

Article

# Revisiones BJSM: A-Z de los Suplementos Nutricionales: Suplementos Dietarios, Alimentos para la Nutrición Deportiva y Ayudas Ergogénicas para la Salud y el Rendimiento: Parte 18

P. Newsholme<sup>1</sup>, M. Krause<sup>2</sup>, E., A. Newsholme<sup>3</sup>, S., J. Stear<sup>4</sup>, L., M. Burke<sup>5</sup> y L., M. Castell<sup>6</sup>

<sup>1</sup>UCD School of Biomolecular and Biomedical Science, University College Dublin, Dublin, Ireland

<sup>2</sup>Department of Science, Institute of Technology Tallaght, Dublin, Ireland

<sup>3</sup>Merton College, Oxford, UK

<sup>4</sup>Performance Influencers, London, UK

<sup>5</sup>Australian Institute of Sport, Canberra, Australia

<sup>6</sup>University of Oxford, Green Templeton College, Oxford, UK

## INTRODUCCIÓN

---

En la Parte 18 ampliamos la visión general sobre los aminoácidos que presentamos en la Parte 2 a través de una revisión específica sobre la glutamina, el glutamato y el antioxidante tripéptido, glutatión.

La suplementación con glutamina ha sido bien estudiada tanto en situaciones clínicas como en situaciones de ejercicio, particularmente en cuanto a sus efectos sobre la respuesta inmunológica. Las bebidas deportivas que contienen glutamina como aminoácido libre o formando parte de un dipéptido están ampliamente disponibles, pero es poco probable que los bajos niveles que contienen puedan ayudar a mejorar la respuesta inmune o el funcionamiento muscular.

El primer producto del metabolismo de la glutamina catalizado por la enzima glutaminasa es el glutamato, un neurotransmisor excitatorio. Este último ha sido utilizado a veces como suplemento. Esto es sorprendente porque la presencia de una elevada concentración plasmática de glutamato se correlaciona con neurotoxicidad y a veces con problemas clínicos.

El glutatión, cuyo precursor a través de glutamato es la glutamina, es un poderoso antioxidante y, en su forma reducida, es un buen marcador de la capacidad antioxidante, pero un aumento en su forma oxidada es un buen marcador de estrés oxidativo.

