

ALIMENTOS FUNCIONALES Y METABOLISMO ÓSEO

SUSANA N. ZENI*

Cátedra de Bioquímica General y Bucal, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

Introducción

En Japón en 1980 se introdujo el concepto de “**nutrición óptima y alimentos funcionales**” definiendo a la primera como aquella que aseguraría un mínimo riesgo de enfermedad a lo largo de la vida.¹ Asimismo, el término de alimentos funcionales no involucra a una entidad única sino que corresponde a un grupo de alimentos, modificados en algunos nutrientes, que mejoran la salud por su acción benéfica sobre una gran variedad de funciones fisiológicas. Se trataría de un nueva categoría de alimentos, que no poseen efectos terapéuticos ya que su acción se traduce en reducir los riesgos de enfermedad más que en prevenirlos.²

Alguno de los alimentos que se consideran funcionales son los prebióticos, la fibra soluble, los ácidos grasos poli-insaturados ω -3, el ácido linoleico conjugado, los antioxidantes provenientes de plantas y las vitaminas y minerales. Para que un nutriente sea considerado alimento funcional deberá cumplir con ciertos requisitos entre los que se encuentran³:

- conocimiento de los mecanismos por los cuales sus componentes modulan las funciones orgánicas en forma relevante para reducir el riesgo de enfermedad;
- datos epidemiológicos que demuestren estadísticamente la relación entre la ingesta de dicho alimento funcional y su acción benéfica;
- estudios que demuestren que la ingesta adecuada de dichos alimentos funcionales (en términos de dosis, frecuencia, duración, etc.) mejoraría las funciones orgánicas para las cuales fueron suministrados.

Definición de los distintos alimentos funcionales

Se define como “**prebiótico**” a “todo ingrediente alimenticio no digerible que afecta benéficamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de una bacteria o un número limitado de ellas en el colon; como “**probióticos**” a “los microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren efectos fisiológicos beneficiosos para el huésped” y como “**simbiótico**” a la combinación entre ambos de tal manera

que los prebióticos suministrarán sustratos específicos a los probióticos, favoreciendo la sobrevivencia de estos microorganismos sobre otras bacterias.^{4,6}

De acuerdo a una serie de estudios se ha observado que la ingestión de alimentos funcionales presenta una serie de beneficios para la salud del huésped, entre los que podemos citar:

1. Presentan un bajo valor calórico, por lo cual su ingesta no produce un elevado aporte energético
2. Disminuyen la proliferación de agentes patógenos
3. Aumentan la respuesta inmune
4. Disminuyen el riesgo de cáncer de colon
5. Aumentan el tránsito intestinal
6. Aumentan la absorción de minerales, entre los que se encuentra el calcio.

Prebióticos y probióticos en el metabolismo del calcio

De acuerdo a evidencias actuales, los oligosacáridos no digeribles (OSND) constituyen alimentos funcionales con efectos prebióticos. Entre los OSND que actúan en el metabolismo del calcio se encuentra los fructanos tipo inulina (In). Este compuesto soluble está formado por una cadena lineal de monómeros de D-fructosa unidos en forma β (2 \rightarrow 1) (figura 1) sobre la cual no pueden actuar las α -glucosidasas que se encuentran en el intestino delgado, por lo cual pasan sin digerirse al intestino grueso.

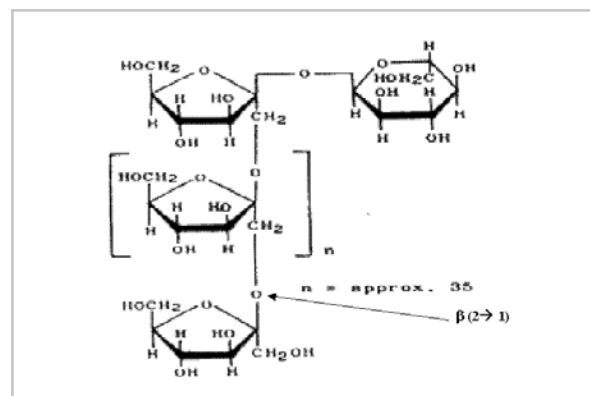


Figura 1: Estructura química de los fructanos tipo inulina.

