

ADENOSINA DEAMINASA: SU RESPUESTA ANTE DESEQUILIBRIOS NUTRICIONALES

ADENOSINE DEAMINASE IN MALNUTRITION

María Susana Feliu, Paula Daniela Perris, Nora Haydee Slobodianik

Laboratorio de Nutrición Experimental. Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

ABSTRACT

It has been previously shown that nutritional produces an increment in the activity of adenosine deaminase (ADA) in thymus, serum and other fluids in immunocompromised patients. This study analyzed if ADA activity could be used as a biochemical indicator of nutritional status in populations at nutritional risk. Twenty six women with anorexia nervosa (AN) 14-32 years old, and 33 obese children (O) 5-13 years old were studied. ADA activity was determined as described by Giusti and Galante, comparing results with control subjects of the same age. The results ($x \pm SD$, expressed as IU/L) were AN: 25.7 ± 8.2 and $21.0 \pm 4.6^$; and O: $27.1 \pm 9.1^\circ$ and 23.0 ± 5.6 in experimental and control individuals, respectively ($*p < 0.02$). These findings support the hypothesis that ADA activity in serum can be used as a functional indicator related to the defence mechanism in nutritional studies.*

Key words: amino deaminase activity, anorexia nervosa, obesity, nutritional status.

Este trabajo fue recibido el 10 de Marzo de 2008 y aceptado para ser publicado el 15 de Junio de 2008.

INTRODUCCIÓN

La nutrición puede ser un determinante crítico en el mantenimiento del estado de salud; la distorsión en la proporción entre nutrientes lleva a cambios en la capacidad funcional, que conduce a alteraciones biológicas, entre ellas, la depresión de los mecanismos de defensa (1-3). La respuesta y la vulnerabilidad de un tejido a los efectos del desequilibrio nutricional, dependen de la velocidad fisiológica de recambio celular; la cinética de proliferación celular en los órganos linfoides sugiere que esos tejidos son particularmente susceptibles a los efectos de la malnutrición, pudiendo el deterioro nutricional limitar muchas de las actividades bioquímicas, metabólicas y de síntesis de los linfocitos (4-5).

Algunos investigadores señalan la estrecha interrelación entre el desarrollo y funcionamiento de los linfocitos T con la actividad de Adenosina Deaminasa (ADA) (6,7). Se ha reportado que la deficiencia de esta enzima en enfermedades congénitas, afecta el desarrollo de los linfocitos T probablemente como consecuencia de la acumulación intracelular de niveles tóxicos de

desoxinucleótidos (6).

Trabajos previos de nuestro grupo, en modelo experimental en rata en crecimiento (cepa Wistar), han demostrado que el estrés nutricional causado por la distorsión de nutrientes en la dieta tales como *carencia de proteína o desequilibrio en el perfil de los aminoácidos indispensables*, promueve un incremento en la actividad de ADA en timo. Es importante señalar que en estos estudios, no se observaron diferencias en la ingesta calórica expresada en función de masa metabólicamente activa entre los lotes experimentales y sus respectivos controles; tampoco se manifestaron síntomas clínicos de deficiencia de otros nutrientes esenciales (8-11).

Por consiguiente, se podría inferir que el aumento en la actividad de esta enzima, se debe a que la deficiencia proteica y/o desequilibrio en aminoácidos indispensables, pondrían en marcha un mecanismo alternativo en la ruta metabólica de las purinas, que evitaría la formación de productos potencialmente tóxicos para los linfocitos T(7). Por otra parte, la administración de una dieta de recuperación, con alta proporción de proteína de alta calidad, fue capaz de revertir los efectos provocados

por la malnutrición proteica y/o el desequilibrio en el perfil de aminoácidos indispensables sobre la actividad de ADA en timocitos. La rápida respuesta de la actividad de ADA a los desequilibrios nutricionales y a la posterior recuperación, señala a esta determinación como potencial indicador funcional de estado nutricional (12-14). Es importante señalar que aún queda por dilucidar los mecanismos por los cuales se produce el aumento de la actividad de ADA en cuadros de malnutrición.