# GLUTATIÓN Y GLUTAMATO

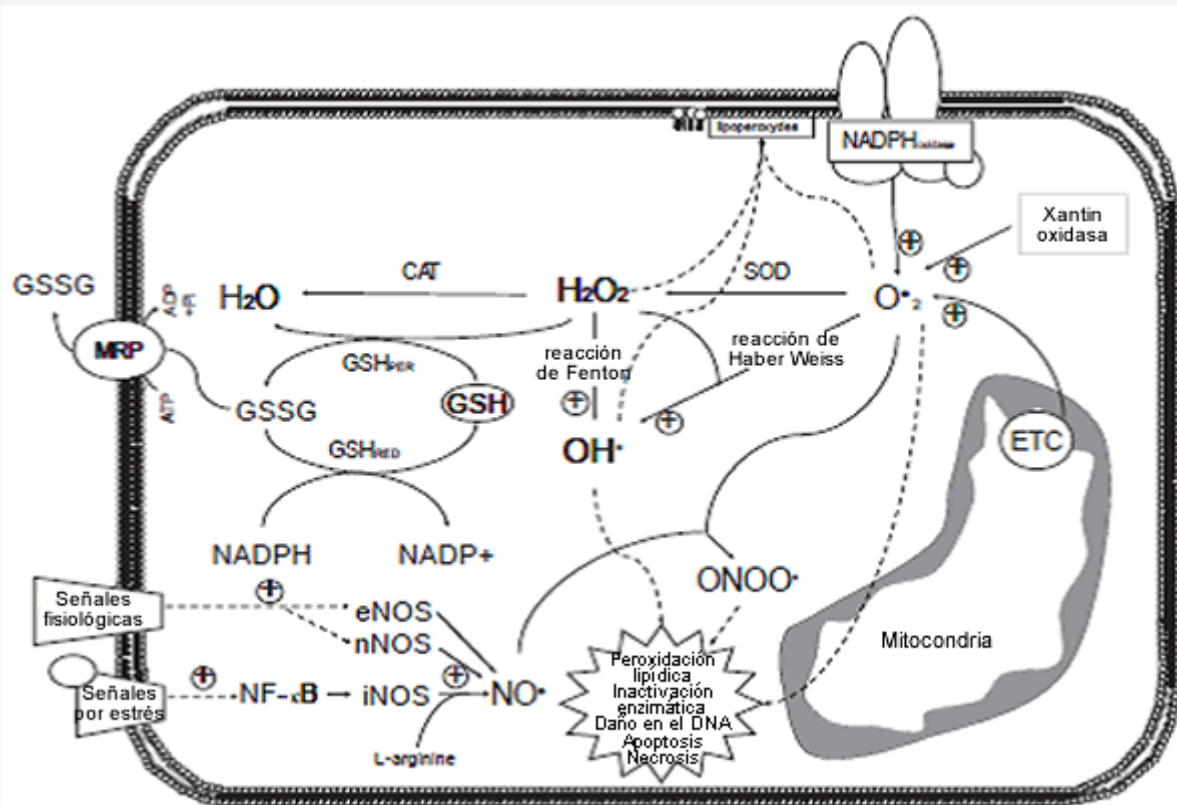
---

## P. Newsholme y M. Krause

El glutatión ( $\gamma$ -glutamyl-cisteinil-glicina; GSH) es el tiol de bajo peso molecular mas abundante (0,5-10 mmol/l) en las células de los mamíferos. La mayor parte del GSH (85-90%) se encuentra en el citosol y el resto se encuentra en los orgánulos (entre los que se incluyen las mitocondrias, la matriz nuclear y los peroxisomas) (1). Este tripéptido es un antioxidante clave dentro de las células y es fundamental para la regulación de la concentración de especies reactivas del oxígeno (ROS) (2). El glutatión reducido (GSH) puede ser utilizado para eliminar las ROS perjudiciales tales como el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y convertirlo en moléculas mas inocuas de agua generando glutatión oxidado (GSSG) a través de la glutatión peroxidasa (Figura 1). La formación de sulfuro y la glutationilación son formas reversibles de modificación covalente de proteínas dependientes de glutatión y pueden proporcionar mecanismos para la regulación del metabolismo, la señalización y los procesos de transcripción, (3) entre los que se incluye la adaptación del músculo esquelético al ejercicio y al entrenamiento (4). El estado redox celular es crucial para la señalización molecular y el glutatión es un regulador/sensor clave del estado redox; por lo tanto, las estrategias destinadas a aumentar la síntesis de GSH podrían ser beneficiosas para el rendimiento físico.

### Ejercicio, producción y neutralización de radicales libres y

El ejercicio estimula la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la producción de especies reactivas de nitrógeno (RNS), dependiendo del tipo, duración e intensidad del ejercicio, y finalmente se producen cambios en el estado redox del músculo esquelético (5). La producción de ROS/RNS y sus diferentes funciones antioxidantes se resumen en la Figura 1. El exceso de producción de ROS y RNS está asociado con efectos perjudiciales en muchas enfermedades como por ejemplo la diabetes (6, 7). Las estrategias de suplementación con antioxidantes han sido evaluadas por su capacidad para disminuir los niveles de ROS y los efectos deletéreos de daño oxidativo/nitrosativo (8). Aunque un nivel excesivo de ROS y RNS puede ejercer efectos nocivos en el músculo esquelético durante el ejercicio, niveles más bajos son cruciales para la adaptación de las rutas metabólicas y de las vías de señalización en respuesta al ejercicio. Por ejemplo, los cambios redox son esenciales para la producción y liberación de miocinas como la interleucina 6 (IL-6), que en parte, optimiza el suministro de combustible para la actividad sostenida (9). A pesar de que la suplementación con antioxidantes en un primer momento puede ser considerada como beneficiosa, la consiguiente reducción en ROS/RNS podría tener efectos negativos. El estado redox muscular puede ser mejorado aportando a las células del músculo esquelético precursores naturales claves para la síntesis de GSH y permitiendo que las células sinteticen lo que realmente requieren. La producción de radicales libres inducida por el ejercicio en el músculo esquelético no es perjudicial para la salud humana; por lo tanto, los antioxidantes endógenos pueden ser suficientes para proteger contra el daño oxidativo inducido por el ejercicio.