* Dirección postal: Ramón B. Castro 3031, (1636) Olivos, BA. Correo electrónico: snzeni@hotmail.com



La In en forma natural se la encuentra en una serie de alimentos como ajo, cebolla, puerro, banana y trigo. La In puede obtenerse industrialmente a partir de los tubérculos de la achicoria. Así se presenta como una cadena que varía entre 2 y 64 unidades de fructoligosacáridos (FOS). La In puede ser parcialmente hidrolizada en forma enzimática por acción de la inulasa dando lugar a oligofruktosa (OF), la cual difiere de la In en el grado de polimerización (de 3-5 hasta 25 monómeros), y además carece del residuo de glucosa terminal.⁷ La OF también puede obtenerse a partir de la sacarosa por medio una enzima, la β -fructosidasa, que se obtiene a partir del hongo *Aspergillus niger*. La mezcla de In y OF en partes iguales da un producto denominado comercialmente Synergy con el cual se ha realizado la mayoría de los estudios sobre el metabolismo del calcio (figura 2).

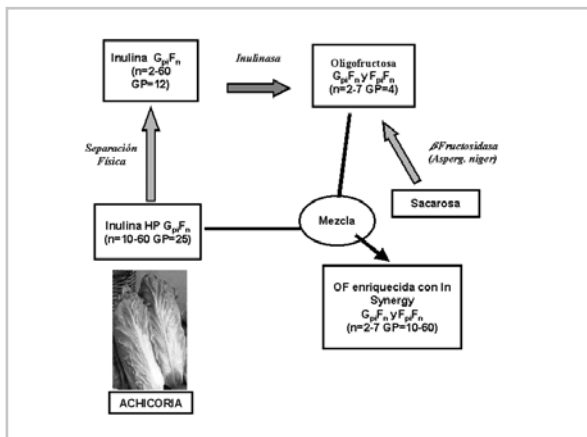


Figura 2: Obtención industrial de oligofruktosa y Synergy.

El intestino grueso humano contiene una gran variedad de bacterias, las cuales pueden ser benéficas (p. ej., *Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Lactobacillus*) o perjudiciales (p. ej., *Clostridium*, *Shigella* y *Veillonella*) para la salud del huésped. Los componentes de los alimentos funcionales modulan la composición de dicha microflora estimulando –en el intestino grueso y en forma selectiva– el crecimiento y actividad de ciertas bacterias ácido-lácticas como las bifidobacterias y lactobacilos, sobre otras especies con potencialidad patológica como *Escherichia coli* y *Clostridium perfringens*.⁴

Acción de los alimentos funcionales sobre el metabolismo del calcio

El Ca en el intestino delgado se absorbe a través del intestino de dos maneras diferentes: transcelular y paracelular (figura 3).

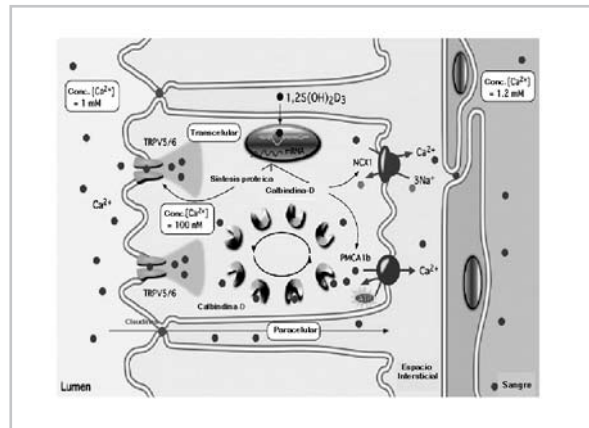


Figura 3: Mecanismos de absorción del calcio desde el lumen al espacio intersticial.

