al estado nutritivo de la humanidad, puede comprenderse que muchos sectores de la sociedad demanden la urgente aplicación de los conocimientos existentes a la solución de tales problemas. Pero es preciso reconocer también la razón de quienes insisten en la necesidad de un mayor esfuerzo en la investigación «fundamental», sin la cual el progreso científico acabaría por detenerse. No debe olvidarse además, que a pesar del enorme progreso realizado, que he tratado de reflejar en este ensayo, son aún muchas las cuestiones fundamentales que esperan una respuesta.

La controversia entre los doctores P. Payne y A. Neuberger en las páginas de la nueva revista de Bioquímica, *Trends in Biochemical Sciences*, ilustra claramente la divergencia entre estas dos direcciones de la investigación en el campo de la nutrición. Para Payne, la aplicación de los conocimientos que poseemos a la solución de los problemas de nutrición relacionados con la situación en los países del tercer mundo, es la tarea de importancia más inmediata. Para Neuberger, la solución de los más difíciles problemas de nutrición requiere, en último análisis, un conocimiento más profundo de la naturaleza de los procesos nutritivos a nivel celular y molecular y, por tanto, su investigación.

En mi opinión, no existe un antagonismo irreductible entre ambos puntos de vista que, a fin de cuentas, reflejan simplemente el conflicto tradicional entre la llamada investigación «aplicada» y la investigación «pura». Hay, evidentemente, una diferencia de punto de vista entre estas dos maneras de hacer ciencia. Pero en el terreno de la investigación, ambas deben coexistir. Limitarse a aplicar lo que ya sabemos es como matar la gallina de los huevos de oro y, a la larga, amenazaría seriamente el progreso científico.

La aplicación de los conocimientos de nutrición requiere la colaboración de los expertos en nutrición y los expertos en la producción e industrialización de alimentos, las autoridades sanitarias y los sociólogos y economistas. Es triste reconocer que esta colaboración no siempre es fácil de obtener en muchos países. Mientras la producción y distribución de alimentos esté determinada por razones económicas, más que por la consideración de las necesidades

nutritivas del organismo humano, no hay muchas esperanzas de que la humanidad se beneficie con toda plenitud de las conquistas de la Ciencia de la Nutrición.

Por lo que respecta a la necesidad de investigación básica o fundamental, baste recordar que el conocimiento de las necesidades de los varios nutrientes deja mucho que desear, y nuestros conocimientos son lamentablemente incompletos en lo que respecta a las diferencias individuales de necesidades nutritivas. En mi opinión, sin embargo, uno de los campos donde la necesidad de investigación fundamental es más crítica, es el de las relaciones entre dieta y enfermedades degenerativas.

La evidencia acumulada en los últimos 25 años indica que las características de la dieta habitual y, quizás más importante, las de la dieta consumida en la primera época de la vida, pueden tener una influencia decisiva sobre el desarrollo de tales enfermedades; pero conocemos muy poco acerca de los mecanismos bioquímicos responsables de esta asociación.

La experimentación en animales enseña que una reducción en la velocidad de crecimiento va acompañada de un aumento en la duración de la vida; pero no sabemos en qué medida estos resultados tienen aplicación a la especie humana. En todo caso lo que sí parece evidente es que la velocidad de crecimiento puede no ser el mejor criterio para juzgar de la «bondad» de una dieta. Como ha dicho Mc Cance, lo que parece seguro es que las dietas capaces de asegurar la mayor velocidad de crecimiento pueden no ser las mejores, durante la edad adulta, para asegurar una larga vida.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Baldwin, R. L.: «Metabolic functions affecting the contribution of adipose tissue to total energy expenditure». *Federation Proc.*, 29: 1277, 1970.
- Boussingault, J. B.: «Analyses comparées des aliments consommés et des produits rendus par une vache laitière; recherches entreprises dan le but d'examiner si les animaux herbivores empruntent de l'azote a l'atmosphère». *Ann. Chim. Phys.*, 71: 113, 1839.
- Brody, S.: *Bioenergetics and growth*. New York. Reinhold, 1945.
- Garza, C., Scrimshaw, N. S. and Young, V. R.: «Human protein requirements: the effect of variations in energy intake within the maintenance range». *Am. J. Clin. Nutrition*, 29: 280, 1976.