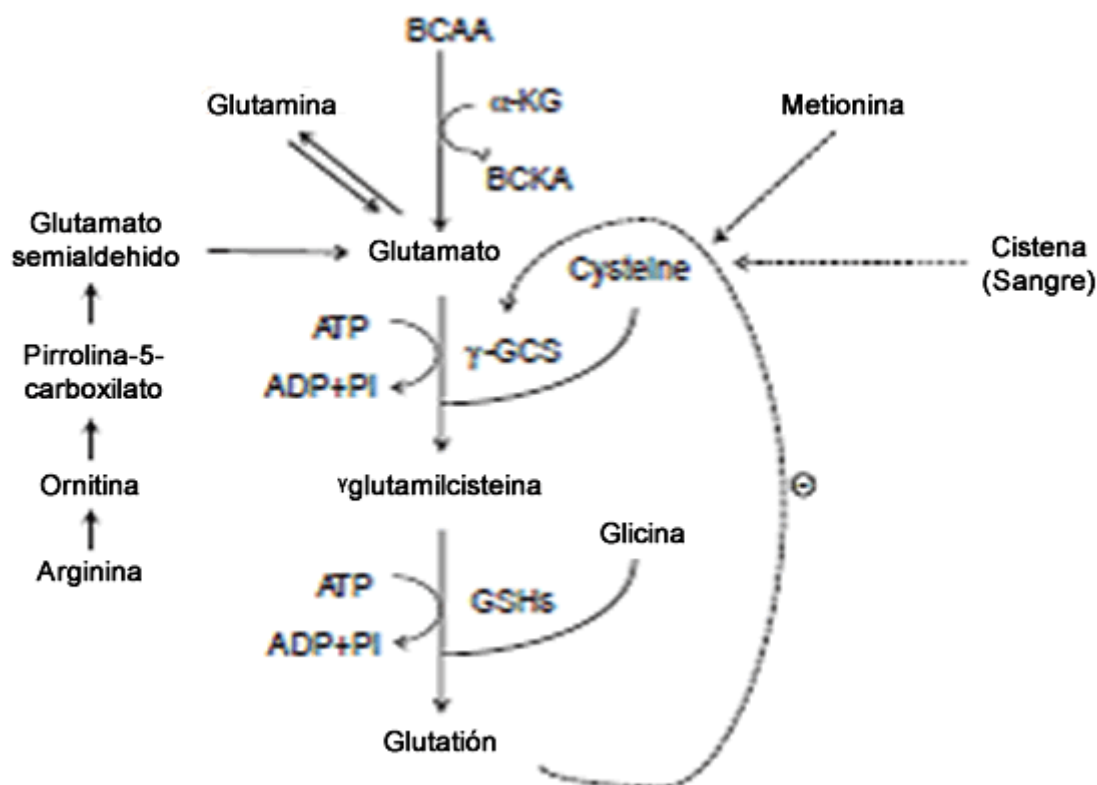


**Figura 1.** Síntesis especies reactivas de oxígeno (ROS) / especies reactivas de nitrógeno (RNS) y papel de los antioxidantes endógenos. Las células necesitan sistemas antioxidantes para neutralizar las ROS y RNS. El anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) es convertido enzimáticamente en  $H_2O_2$  por una superóxido dismutasa de manganeso (Mn-SOD) dentro de la mitocondria. Entonces el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) puede ser removido rápidamente por la enzima glutatión peroxidasa mitocondrial (GPX). El glutatión es un tripéptido ( $\gamma$ -glutamil-cisteinil-glicina), compuesto por glutamato, cisteína y glicina, y el grupo amino de la cisteína se incorpora mediante un enlace peptídico al grupo  $\gamma$ -carboxilo del glutamato. Otra enzima antioxidante, la catalasa, (CAT) es la principal enzima que interviene en la detoxificación de  $H_2O_2$  y se encuentra exclusivamente en los peroxisomas. Además de las enzimas antioxidantes clásicas, también son importantes otras proteínas de resistencia a múltiples fármacos (MRP), tales como la bomba de MRP (una proteína transmembranaria que actúa mediante la exportación de disulfuro de glutatión intracelular, reduciendo así la acumulación y el desequilibrio redox) (2).