La ruta **transcelular** comprende las siguientes etapas: 1) la entrada de calcio a través del ribete en cepillo, mediante canales específicos (TRPV5/6), 2) la unión y transporte de Ca a través del citosol por una proteína específica (calbindina-D), y 3) la salida basolateral hacia sangre mediante un sistema ATPasa-dependiente (PMCA1b). De las diferentes etapas, la entrada de Ca a la célula es pasiva ya que mientras la concentración de Ca en el lumen se encuentra en el orden de los mM, el Ca citoplasmático de la célula absorbente se encuentra en el orden de los 100 nM.

La ruta paracelular comprende el pasaje de Ca a través de uniones celulares estrechas, denominadas en inglés *tight junctions* (TJ) entre células absorbentes vecinas. Estas TJ tienen como finalidad definir la polaridad de las membranas apical y basal limitando el intercambio de lípidos entre ellas y regulando el pasaje de agua, solutos e inmunocitos. El principal componente de estas uniones es una superfamilia de proteínas integrales denominadas “claudinas” que forman estructuras similares a canales por el cual puede pasar el Ca⁺⁺.⁷ (Figura 3) Si bien la mayor fracción de Ca es absorbida en el intestino delgado, estudios recientes han demostrado que una parte del Ca de la dieta puede ser absorbido en el intestino grueso, y es allí donde los prebióticos y probióticos ejercen su acción.

Mecanismo de acción de prebióticos y probióticos en el colon

Como mencionamos previamente, debido a la configuración en el C2, los OSND no pueden ser hidrolizados por enzimas digestivas (-glucosidasas) en el intestino delgado humano. Por ello se los clasifica como oligosacáridos “no digeribles”.⁸ Estos carbohidratos simples son solubles en agua

y pueden ser fermentados rápidamente en forma anaeróbica por las bacterias colónicas dando lugar a gases y ácidos orgánicos como productos finales de la fermentación.⁹ Tal como lo demuestran diversos estudios, debido justamente a su fermentación anaeróbica en intestino grueso, no se los encuentra en heces.¹⁰ (Figura 4)

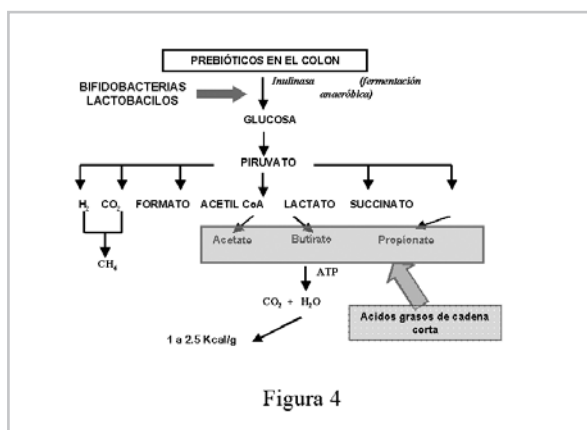


Figura 4: Productos de la fermentación de prebióticos en el colon.

El mecanismo de acción por medio del cual los prebióticos favorecen el transporte pasivo de Ca aumentando la biodisponibilidad del mismo a nivel del colon se encuentra relacionado a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), tales como lactato, acetato, propionato y butirato.¹¹

Sección Acción sobre el transporte pasivo de calcio

Distintos estudios experimentales han demostrado que la producción de ácido láctico y AGCC, (principalmente propionato y acetato y, en menor medida pero a una tasa muy elevada, butirato) disminuyen el pH del lumen incrementando la solubilidad de minerales como Ca, Fe y Zn, y por el otro incrementan el flujo sanguíneo.

La disminución del pH colónico no sólo aumenta la solubilidad del Ca, sino que induce un cambio en la flora intestinal estimulando selectivamente el crecimiento de prebióticos principalmente *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*,⁴ los cuales, como producto final de su metabolismo, dan lugar a la producción de ácido butírico. El butirato juega un rol esencial en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal, ya que es el sustrato energético utilizado para el metabolismo, proliferación y diferenciación celular.¹² En forma experimental se ha observado que la suplementación con In y OF aumenta la altura de las criptas y ribetes mucosales, así como la densidad y proliferación celular,¹³

con lo cual se produce un aumento en la superficie absorbente del intestino. Este hecho, en forma conjunta con la mayor solubilidad del Ca, favorece el transporte pasivo del ión.

