

5. INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

GLUTATIÓN, EFECTO ANTIOXIDANTE ANTE EL ESTRÉS OXIDATIVO EN ENFERMEDADES CRÓNICAS E INFECCIOSAS

Estefani Irais Pérez-Santiago¹, Edú Ortega-Ibarra²

¹Estudiante de la Licenciatura en Nutrición y Asistente de Investigación del Centro de Investigación en Nutrición y Alimentación de la Universidad del Istmo, Campus Juchitán. ²Estudiante de Especialidad en Gestión y Evaluación de los Aprendizajes desde el Enfoque por Competencias. Candidato a Doctor en Educación. Maestría en Seguridad Alimentaria y Nutricional. Licenciado en Nutrición. Director Académico. Profesor Investigador.

Contacto: Centro de Investigación en Nutrición y Alimentación de la Licenciatura en Nutrición. Universidad del Istmo, Campus Juchitán. Carretera Transísmica Juchitán - La Ventosa Km. 14, La Ventosa, Oax., México C.P. 70102. Correo electrónico: eoi@bizendaa.unistmo.edu.mx

Palabras clave: Glutación, antioxidante, estrés oxidativo, enfermedades crónicas, enfermedades infecciosas.

Resumen

El proceso patofisiológico de las enfermedades crónicas e infecciosas (principalmente diabetes y VIH), se encuentra asociado con la generación de compuestos dañinos para las células formadas durante el estrés oxidativo, esta a su vez como consecuencia del exceso de sustancias prooxidantes (radicales libres) y el déficit de mecanismos de defensa contra la oxidación, por ejemplo la concentración de glutatión (GSH), al contar con diversas funciones, entre las que destacan la de defensa contra el daño oxidativo, detoxificación de xenobióticos, balance redox intracelular, regulación del crecimiento y muerte celular así como el transporte y almacenamiento de cisteína, ejerce un papel esencial para la homeostasis celular. Por lo que en esta revisión se plantean evidencias de precursores utilizados para la formación de este importante compuesto (GSH).

Glutación

El glutatión (GSH) fue descubierto en Francia por Joseph de Rey-Pailhade en 1888, quien demostró que las células de levadura contenían una sustancia a la que llamó Philothione (griego, amante del azufre), que formaba sulfuro de hidrógeno en presencia de azufre, encontrándola también en el

músculo, hígado y cerebro. Posteriormente en 1921 la molécula fue estudiada por Hopkings quien le dio la denominación de glutatión y ya en 1935 Haring y Mead lograron describir la estructura química del tripéptido que varios años estuvo en el olvido, hasta la década de los 80 en que Meister y Colaboradores impulsaron las investigaciones en el tema, dándole un enfoque a las funciones fisiológicas y metabólicas en la supervivencia celular (1).

El GSH destaca entre los antioxidantes en la actualidad, tiene implicaciones sobre la detoxificación de xenobióticos, almacena y transporta cisteína, es esencial en la proliferación celular y en la apoptosis (al disminuir la concentración de GSH se ven activadas las captasas continuando la apoptosis) (1).

Estrés Oxidativo

Lo normal es encontrar el oxígeno en forma estable (O_2) siendo poco reactivo, con una baja velocidad de reacción dentro de la temperatura corporal, pero bajo reacciones químicas producidas por el medio externo o interno se generan sustancias prooxidantes (moléculas o radicales libres altamente reactivos, sustancias químicas que en su estructura atómica presentan un electrón impar en su última órbita, que dan inestabilidad) capaces de provocar compuestos dañinos para las células del organismo, más conocidas como especies reactivas del oxígeno y especies reactivas de nitrógeno (EROS, ERN), las principales son: radical hidroxilo ($HO\cdot$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), óxido nítrico (NO), entre otras (1).

El estrés oxidativo se entiende como el desequilibrio entre las sustancias prooxidantes y antioxidantes (causando efectos adversos sobre el ser vivo cuando la degradación de moléculas es dada por los radicales libres) que cuando se produce en proteínas, lípidos y material genético puede llegar a la apoptosis, generando alteraciones en las estructuras y funcionamiento del organismo (1).

Síntesis de glutatión

El tripéptido es sintetizado en el citoplasma de las células, gracias a la acción de las enzimas: γ -glutamilcisteína (γ -GC) sintetasa, conocida como glutamato cisteína ligasa (GCL), la cual utiliza como sustrato al glutamato y cisteína para generar γ -GC, posteriormente la unión de glicina mediante una reacción catalizada por glutatión sintetasa, dando como producto final GSH. El contenido intracelular del GSH es mediado por la inhibición de la GLC manteniendo un equilibrio entre la formación y el gasto del mismo (1).

Glutatión en enfermedades crónicas e infecciosas

Las enfermedades crónicas como las infecciosas (diabetes, cáncer, SIDA, enfermedades neurodegenerativas y hepáticas) tienen en común el aumento de EROS Y ERN (especies reactivas

de oxígeno y de nitrógeno) provocando el inminente daño celular, por lo que en la actualidad actuar sobre la disminución de los niveles de glutatión sugiere tener efectos benéficos en las personas con mencionados padecimientos, mediante la administración de precursores (N-acetilcisteína, glicina, glutamina), disminuyendo los síntomas y comorbilidades que conllevan en la actualidad (2-5).