## Regulación de la síntesis de glutatión

La síntesis de GSH a partir del glutamato, cisteína y glicina es catalizada de forma secuencial por dos enzimas citosólicas clave, la  $\gamma$ -sintetasa glutamilcistina (GCS) y la sintetasa de GSH. La disponibilidad de estos aminoácidos es esencial para la síntesis de GSH (Figura 2). La suplementación con precursores de cisteína, tales como N-acetilcisteína, aumenta los niveles de glutatión (10). Sin embargo, la síntesis de novo de GSH depende del glutamato, que forma parte de la molécula de GSH. También actúa como donante de aminoácido en la síntesis de serina, que posteriormente puede ser transformada en glicina. El GSH es un inhibidor por retroalimentación no alostérica de la GCS, pero compete con el glutamato; de este modo altas concentraciones de glutamato intracelulares mejorarán la síntesis de GSH (11).

En conclusión, la suplementación con aminoácidos que provoque un aumento en los niveles intracelulares de glutamato y cisteína pueden mejorar la síntesis muscular de GSH. Se necesitan estudios futuros para determinar cuales aminoácidos pueden aumentar el nivel intracelular de glutamato y la síntesis de GSH en el músculo esquelético sin riesgo de alteraciones en los cambios redox esenciales necesarios para la adaptación de ejercicio. Los candidatos potenciales de aminoácidos se resumen en la Figura 2 e incluyen los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), arginina y glutamina



**Figura 2.** Síntesis de glutatión y aminoácidos considerados como posibles candidatos para aumentar el nivel intracelular de glutamato y glutatión (ver el texto principal para más explicaciones).  $\alpha$ -KG= $\alpha$ -cetoglutarato; BCAA=aminoácidos de cadena ramificada; BCKA= cetoácidos de cadena ramificada; GCS= $\gamma$ -glutamilcisteína sintetasa; GSH=  $\gamma$ - glutamil-cisteinil-glicina.

## GLUTAMINA

L. M. Castell, P., Newsholme y E., A., Newsholme

La glutamina, el aminoácido más abundante en el cuerpo, fue recientemente considerado como un aminoácido condicionalmente esencial en lugar de no esencial. La glutamina es sintetizada, almacenada y liberada predominantemente por el músculo esquelético: es incorporada por las células intestinales, tales como los enterocitos y colonocitos, las células hepáticas y las células de los riñones y por algunas células inmunes clave. En estudios clínicos, la concentración plasmática de glutamina (p [Gln]) disminuye en condiciones de trauma y de inanición: se ha observado que el aporte de glutamina tiene un efecto beneficioso en la función intestinal, morbilidad y la mortalidad, y en la función de la inmunidad celular. La evidencia clínica sugiere que el suministro de glutamina favorece la recuperación post quirúrgica y mantiene la masa de proteínas musculares.

La p [Gln] en reposo normal, en ayuno es 500 a 700 mmol/l y en atletas a menudo es superior: la concentración muscular puede llegar a 20 mM (60% del reservorio intramuscular). Durante el ejercicio de alta intensidad y corta duración, generalmente la p [Glu] aumenta notablemente, probablemente debido a la liberación de glutamina a la circulación desde el músculo esquelético. Sin embargo, frecuentemente la concentración plasmática de glutamina (p[Glu]) disminuye sustancialmente a causa de los ejercicios exhaustivos prolongados: esta disminución se produce a menudo en forma simultánea a la inmunodepresión relativamente transitoria. Una disminución de la p [Glu] puede contribuir con el sobreentrenamiento (12). La suplementación con glutamina después del ejercicio reduce la incidencia de auto-reporte de enfermedad en los atletas de resistencia (13). Sin embargo, cuando se suministró glutamina a los atletas de lucha contra el agotamiento de la glutamina circulante inducido por el ejercicio, no se observaron efectos sobre los parámetros inmunológicos estudiados, aparte de una menor neutrocitosis y un aumento en la IL-6 circulante. Es necesario determinar cuales son los otros aspectos de la inmunodepresión inducida por el ejercicio que pueden ser alterados por la suplementación con glutamina. Aunque el objetivo principal de la serie y de este artículo son los efectos ergogénicos de la

suplementación, es necesario contemplar además la inmunodepresión, ya que su eliminación permitirá un entrenamiento más efectivo y por lo tanto un mejor rendimiento.