Sección Acción sobre el transporte activo de calcio

El incremento del transporte activo de Ca se debería a la acción de los prebióticos sobre diversos mecanismos como el acoplamiento directo entre el transporte de Ca y la entrada de AGCC al colon, o la activación de la expresión génica de diversas proteínas involucradas en la absorción de Ca en la mucosa.¹⁴

En el primer caso se postula que la absorción de AGCC en el intestino delgado estaría asociada al sistema de secreción de H⁺ de la membrana apical. En colédoco y colon proximal, el mecanismo de intercambio de H⁺ predominante sería el intercambiador Na⁺/H⁺, mientras que en el colon distal la bomba K⁺/H⁺-ATPasa. Por ello, un bajo pH luminal en la vecindad de la membrana apical permite un incremento en la protonación de los aniones de los AGCC, transformándolos en ácidos orgánicos, lo que les permitiría atravesar fácilmente la membrana plasmática por difusión no iónica. En forma concordante se ha observado un incremento muy importante en los niveles del transcripto primario de la enzima anhidrasa carbónica, presente en las células del colon proximal de animales alimentados con In-OF. Esta enzima aportaría el bicarbonato intracelular necesario para el intercambio por los aniones de AGCC, mientras que el H⁺ remanente podría pasar al lumen por acción de los intercambiadores Ca⁺⁺/2H⁺ o Na⁺/H⁺. Estudios experimentales evidencian la presencia de un intercambiador Ca⁺⁺/H⁺ acoplado a la entrada de AGCC en el rumen de ovinos. Por lo cual los AGCC estimularían el flujo de Ca⁺⁺ mediante la activación de dicho intercambiador.^{14, 15}

Si bien en estudios experimentales utilizando animales alimentados con In-OF no se observaron alteraciones en los niveles del transcripto de la proteína TRPV5/6, considerada la etapa limitante en la absorción activa de Ca, otros estudios *in vivo* e *in vitro* demostraron un aumento en el transcripto de calbindina.¹⁶

Acción sobre el transporte paracelular de calcio

La In y OF favorecen el movimiento paracelular incrementando los niveles del transcripto de las claudinas involucradas en las TJ de las células absorbentes del intestino grueso.¹⁴

Efectos clínicos de los alimentos funcionales sobre el metabolismo óseo

La mayoría de los estudios que muestran efectos



benéficos sobre la adquisición de masa ósea durante el crecimiento y sobre la prevención de osteoporosis han sido hallados con el producto Synergy. Respecto de los estudios en la etapa de adquisición de la masa ósea, Griffin y col.^{17, 18} encontraron un aumento en la absorción de Ca sin variación en la excreción urinaria luego de suministrar el producto durante 3 semanas; y que se favorecían aquellas niñas que presentaban la absorción de Ca menor cuando se les suministraba placebo. Por otra parte, Abrams y col.¹⁹ también observaron que se favorecía la absorción de Ca y se producía un aumento en el contenido mineral y la densidad mineral ósea al año de tratamiento, sugiriendo además que el polimorfismo del gen Fok 1 del VDR determinaría la magnitud de la respuesta. En una recopilación de datos,²⁰ Coxam determina que el consumo de Synergy aumenta el pico de masa ósea y previene la osteoporosis.

En cuanto a la prevención de osteoporosis, Tahiri y col.²¹ sugieren que el consumo de OF aumentaría la absorción de Ca en mujeres en la etapa de postmenopausia tardía (mayor de 10 años). Por otra parte, Holloway y col.²² demostraron que se producía un aumento en la absorción fraccional de Ca en mujeres postmenopáusicas luego del consumo de OF durante 6 semanas. El mismo autor aclara –como datos no publicados– que el efecto sería mayor en mujeres postmenopáusicas con menor densidad mineral ósea inicial.

