

# PAPEL DE LA DIETA EN EL TRATAMIENTO Y LAS CAUSAS DE LOS SINDROMES AUTISTAS: PRUEBAS BIOQUIMICAS Y PSICOLOGICAS

MICHAEL L.G. GARDNER\*, A-M. KNIVSBERG  
y K-L. REICHEL

\*Departament of Biomedical Sciences, Universidad de Bradford,  
BRADFORD BD71DP  
U.K. and Department of Paediatric Research, The National Hospital,  
OSLO, N-0027, Noruega.

## INTRODUCCION

Frecuentemente se culpa a los componentes de la dieta por desempeñar algún papel como causas de distintos trastornos mentales o de la conducta, entre los que se incluye el autismo y la esquizofrenia. Sin embargo, en el pasado, las pruebas de esto han sido meramente anecdóticas o subjetivas: son relativamente raros los experimentos, planificados de forma adecuada y llevados a cabo de manera rigurosa, con los sujetos de control apropiados (agrupados de forma ideal según su sexo y edad). Por lo tanto, nunca se ha demostrado que la dieta desempeñe realmente un papel válido en la etiología o en el tratamiento de estos estados y, en general, frecuentemente, este concepto ha sido recibido con escepticismo por los profesionales de la medicina y de la ciencia. Además, se ha carecido del conocimiento suficiente acerca de los mecanismos tanto bioquímicos como psicológicos o de ambos, que pudiesen explicar en términos rigurosamente científicos que la dieta y el autismo o la esquizofrenia tienen algún vínculo común. Esto también ha hecho más difícil tomar en serio cualquier hipótesis que implicase tal relación.

En el pasado, con bastante frecuencia, se opinaba que la ingestión de proteínas dietéticas, especialmente la ingestión de gluten, la pro-

teína principal de cereales como el trigo, se podía asociar con el autismo y, al menos en algunos casos, con la esquizofrenia. También se opinaba que el tratamiento implícito que se debía seguir era simplemente suprimir la proteína dañina de la dieta. Se requería que este punto de vista fuese acompañado de pruebas que demostrasen que el gluten tiene algún componente «tóxico» y que éste se introduce en el cuerpo en las cantidades adecuadas para tener consecuencias dañinas. Hasta hace muy poco tiempo, se creía que las proteínas dietéticas se digerían completamente para liberar aminoácidos en el tracto intestinal (especialmente en la abertura del intestino delgado y en los enterocitos que lo bordean), antes de que entrasen en la circulación. De ahí que, si esto fuese cierto, la porción bioquímica real que entra en el cuerpo durante la asimilación de proteínas sería la misma para todas las proteínas ingestadas. De este modo, debería rechazarse la hipótesis que vincula algunas proteínas específicas con ciertos trastornos. Nuevos descubrimientos muestran que este punto de vista es erróneo.

Por consiguiente, este trabajo revisa las pruebas que existen de que es fisiológicamente factible que se absorban los péptidos biológicos activos que aparecen durante la digestión de una comida rica en proteínas y que, posteriormente tengan importantes efectos «farmacológicos». Se discute si es probable que estos efectos influyan en el sistema nervioso central y en su desarrollo. De ahí que, con los nuevos conocimientos, haya suficiente bases para (a) medir el contenido péptido de los fluidos del cuerpo en los pacientes y en los sujetos de control, y (b) excluir las proteínas específicas (especialmente el gluten y la caseína) de la dieta de los pacientes. El gluten y la caseína se ven particularmente implicados en este problema porque se sabe que sus estructuras contienen las secuencias aminoácidas de las endorfinas (compuestos endógenos similares a la morfina) (véase más abajo).

## CONTENIDO PEPTIDO DE LOS FLUIDOS CORPORALES

Aunque las hormonas y los neurotransmisores, tan esenciales, se han aceptado durante mucho tiempo como péptidos, se sabe muy poco acerca de los péptidos «generales» que se encuentran en los tejidos y en la circulación. Hay cierta creencia tácita según la cual los péptidos son sólo intermediarios entre los aminoácidos libres y las proteínas y que no tienen importancia ni bioquímica ni fisiológica excepto aquellos como las hormonas o los neuromoduladores que se obtienen en concentraciones muy bajas. La posibilidad de que los péptidos puedan considerarse como una forma de transporte significativa de aminoáci-

dos-N entre los distintos órganos, no se ha tenido demasiado en cuenta hasta hace muy poco tiempo (Grimble & Blackwell, 1996).