Algunos autores han demostrado aumento en la actividad de ADA, en suero y otros fluidos biológicos de pacientes con diferentes patologías que comprometen los mecanismos de defensa (15). De acuerdo a estos hallazgos, se podría inferir que la actividad de esta enzima en suero seguiría el mismo comportamiento que el observado en timo de rata.

El objetivo de este trabajo es investigar si la determinación de la actividad de Adenosina Deaminasa (ADA) en suero, puede considerarse parámetro bioquímico funcional en el seguimiento de poblaciones en riesgo nutricional. Para esto, se analiza la actividad sérica de ADA en grupos de individuos en los cuales se observó compromiso en el estado nutricional, a través de diferentes marcadores.

SUJETOS Y METODOS

Se estudiaron:

- a) 26 mujeres con anorexia nerviosa (grupo AN, edad 23.5 ± 9.0 años), al mes de admisión en la Asociación de Lucha contra la Bulimia y la Anorexia (ALUBA). Como controles se analizaron 22 mujeres del mismo medio socioeconómico y rango de edad, excluyéndose aquéllas que presentaron un Índice de Masa Corporal (IMC) menor a 17.5, que padecían o habían padecido enfermedades crónicas, anorexia o bulimia nerviosa y las que estaban embarazadas (grupo C1).
- b) 33 niños de ambos sexos, con sobrepeso u obesidad (grupo O) con edades comprendidas entre 5 y 13 años, asistidos en el Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital Pedro de Elizalde. Como controles se incorporaron 48 niños clínicamente sanos de ambos sexos, de igual rango de edad y del mismo medio socioeconómico (grupo C2) concurrentes al Hospital para control (Grupo C2).

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Buenos Aires y los pacientes o padres firmaron el consentimiento escrito, para incorporarse al estudio.

A ambos grupos, se les determinó el peso corporal (Kg) y la talla (m), calculándose el Índice de Masa Corporal (IMC, kg/m^2). Se extrajo sangre en ayunas y

en el suero se determinó la actividad de ADA, por el método de Giusti y Galante. (16)

Se aplicó el Test de Kolmogorov y Smirnov como prueba estadística de normalidad y luego los resultados de ambos grupos, expresados en $X \pm DE$ (UI/L), fueron comparados con sus controles, aplicando el test de Student (17).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El IMC (kg/m^2) se encontró disminuido (17.9 ± 1.8) en el grupo AN con respecto a su control de igual edad (20.5 ± 2.2). Al analizar las historias clínicas, surge que las pacientes no se encuentran en etapas iniciales de la patología. A pesar de una supuesta normalidad en el IMC en algunas pacientes, éstas poseen las características que definen la enfermedad. El grupo O presenta aumento en el IMC (27.4 ± 4.3) que supera el rango de referencia 20.0-24.9.

En la figura 1 se presenta los resultados de la actividad de ADA en el grupo con AN y sus controles (C1).

En la figura 2 se muestra los resultados de la actividad de ADA en el grupo O y sus controles (C2).

Los resultados muestran en los grupos estudiados, un incremento estadísticamente significativo en la actividad de ADA, con respecto a sus controles sanos de igual edad ($p < 0.02$).

Trabajos previos en el mismo grupo de pacientes anoréxicas han demostrado, que los niveles plasmáticos de transtirretina (prealbúmina) fueron estadísticamente inferiores a los de sus respectivos controles de igual edad, sugiriendo estos hallazgos compromiso en el estado nutricional (18); este mismo comportamiento fue observado en la concentración plasmática de la fracción C3c y los niveles de IgA total de saliva (108.6 ± 40.0 vs. 135.0 ± 27.0 y 10.0 ± 6.0 vs. 22.7 ± 7.4 , respectivamente); esta tendencia se observó en un grupo de niños y adolescentes anoréxicos (19). Estos resultados indicarían un comprometido estado de la respuesta inmune, hecho demostrado por otros investigadores en los trastornos de la conducta alimentaria (20).