Después de los ejercicios de resistencia, la reposición del glucógeno muscular es un factor importante para la recuperación y el rendimiento posterior. La ingesta post-ejercicio de carbohidratos proporciona un sustrato para la síntesis de glucógeno y también estimula la secreción de insulina, que posteriormente activa el transporte de glucosa y la enzima glucógeno sintasa en el músculo. Varnier et al. (14) y Bowtell et al. (15) sugirieron que la suplementación con glutamina también puede promover la síntesis de glucógeno (¿quizá un efecto indirecto a través de la promoción de la liberación de insulina?). Sin embargo, Marwood y Bowtell (16) no observaron ningún efecto de la suplementación con glutamina (0,125 g/kg) sobre el rendimiento en ejercicios de alta intensidad después del agotamiento de glucógeno.

Los suplementos de glutamina (L-alanil-L-glutamina dipéptido, en cantidades de 0,05 y 0,2 g/kg) produjeron un beneficio ergogénico significativo al aumentar el tiempo hasta el agotamiento durante un estrés de hidratación moderado (17). Este efecto ergogénico probablemente se produjo a través de una mayor absorción de líquidos y electrolitos.

Hay evidencia del rol que tendría la glutamina versus la alanina en la protección de los futbolistas contra un aumento de amoníaco en la sangre inducido por ejercicio (18) lo que tendría un impacto en la fatiga. Previamente, el mismo grupo también observó que la suplementación con glutamina + carbohidratos redujo la acumulación de amoníaco en sangre en atletas de resistencia.

En otro estudio se aportó una mezcla de vitaminas y minerales, y 12 aminoácidos, entre los que se incluía glutamina, para mejorar la eficacia del entrenamiento en los atletas (19). Sin embargo, no se pudo deducir si algún aminoácido tenía un efecto más específico que otro. Cuando se administró un suplemento con aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) (precursores de glutamina), aunque se observó un aumento en p [Gln] y se observó una mejora en la recuperación muscular, la suplementación no mejoró realmente el rendimiento deportivo (20).

Welbourne (21) observó que la administración aguda de glutamina (16-36 mg/kg) aumentó tanto el bicarbonato plasmático y la suplementación de aminoácidos de la hormona de crecimiento. Sin embargo, la administración de glutamina (0,03 g/kg 90 minutos antes del ejercicio) no mejoró el esfuerzo máximo realizado en una bicicleta ergométrica (22). Por el contrario, Lehmkuhl et al. (23) observaron una mejor tasa inicial de producción de potencia durante series de ejercicios en bicicleta ergométrica (4 g glutamina/día junto con monohidrato de creatina), pero no se observaron diferencias significativas en el grupo que consumió el suplemento combinado en comparación al grupo que consumió solo el monohidrato de creatina.

En general, no existe un consenso o un concepto unificador para explicar la eficacia del aporte exógeno de glutamina sola en el rendimiento de los atletas, aunque en combinación con otros aminoácidos y carbohidratos se han observado mejoras significativas.

## CONCLUSIONES

---

Aunque existe alguna evidencia de que la glutamina es eficaz para disminuir la incidencia de auto-reportes de enfermedad de las vías respiratorias superiores, es difícil encontrar evidencia sobre cualquier aspecto específico del sistema inmunológico. No hay duda de que es importante para el atleta combatir la inmunosupresión y la glutamina sería particularmente ventajosa si se pudiera probar su utilidad en tal sentido porque que no es una sustancia prohibida. Sus efectos sobre el rendimiento *per se* no son convincentes y, aunque no podemos citar todos los estudios por un problema de espacio, está claro que se necesitan más estudios que respalden la poca evidencia que presentamos.

Debido a la importancia del glutatión como regulador clave o sensor para el estado redox, aumentar la síntesis de GSH puede ser beneficioso para el rendimiento físico. Por lo tanto, la suplementación con aminoácidos que incrementa el contenido intracelular de glutamato y cisteína podría mejorar la síntesis de GSH muscular.