Sólo unos cuantos estudiosos se han atrevido a medir el contenido péptido de la sangre. Muy probablemente esto ocurre porque la posibilidad de que dichas moléculas pudieran tener cierta relevancia, tanto patológica como fisiológica, siempre se ha dejado pasar por alto, pero quizá también porque hay serias dificultades metodológicas para medir, de manera fiable, los péptidos en los fluidos corporales (Gardner, 1996). Según se han realizado, dichos estudios indican que al menos el 7% (y posiblemente hasta el 75%) de los amino-N no proteicos (sin contar la urea) en el plasma podrían encontrarse en forma de pequeños péptidos. Uno de los problemas para obtener un cálculo fiable surge porque la sangre tiene gran actividad de enzimas péptidas que hidrolizan los péptidos durante el análisis de sangre o durante la preparación del mismo a no ser que se tomen unas precauciones muy estrictas. La orina es un fluido corporal que permite un análisis bioquímico de los péptidos mucho más fácil de llevar a cabo. La mayoría de los investigadores coincidirán con nuestro cálculo de que más o menos del 55 al 65% de los amino-N (excluida la urea) de sujetos sanos se encuentra en forma de pequeños péptidos. Estos péptidos deben haberse originado en otros órganos o tejidos: de ahí que parece inevitable que los péptidos formen una parte cuantitativamente importante de las reservas de amino-N del cuerpo y que es esencial estudiar e investigar su papel o sus papeles en el metabolismo normal y en circunstancias patológicas.

La fuente de los péptidos en sangre (y, en consecuencia, en la orina) es bastante desconocida. Sin embargo, las pruebas de Noguchi y cols. (1982) sugieren con gran fuerza que la mayor fuente de éstos es el catabolismo de las proteínas de los tejidos (no sólo del colágeno, como se ha creído hasta ahora), junto con una pequeña contribución por parte de la dieta que ingerimos. Todavía no está demasiado claro el alcance de esta última contribución, pero existen indicios suficientes para pensar que es lo suficientemente fuerte y consistente para merecer una investigación más detallada. Esto está, por supuesto, vinculado a la hipótesis de que los péptidos que provienen de las proteínas de la dieta desempeñan un importante papel en la patología de los trastornos mentales o de la conducta.

## PRUEBAS DE LA ABSORCION DE PEPTIDOS INTACTOS

Las pruebas que demuestran que cantidades significativas de pequeños péptidos, así como cantidades pequeñas de moléculas más grandes, incluidas algunas proteínas, pueden cruzar el intestino delgado del

hombre y de muchas otras especies, se han discutido con gran detalle en muchos otros estudios (Gardner, 1994) y, por tanto, en éste sólo se dan algunos ejemplos de ello. Es importante señalar que todavía no somos capaces de calcular de manera fiable qué proporción de proteínas de una comida con contenido proteínico se puede absorber como péptido intacto o como proteína intacta. Sin embargo, esta cuestión es aún menos crítica de lo que podría suponerse en un principio, porque el efecto biológico posterior que tiene es el resultado de una combinación entre potencia y cantidad. Por tanto, únicamente se necesita absorber pequeñas cantidades de una molécula altamente potente para que se produzcan unas consecuencias potencialmente dramáticas —la absorción de la proteína tóxica *Botulinum* es un buen ejemplo de esto—.

Varios enfoques, distintos aunque complementarios, con distintas limitaciones, han ofrecido pruebas de la absorción de péptidos intactos. Sin embargo, todos ellos apuntan la misma conclusión, es decir, que se pueden absorber cantidades significativas de péptidos intactos. Nuestro propio trabajo ha demostrado el paso de péptidos a través del intestino delgado, inundado, de animales (v.g. Gardner, 1978) y hasta el 30% de los amino-N absorbidos se encontraban en forma de péptidos, aunque la proporción depende notablemente de la proteína digerida específica, que se está absorbiendo. También hemos estudiado la absorción de la carnosina dipéptida (-alanil-histidina) en sujetos humanos sanos, y se puede absorber hasta un 14% de una dosis oral que se expulsa a través de la orina de manera intacta (Gardner y cols., 1991).

Los experimentos realizados con carnosina muestran que hay bastantes variaciones entre los distintos individuos, en el %-edad de recuperación de la carnosina intacta en la orina. Los resultados muestran que esto se debe sobre todo a la variabilidad de la actividad de la enzima carnosinasa del plasma de los sujetos y subraya la importancia de las enzimas hidrolasas del plasma para limpiar (o metabolizar) los péptidos absorbidos. Por consiguiente, cualquier deficiencia en estas enzimas (v.g. cualquier ausencia genética de una enzima o una variante enzimática con poca actividad) conduciría a un período biológico más largo de los péptidos absorbidos en la circulación: a su vez, esto incrementaría las oportunidades de que dichos péptidos pudieran acceder al sistema nervioso central y tener serios efectos allí.

## ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y FARMACOLÓGICA DE LOS PEPTIDOS DE LAS PROTEÍNAS DE LA DIETA

Queda claro ahora que la digestión péptica de gluten y de caseína en condiciones experimentales *in vitro* produce péptidos con una ac-

tividad opioide y que algunos de estos péptidos (las exorfinas de gluten y las casomorfinas, respectivamente) han sido sucesivos (referencias ofrecidas por Gardner, 1994). No se sabe de manera tan segura si estos péptidos se han producido realmente durante la digestión *in vivo* y, si es así, si se absorben. Además, si se absorben, no está claro todavía qué papel desempeñan en su limpieza las peptidasas del plasma (y las de otros tejidos no-gastrointestinales). Sin embargo, la disminución en la producción de péptido urinario tras la exclusión del gluten y de la caseína de la dieta, sugiere firmemente que las exorfinas y las casomorfinas se absorben. Asimismo, la disminución en la producción de péptido urinario que se presenta tras la administración de neurolépticos (que activan las enzimas hidrolasas péptidas) es totalmente consecuente con la idea que defiende que las peptidasas sistémicas desempeñan un papel importante en el trato fisiológico de los péptidos (Reichelt & Teigland-Gjerstad, 1995). Se ha discutido que la producción de péptidos farmacológicamente activos durante la digestión de proteínas deba considerarse como «probable» en lugar de como «rara» (Gardner, 1985).

## DISCUSION

De lo explicado anteriormente, queda claro que los péptidos de las proteínas de la dieta podrían tener un mecanismo fisiopatológico para interferir en el sistema nervioso central y en su desarrollo. Esto, a su vez, nos ofrece las bases para evaluar el efecto que la eliminación del gluten y de la caseína de la dieta tiene sobre los pacientes, aunque dicha eliminación debe ser prolongada y completa. Como saben los pacientes con enfermedades celíacas, muchas comidas elaboradas, así como muchos productos derivados del trigo, contienen gluten, de ahí que se requiera realizar un esfuerzo considerable para confeccionar realmente una dieta libre de gluten: se necesita un compromiso firme para seguirla fielmente. La evaluación de la validez de este método exige una experimentación bioquímica sobre un grupo de pacientes bastante grande, junto con otros sujetos del grupo de control, y hay que poner énfasis en realizar unas mediciones cuantitativas objetivas que resistan el examen de los escépticos. Se necesitan urgentemente más y mejores métodos analíticos (véase Gardner, 1996). Actualmente estamos terminando un centro múltiple y para realizar análisis rigurosos de los péptidos urinarios por medio de distintos métodos analíticos. Si se confirma el aumento de los niveles de péptidos en los pacientes autistas, entonces se necesitará realizar una investigación detallada de la absorción intestinal, de la permeabilidad intestinal y de las actividades de la hidrolasa péptida. Además,

debe subrayarse que no es probable que un simple defecto o trastorno responda de las etiologías de todos los pacientes. Los investigadores deben suponer que van a encontrar sub-grupos de las distintas clases de pacientes.

## REFERENCIAS

- GARDNER, M.L.G. (1978), Amino acid and peptide absorption from partial digests of proteins in isolated rat small intestine. *J. Physiol.* (London) 284, 83-104.
- GARDNER, M.L.G. (1985), Production of pharmacologically active peptides from foods in the gut. In Hunter, J.O. & Alun Jones, V. (eds) *Food and the Gut*, pp. 121-134. Bailliere Tindall, London.
- GARDNER, M.L.G.; ILLINGWORTH, K.M.; KELLEHER, J. & WOOD, D. (1991), Intestinal absorption of the intact peptide carnosine in Man, and comparison with intestinal permeability to lactulose. *Journal of Physiology*, 439, 411-422.
- GARDNER, M.L.G. (1994), Absorption of intact proteins and peptides. In: L.R. Johnson (ed) *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 3<sup>rd</sup> edn. Pp. 1795 -1820. Raven Press, New York.
- GARDNER, M.L.G. (1996), Transmucosal passage of intact peptides. In: Grimble, G. & Backwell, C. (eds) *The Significance of Circulating Peptides in Mammalian Protein Metabolism*. In Press, Portland Press, London.
- GRIMBLE, G. & BLACKWELL, C. (1996) (eds), *The Significance of Circulating Peptides in Mammalian Protein Metabolism*. In Press, Portland Press, London.
- NOGUCHI, T.; OKIYAMA, A.; NAITO, H. et al. (1982), *Agricultural and Biological Chemistry*, 46, 2821 - 2828.
- REICHEL, K.L. & TEIGLAND-GJERSTAD, B. (1995), Decreased urinary peptide excretion in schizophrenic patients after neuroleptic treatment. *Psychiatry Research*, 58, 171 -176.
- Correspondence: Michael L.G. Gardner, D. SC., F.I. Biol., Reader in Physiological Biochemistry, Department of Biomedical Sciences, University of Bradford, Bradford BD7 1DP, England, U.K.