- Goodhart, R. S. and Shils, M. (editores): *Modern Nutrition in Health and Disease* (5.ª edición). Philadelphia, Lea and Febiger, 1973.
- Grande, F.: *Las vitaminas* (2.ª edición). Madrid, Iby, 1943.
- Grande, F.: *La Ciencia de la Alimentación*. Madrid. Ediciones Pegaso, 1947.
- Grande, F.: *Man under calorie deficiency. Section 4: Adaptation to Environment. Handbook of Physiology*. Waskington, D. C. American Physiological Society, 1964, p. 911.
- Grande F.: «Energy balance and body composition changes: A critical study of three recent publications». *Ann. Internal Med.*, 68: 487, 1968.
- Grande, F.: «Diet and Atherosclerosis». *South African Med. J.*, 48: 1660, 1974.
- Grande, F.: «Bioquímica». En: *Historia Universal de la Medicina*. Editada por P. Lain. Tomo 7. Barcelona, Salvat, 1975. p. 57.
- Grande, F.: «Bioquímica y Medicina». En: *Historia Universal de la Medicina*. Editada por P. Lain. Tomo 7. Barcelona, Salvat, 1975, p. 164.
- Grande, F.: «Nutrition y Dietética». En: *Historia Universal de la Medicina*. Editada por P. Lain. Tomo 7. Barcelona, Salvat, 1975, p. 248.
- Grande, F.: «Assessment of Body Fat». En: *Obesity in perspective*. Editada por G. A. Bray. Washington, D. C. Departmente of Health, Education and Welfare. Publication NIH 75-708. 1975, p. 189.
- Grande, F.: *Adaptaciones metabólicas en el ayuno*. Publicaciones Universidad Internacional Menéndez Pelayo, n.º 44. Santander, 1976.
- Hegsted, M. D.: «Energy needs and Energy utilization». *Nutrition Rev.*, 32: 33, 1974.
- Keys, A. and Grande, F.: «Body weight, body composition and calorie status». En: *Modern Nutrition in Health and Disease*. Editada por R. S. Goodhart y M. Shils. Philadelphia, Lea and Febiger, 1973.
- Kleiber, M.: *The Fire of Life* (2.ª edición). Huntington, New York, Krieger Publishing Co., 1975.
- Lehninger, A.: *Bioenergetics*. New York, Benjamin Inc., 1965.
- Leibig, J. von.: *Die Thier-Chemie oder die organische Chemie in threr Anwendung auf Physiologie und Pathologie*. Braunschweig, F. Veiweg u. Sohn, 1846.
- Magendie, F.: «Sur les propriétés nutritives des substances qui ne contiennent pas d'azote». *Ann. Chim. Phys.*, 3: 66, 1816.
- Neuberger, A. (Chairman): *Food and Nutrition Research. Report ARC/MRC Committee*. Her Majesty's Stationery Office, London, 1974.
- Neuberger, A.: «Strategy for research in human nutrition». *Trends in Biochem. Sci.*, 1: 32, 1976.
- Ochoa, S.: «Coupling of phosphorylation with oxidation of pyruvic acid in brain». *J. Biol. Chem.*, 138: 751, 1941.
- Payne, P.: «Strategy for research in human nutrition». *Trends in Biochem. Sci.*, 1: 32, 1976.
- Pyke, M.: *Man and Food*. New York. Mc. Graw-Hill, 1974.
- Pyke, M.: *Success in Nutrition*. London, John Murray, 1975.
- Ross, M. H., Lustbader, E. and Bras, G.: «Dietary practices and growth responses as predictors of longevity». *Nature*, 262: 548, 1976.
- Rubner, M.: *Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung*. Deuticke, Wien, 1902.
- Schoenheimer, R.: *The dynamic state of body constituents*. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1942.
- Sols, A.: «Inconsistencias bioquímicas en terapéutica; el mito de los coenzimas "cargados"». *Ciencia y Desarrollo (México)*, 1:37, 1975.
- Todhunter, E. N. «The Story of Nutrition». En: *Food, The yearbook of Agriculture*. U. S. Department of Agriculture. Washington, D. C. 1959, p. 7.
- Voit, C.: «Das Isodinamiegesetz». *Munch. Med. Wochschrft.*, 49: 233, 1902.
- Widdowson, E. M. and Mc Cance, R. A.: «New thoughts on growth». *Pediat. Res.*, 9: 154, 1975.