

Nutrición y endocrinología. Una perspectiva histórica.

Ángel Gil Hernández

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Campus Tecnológico de la Salud, Universidad de Granada. Armilla, Granada

El comienzo de la Nutrición se remonta a la época hipocrática, con los cuatro componentes del cuerpo, “sangre, flema, bilis amarilla y negra”, responsables de la salud y la enfermedad. Este concepto perduró hasta la Edad Moderna, con algunas excepciones en la Edad Media, en que la escuela de Salerno enriqueció las ideas de Hipócrates con algunas aportaciones de la medicina árabe y judía. El mismo Hipócrates (s. V AC-s. IV AC) concedió a los alimentos un papel fundamental en la prevención y la curación de la enfermedad cuando acuñó la frase bien conocida “*Que la comida sea tu alimento y el alimento tu medicina*”.

La Nutrición, como ciencia, es relativamente moderna y aunque no es fácil establecer con claridad su origen, es comúnmente aceptado que puede establecerse allá por los siglos XVIII y XIX, unido al desarrollo de la Química tanto de los alimentos como del conocimiento de los procesos digestivos y absorbivos y de su destino metabólico en el ser humano. Así, Paracelso escribía: “*El cuerpo es un conglomerado de sustancias químicas; cuando éstas están alteradas, se produce la enfermedad que tan sólo puede curarse con medicamentos químicos*”. La aplicación de la Química a la Medicina fue la base del trabajo de numerosos investigadores posteriores a Paracelso. Sin embargo, la interpretación química de diversas patologías fue meramente especulativa. Su valor residió en acercar por primera vez la materia viva al concepto de lo inanimado. De hecho, las bases de la Bioquímica fueron desarrolladas por Glauber y Boyle, y las primeras investigaciones sobre la composición química de los tejidos vegetales y animales, las llevó a cabo el gran químico y farmacéutico sueco Karl Wilhem Scheele durante la segunda mitad del siglo XVII.

El arranque de la verdadera ciencia de la Nutrición puede considerarse simultáneamente producido por la conjunción de los avances, por un lado, de la

Química, con la identificación y el análisis de numerosos elementos químicos, y el avance de los métodos analíticos tanto cualitativos como cuantitativos, como los comunicados a la Academia Francesa de Ciencias en 1785 por Claude Berthollet y, por otro lado, los avances en los aspectos metabólicos comenzados por Sanctorio, quien reparó que, en el curso de la vida de una persona, el peso corporal -a pesar de haber comido toneladas de alimentos- permanece relativamente constante a lo largo de su vida. No es hasta finales del siglo XVIII cuando Lavoisier comienza a estudiar los fenómenos de la combustión, las oxidaciones en general, y observa que la respiración es un proceso comparable al de la combustión, desplazando la teoría del flogisto, lo que se ha reconocido como un momento clave en la historia de la Nutrición. Igualmente interesante resulta la aportación posterior de Lavoisier y Seguin quienes explicaron que la respiración no es más que una combustión lenta de carbono y de hidrógeno y, desde este punto de vista, los animales que respiran son verdaderamente cuerpos combustibles que se queman y consumen a sí mismos.

Justus von Liebig (1803-1873) ya hablaba de alimentos plásticos o “materiales de construcción”, con dos categorías: las proteínas y los minerales y Magendie (1783-1855) estableció el valor nutritivo de las proteínas en sus famosos experimentos con perros. Por su parte, Voit (1831-1908), discípulo de Liebig, realizó dos contribuciones importantes al conocimiento de la Nutrición:

1. La demostración de que una persona o un animal en ayunas oxida fundamentalmente grasas y proteínas, con una precisión casi perfecta, de acuerdo con los conocimientos actuales.
2. La demostración de que los procesos de combustión de los nutrientes se llevan a cabo por

el principio de conservación de la energía, estableciéndose las bases del llamado concepto energético de la nutrición, incluso antes del conocimiento de los mecanismos de las reacciones y las reacciones intermedias.

A principios del siglo XX, Funk (1912) enuncia que la pelagra, el escorbuto, el raquitismo y el beriberi son enfermedades nutricionales que se producen como consecuencia de la falta de algún elemento nutritivo, en contra de la idea previa que asumía que en algunos alimentos lo que existía era un factor tóxico. Con posterioridad se aislaron y caracterizaron los agentes curativos de estas enfermedades, que fueron denominados por el propio Funk "vitaminas". Jansen y Donath aislaron la primera vitamina en 1926 la vitamina B₁ (tiamina), y establecieron su relación con el beriberi; la última que se descubrió fue la B₁₂ (cianocobalamina) en 1948, que venció a la anemia perniciosa, completándose el conjunto de las 13 vitaminas que existen y de las cuales se conocen su estructura y función.