Implicación en la diabetes

La hiperglucemia persistente se asocia con bajos niveles de glutatión y a la formación de radicales generando un daño tisular, explicado mediante el estrés oxidativo. Y en condiciones donde no hay control adecuado de la glucemia la formación del glutatión se ve aún más comprometida, principalmente por las bajas concentraciones de precursores (cisteína y glicina). Lo cual indica que la suplementación dietética con aminoácidos que estimulen la producción, da como resultado la restauración de la síntesis y como acción conjunta la disminución del estrés oxidativo (2).

Implicación en el VIH

La deficiencia de nutrientes y antioxidantes en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido evidenciado en diversas investigaciones, incluido el GSH y sus precursores, suceso que tiene repercusiones en la progresión de la enfermedad (3). Tanto el N-acetilcisteína (NAC) y la glutamina (Gln) oral aumentan los niveles de GSH y la masa magra en infectados por el virus (3). En otro análisis se observa que la deficiencia del nutriente puede corregirse con suplementos de cisteína más glicina a corto plazo (4). Y la gamma-glutamilcisteína oral al ser una forma no tóxica de la cisteína y por su rápida absorción aumenta transitoriamente los niveles de GSH de los linfocitos sobre los niveles normales (5). Las nuevas evidencias han demostrado que, tanto en personas sanas como en personas con padecimientos crónicos como en infecciosos, los diversos suplementos mencionados aumentan la concentración plasmática de GSH, siendo un complemento en sus respectivos tratamientos.

Conclusión

En conclusión, tomando en cuenta que las bajas concentraciones de GSH dan como consecuencia una sobreproducción y acumulación de ERO y ERN generados como resultado del estrés oxidativo que, a su vez provoca daño celular, se sugiere mediante diversas investigaciones el uso de precursores (suplementos de cisteína, glutamina y glicina) para la producción celular del GSH que resultaría en efectos benéficos en diversos procesos patológicos como la diabetes, VIH, Parkinson, esquizofrenia, entre otras enfermedades crónicas e infecciosas; al ser el GSH una de las primeras líneas de defensa ante el estrés oxidativo.

Tabla 1. Evidencia de efecto de precursores de glutatión en algunas enfermedades crónicas.

Año	Autor (es)	Tipo de estudio	Población	Conclusión	Precursores indicados
2011	Sekhar RV, et al.	Casos y controles	Humanos: Pacientes con diabetes tipo II y controles no diabéticos con [2H2]-glicina	En Diabetes tipo II no controlada, hay deficiente síntesis de GSH. Suplementación dietética con aminoácidos precursores de GSH puede restaurar su síntesis, disminuir el estrés oxidativo y el daño en casos de hiperglucemia persistente.	Suplementos de cisteína y glicina. 0.81 mmol/kg/día de cisteína (Como n-acetilcisteína) 1.33 mmol/kg/día de glicina.
2012	Borges, SMD. Moreto F. Perira PC. Ming-Yu Y. Burini RC.	Casos y controles	Humanos: 12 pacientes tratados (6 hombres y 6 mujeres, 22-45 años) y 20 controles (10 h, 10 m, 20-59 años)	Los altos niveles de estrés oxidativo en pacientes con VIH+ condiciona a concentraciones bajas de GSH. Los suplementos de NAC y Gln aumentaron la disponibilidad de GSH.	NAC 1 g/día o Gln 20 g/día
2014	Nguyen D. Hsu JW. Jahoor F. Sekhar RV.	Analítico	Humanos: Varones infectados por VIH	Disminución de la formación de GSH puede corregirse con suplementación dietética de Cisteína y glicina. Y la corrección de déficit de GSH mejora la oxidación de grasa y carbohidratos (estados de ayuno o alimentación)	Suplementos de cisteína más glicina.
2017	Zarka MH, Puente WJ.	Ensayo Clínico	Humanos: 13 hombres y 6 mujeres	Se encontró un aumento relativo sobre el contenido basal de GSH en los linfocitos de los individuos, 90 minutos después de la administración oral de γ -glutamylcisteína (γ -GC). -La γ -GC exógena es una forma no tóxica de cisteína que puede ser absorbida directamente por las células y convertida a GSH.	2 g de γ -GC.

*GSH, glutatión, *NAC, N-acetilcisteína, *Gln, glutamina, * γ -GC, γ -Glutamylcisteína

Referencias:

1. Vulcano LAD, Soraci AL, Tapia MO. Homeostasis del glutatión. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2013;47(3):529-39.
2. Sekhar RV, McKay SV, Patel SG, Guthikonda AP, Reddy VT, Balasubramanyam A, et al. Glutathione Synthesis Is Diminished in Patients With Uncontrolled Diabetes and Restored by Dietary Supplementation With Cysteine and Glycine. Diabetes Care. 2011;34(1):162-7.

3. Borges-Santos MD, Moreto F, Pereira PCM, Ming-Yu Y, Burini RC. Plasma glutathione of HIV+ patients responded positively and differently to dietary supplementation with cysteine or glutamine. *Nutrition*. 2012;28(7-8):753-6.
4. Nguyen D, Hsu J, Jahoor F, Sekhar RV. Effect of Increasing Glutathione with Cysteine and Glycine Supplementation on Mitochondrial Fuel Oxidation, Insulin Sensitivity, and Body Composition in Older HIV-Infected Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(1):169-177.
5. Zarka MH, Bridge WJ. Oral administration of γ -glutamylcysteine increases intracellular glutathione levels above homeostasis in a randomised human trial pilot study. *Redox Biol*. 2017;11:631-6.