Conclusiones

El Ca es uno de los nutrientes más importantes tanto para alcanzar el pico de masa ósea como para prevenir la osteoporosis. Asimismo es conocido que en general no se cubre con la ingesta adecuada de Ca, por ello el consumo de alimentos funcionales favorecería la absorción colónica de Ca, optimizando la biodisponibilidad del mismo en los alimentos. Son indispensables estudios futuros para determinar si los beneficios de estos alimentos persisten por largos períodos de tiempo. Si fuera así, se traducirían en beneficios para la salud ósea.

(Recibido: marzo de 2007. Aceptado: abril de 2007)

Referencias

1. Milner J. Functional foods and nutraceuticals: the US perspective (17th Ross Conference on Medical Issues). *Am J Clin Nutr* 2000; 129 (Suppl. 7): S1394-502.
2. Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid MB. Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document. *Brit J Nutr* 1999; 81 (Suppl. 1): S1-28.
3. Roberfroid MB. Functional foods: concepts and application to inulin and oligofructose. *Brit J Nutr* 2002; 87(Suppl. 2): S139-43.
4. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12.
5. Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotic inulin and oligofructose. *J Nutr* 2000; 129(Suppl. 7): S1438-41.
6. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108: 975-82.
7. Peng JB, Brown EM, Hediger MA. Apical entry channels in calcium-transporting epithelia. *News Physiol Sci* 2003; 18: 158-63.
8. Roberfroid MB, Slavin J. Nondigestible oligosaccharides. *Crit Rev Food Science Nutr* 2000; 40: 461-80.
9. Cherbut C. Inulin and oligofructose in the dietary fibre concept. *Brit J Nutr* 2002; 87(Suppl. 2): S159-62.
10. Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Brit J Nutr* 2002; 87(Suppl. 2): S145-51.
11. Alles MS, Hauvast JGA, Nagengast FM, Hartemink R, Van Laere KMJ, Jansen JBM. Fate of fructo-oligosaccharides in the human intestine. *Brit J Nutr* 1996; 76: 211-21.
12. Blottière HM, Champ M, Hoebler C, Michel C, Cherbut C. Les acides gras à chaîne courte: de la production aux effets physiologiques gastro-intestinaux. *Sciences des Aliments* 1999; 19: 269-90.

13. Howard MD, Gordon TD, Pace LW, Garleb KA, Kerley MS. Effects of supplementation with fructo-oligosaccharides on colonic microbiota populations and epithelial cell proliferation in neonatal pigs. *J Pediatr Nutr* 1995; 21: 297-303.
14. Wadhwa DR, Care AD. The absorption of calcium ions from the ovine reticulo-rumen. *J Comp Physiol B* 2000; 170: 581-8.
15. Raschka L, Daniel H. Diet composition and age determine the effects of inulin-type fructans on intestinal calcium absorption in rat. *Eur J Nutr* 2005; 44: 360-4.
16. Scholz-Ahrens KE, Schrezenmeir J. Effect of oligofructose or dietary calcium on repeated calcium and phosphorus balances, bone mineralization and trabecular structure in ovariectomized rats. *Br J Nutr* 2002; 87(Suppl. 2): S179-86.
17. Griffin IJ, Davila PM, Abrams SA. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *Br J Nutr* 2002; 87(Suppl 2): S187-91.
18. Griffin IJ, Hicks PPD, Heaney RP, Abrams SA. Enriched chicory inulin increases calcium absorption mainly in girls with lower calcium absorption. *Nutr Rev* 2003; 133: 1224-6.
19. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 471-6.
20. Coxan V. Inulin-type fructans and bone health: state of the art and perspectives in the management of osteoporosis [Review]. *Br J Nutr* 2005; 93(Suppl 1): S111-23.
21. Tahiri M, Tressol JC, Arnaud J, et al. Effect of short-chain fructooligosaccharides on intestinal calcium absorption and calcium status in postmenopausal women: a stable-isotope study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 449-57.
22. Holloway L, Kent K, Moyaihan S, Abrams SA, Hsu AR, Friedlander A. Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2007; 97: 365-72.