Las necesidades de minerales en relación con la nutrición y la salud ha cambiado a lo largo de la historia. En primer lugar se tuvo conocimiento de su relación con determinadas enfermedades carenciales: por ejemplo, hierro y anemia, yodo y bocio, calcio y raquitismo. Posteriormente se estableció la función de varios elementos minerales en los procesos metabólicos, incluso favoreciendo el acoplamiento, por ejemplo, de una hormona con su receptor y, por tanto, permitiendo que el mecanismo de acción se manifieste con toda su intensidad y eficacia.

A finales del s.XIX y primera mitad del s. XX, junto al avance en el conocimiento de la composición de los alimentos y de su contenido en nutrientes, aparecen varios métodos para determinar su biodisponibilidad utilizando sistemas de hidrólisis enzimática y medidas de la absorción de los mismos en sacos evertidos de intestino de diferentes animales, mediante perfusión *in situ* en animales.

Aunque con anterioridad se habían realizado estudios puntuales sobre las secreciones digestivas y su regulación, alrededor de los años 70 del siglo XX, se consolida el estudio de las secreciones digestivas: pancreática, biliar y salival. Importantes en sí mismas por lo que significan desde el punto de vista fisiológico, pero complemento imprescindible para comprender la regulación de los procesos de digestión, absorción y destino metabólico de los nutrientes absorbidos. En esta misma etapa, el establecimiento de la Bioquímica como ciencia, permite descubrir la mayor parte de las vías metabólicas de los nutrientes en la célula, tanto catabólicas como biosintéticas, y sus interacciones a través del denominado metabolismo intermediario, aspectos en los que sin duda desempeñó un papel

fundamental el Premio Nobel Sir Hans Adolph Krebs (1900-1981).

El químico japonés Jokichi Takamine y su asistente Keizo Uenaka descubrieron independientemente la adrenalina en 1900. En 1901, Takamine aisló y purificó con éxito la hormona de las glándulas suprarrenales de ovejas y bueyes y la adrenalina fue, por primera vez, sintetizada en un laboratorio por Friedrich Stolz y Henry Drysdale Dakin, de forma independiente, en 1904. Por esa misma época Knoop descubre los fundamentos de la β -oxidación de los ácidos grasos. De este modo Endocrinología y Nutrición se unen a través del conocimiento de cómo una hormona, la adrenalina, induce la oxidación de los ácidos grasos.

Uno de los padres de la endocrinología es Sir Thomas Wilkinson King (1809-1847), quien describió "el coloide" de la glándula tiroidea. La vinculación de la Endocrinología con la Nutrición se establece en este caso a través del yodo, ya que éste, en forma de anión monovalente o yoduro, es un componente de las hormonas tiroideas en todos los mamíferos. Tanto la tiroxina (T4) como la triyodotironina (T3)] desempeñan un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo del ser humano, así como en la regulación del metabolismo energético y el de los macronutrientes, y de la producción de calor a lo largo de toda la vida. Así, las hormonas tiroideas son responsables de un aumento en la proporción del metabolismo basal a través de varias reacciones que cursan con consumo de ATP, apareadas con un incremento en la actividad de la cadena respiratoria y con el mayor consumo de oxígeno por los tejidos

La historia de la endocrinología y de la nutrición van también ligadas al descubrimiento de la insulina y de sus acciones metabólicas. Frederick Grant Banting, Charles Best, James Collip, y J.J.R. Macleod de la Universidad de Toronto, Canadá, descubrieron la insulina en 1922. El Doctor Banting recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por descubrir esta hormona aunque más tarde se demostró que el verdadero descubridor fue Nicolae Paulescu en 1921. La insulina activa la entrada de glucosa al interior de las células del músculo esquelético y del tejido adiposo por el transportador GLUT4. En ausencia de insulina la mayoría del GLUT 4 está localizado en vesículas intracelulares. La insulina estimula el transporte hacia la membrana plasmática y la inclusión del transportador en la misma al fusionarse con las vesículas.

La regulación hormonal de la actividad de las enzimas implicadas en los procesos de glucólisis/gluconeogénesis se lleva a cabo por glucagón y adrenalina que activan la gluconeogénesis y por la insulina que activa la glucólisis. La insulina también actúa por un mecanismo indirecto, provocando la

inhibición de la degradación de proteínas musculares, lo que disminuye la disponibilidad de aminoácidos libres como sustratos gluconeogénicos. Además, activa la entrada de aminoácidos y la síntesis de proteínas en el músculo. Por último, la insulina puede ejercer su acción suprimiendo la liberación de glucagón.