**Intereses de competencia.** Ninguno.

**Procedencia y revisión por pares:** Sin revisión externa por pares.

## REFERENCIAS

---

1. Wu G., Fang Y. Z., Yang S., et al. (2004). Glutathione metabolism and its implications for health. *J. Nutr.* 134:489-92.
2. Krause M.S., Oliveira L. P. Jr., Silveira E. M., et al. (2007). MRP1/GS-X pump ATPase expression: is this the explanation for the

- cytoprotection of the heart against oxidative stress-induced redox imbalance in comparison to skeletal muscle cells? *Cell Biochem. Funct.* 25:23-32.
3. Ghezzi P. (2005). Oxidoreduction of protein thiols in redox regulation. *Biochem. Soc. Trans.*33:1378-81.
  4. Ji L.L. (2008). Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: role of redox signaling. *Free Radic. Biol. Med.* 44:142-52.
  5. Powers S.K., Lennon S.L. (1999). Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc. Nutr. Soc.*58:1025-33 .
  6. Newsholme P., Homem De Bittencourt P.I., O'Hagan C., et al. (2010). Exercise and possible molecular mechanisms of protection from vascular disease and diabetes: the central role of ROS and nitric oxide. *Clin. Sci.* 118:341-9.
  7. Newsholme P., Haber E.P., Hirabara S.M., et al. (2000). Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *J. Physiol. (Lond).* 583:9-24.
  8. Stear S.J., Burke L.M., Castell L.M. (2009). BJSM reviews: A-Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition and ergogenic aids for health and performance Part 3. *Br. J. Sports Med.* 43:890-2.
  9. Pedersen B.K. (2007). IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochem. Soc. Trans.* 35:1295-7.
  10. Townsend D.M., Tew K.D., Tapiero H. (2003). The importance of glutathione in human disease. *Biomed. Pharmacother.* 57:145-55.
  11. Griffith O.W. (1999). Biologic and pharmacologic regulation of mammalian glutathione synthesis. *Free. Radic. Biol. Med.*27:922-35.
  12. Parry-Billings M., Budgett R., Koutedakis Y., et al. (1992). Plasma amino acid concentrations in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.*24:1353-8.
  13. Castell L.M., Poortmans J.R., Newsholme E.A. (1996). Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 73:488-90.
  14. Varnier M., Leese G. P., Thompson J., et al. (1995). Stimulatory effect of glutamine on glycogen accumulation in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 269:E 309-15 .
  15. Bowtell J.L., Gelly K., Jackman M.L., et al. (1999). Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise. *J. Appl. Physiol.*86:1770-7.
  16. Marwood S., Bowtell J. (2008). No effect of glutamine supplementation and hyperoxia on oxidative metabolism and performance during high-intensity exercise. *J. Sports Sci.*. 26:1081- 90.
  17. Hoffman J.R., Ratamess N. A., Kang J., et al. (2010). Examination of the efficacy of acute l-alanyl-l-glutamine ingestion during hydration stress in endurance exercise. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 7:8.
  18. Bassini-Cameron A., Monteiro A., Gomes A., et al. (2008). Glutamine protects against increases in blood ammonia in football players in an exercise intensity-dependent way. *Br. J. Sports Med.* 42:260-6.
  19. Ohtani M., Sugita M., Maruyama K. (2006). Amino acid mixture improves training efficiency in athletes. *J. Nutr.* 136:538S-43S.
  20. Negro M., Giardina S., Marzani B., et al. (2008). Branched-chain amino acid supplementation does not enhance athletic performance but affects muscle recovery and the immune system. *J. Sports Med. Phys. Fitness*; 48:347-51.
  21. Welbourne T.C. (1995). Increased plasma bicarbonate and growth hormone after an oral glutamine load. *Am. J. Clin. Nutr.* 61:1058-61.
  22. Haub M.D., Potteiger J.A., Nau K.L., et al. (1998). Acute l-glutamine ingestion does not improve maximal effort exercise. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 38:240-4.
  23. Lehmkuhl M., Malone M., Justice B., et al. (2003). The effects of 8 weeks of creatine monohydrate and glutamine supplementation on body composition and performance measures. *J. Strength Cond. Res.*17:425-38.

## Cita Original

P. Newsholme, M. Krause, E. A. Newsholme, et al. (2011). BJSM Reviews: A to Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance —Part 18. *Br. J. Sports Med.* 45: 230-232. doi: 10.1136/bjism.2010.080978