Por otra parte, actualmente se considera que tanto la vitamina A como la vitamina D son tanto vitaminas como hormonas. La vitamina D producida en la piel por irradiación es a continuación metabolizada sucesivamente en el hígado y el riñón, produciéndose las formas activas que actúan sobre distintas dianas. Por tanto, los metabolitos $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3 (calcitriol), y $24R,25$ -dihidroxitamina D3 ($24R$ -calcitriol) que se producen en condiciones normales en el riñón, independientemente de la dieta, y que actúan sobre los distintos órganos diana pueden ser considerados hormonas, y la vitamina D una pro-hormona. Igualmente el retinol ingerido por la dieta es transformado en el hígado y en otros tejidos hasta metabolitos activos como retinal que son transportados a órganos distantes y allí es transformado en ácido retinoico que ejerce sus efectos múltiples por unión a factores de transcripción que modulan la expresión de numerosos genes implicados en el crecimiento y el desarrollo.

Los avances en los estudios del metabolismo y en la Biología Molecular son los que nos están permitiendo conocer de forma detallada el destino metabólico de los nutrientes absorbidos y los procesos implicados en su utilización, sus vías metabólicas y de almacenamiento, así como las causas incluso genéticas que lo han desencadenado y regulado. La relación entre determinados nutrientes o sus metabolitos y las hormonas y los genes nos están ayudando enormemente a comprender cómo se desarrollan y se regulan los procesos biológicos en los seres vivos.

En las décadas finales del siglo XX y en los primeros años del siglo actual se han descubierto nuevos órganos endocrinos que tienen una relación directa con la Nutrición. Así, el tracto gastrointestinal segrega hormonas que están directamente relacionadas con el control de la ingesta de nutrientes y con los procesos de saciedad y plenitud, como es el caso de la ghrelina, producida mayoritariamente por el estómago, y los péptidos intestinales como GLP-1GIP, VIP, PYY, CCK, etc. Implicados en los procesos de saciedad. Por otra parte, se ha descubierto que el tejido adiposo es capaz de sintetizar numerosas hormonas como leptina, implicada en la

homeostasis energética, la adiponectina, un cooperador tisular de la acción insulínica, y otras muchas como resistina, adiposina, etc, así como citoquinas y factores de crecimiento. Del mismo modo, en los últimos años estamos asistiendo al descubrimiento de nuevas hormonas producidas por el músculo esquelético y el corazón que ejercen un papel fundamental en la regulación del metabolismo energético. Algunas de estas como irisina, FGF21 y algunos metabolitos como el ácido beta-aminoisobutírico pueden ayudar a comprender mejor las interacciones metabólicas entre órganos y como los nutrientes y la actividad física pueden regular el metabolismo energético. Finalmente, sabemos que la funcionalidad de los tejidos implicados en el sistema inmunitario están regulados simultáneamente por nutrientes y por hormonas y citoquinas en un completo entramado de relaciones inter- e intracelulares.

Durante los últimos 60 años la Biología Molecular se ha desarrollado espectacularmente y ha generado toda una serie de técnicas poderosas para investigar el funcionamiento de los seres a nivel molecular. La Nutrición molecular investiga el papel de los nutrientes y de los componentes no nutritivos de los alimentos a nivel molecular, incluyendo sus interacciones con las hormonas, las cascadas de señalización celular y sus interacciones con el genoma. Los hallazgos sobre las funciones de los nutrientes y de otros componentes alimentarios utilizando técnicas moleculares han guiado a la Nutrición a un nuevo territorio que va mucho más allá de los estudios de Nutrición clásica tales como la caracterización de los signos clínicos de las deficiencias de nutrientes.

Tradicionalmente se ha asumido que la expresión génica en los eucariotas no estaba influenciada directamente por los nutrientes sino por la acción de hormonas, factores de crecimiento y citoquinas. Sin embargo, la dieta representa un potente mecanismo para modificar el ambiente celular de numerosos órganos y, por consiguiente, del individuo. Así, durante los últimos años se han encontrado numerosas evidencias de que los cambios ambientales provocados por los nutrientes y otros componentes de los alimentos en el entorno celular modifican la expresión de numerosos genes. Este hecho abre la perspectiva de modificar la expresión génica, tanto en sujetos sanos como enfermos, a través de la manipulación de la dieta. No obstante, es preciso aclarar que, aunque la modulación directa de la expresión génica por nutrientes es un hecho incontestable, la influencia principal de los nutrientes sobre el genoma se lleva a cabo a través de la acción de las hormonas.