Trabajos previos, en niños escolares obesos, demostraron compromiso en los mecanismos de defensa, evaluados a través de algunos parámetros inmunológicos, entre ellos el contenido total de IgA en saliva; por otra parte se observó disminución en la concentración de albúmina sérica, hecho que manifiesta un estado nutricional deteriorado (21,22).

Tanto el exceso en la ingesta energética y el sedentarismo que conducen a cuadros de sobrepeso y obesidad, como la obsesión por la delgadez que lleva a una disminución en la ingesta (anorexia, bulimia), producen un desequilibrio nutricional con consecuencias sobre

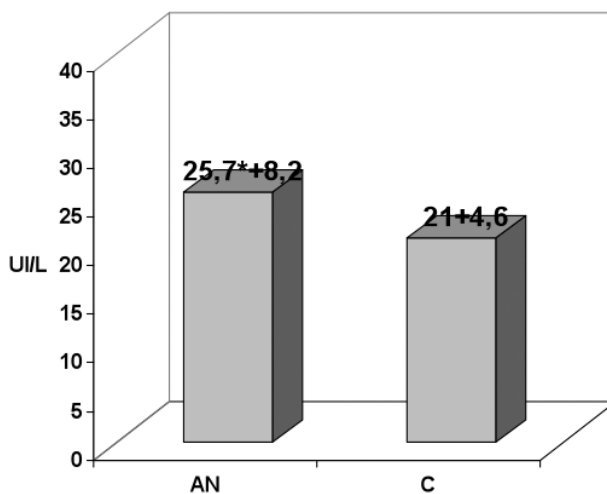
el sistema inmune, que trae aparejado un aumento de la susceptibilidad a las infecciones (20,21)

El análisis integral de los hallazgos obtenidos, refuerzan la hipótesis surgida de estudios previos en

modelo experimental, de proponer la determinación de la actividad sérica de ADA, como un indicador funcional relacionado con los mecanismos de defensa en los estudios de nutrición. Es interesante destacar que el marcador

FIGURA 1

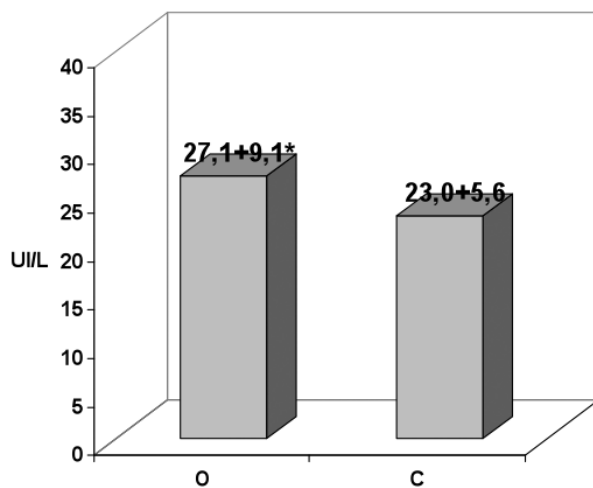
Actividad de adenosina deaminasa en el grupo AN vs C1



*p<0.02

FIGURA 2

Actividad de adenosina deaminasa en el grupo O vs C2



*p<0.02

bioquímico ideal no existe. En la práctica, se dispone de un conjunto de parámetros de utilidad que pueden emplearse en diferentes combinaciones, dependiendo del tipo de estudio, medios económicos y personal del que se disponga. El indicador propuesto en este trabajo, *actividad de ADA en suero*, tiene la ventaja de ser de bajo costo y posible de realizar en cualquier laboratorio de mediana complejidad.

RESUMEN

Se ha demostrado que el estrés nutricional provoca incremento en la actividad de adenosina deaminasa en timo de rata y además aumenta su actividad en el suero y otros fluidos biológicos de pacientes inmunocomprometidos. En este estudio se analizó si la determinación de la actividad de ADA en suero podría considerarse parámetro bioquímico funcional en el seguimiento de poblaciones en riesgo nutricional. Se estudiaron mujeres con anorexia nerviosa (AN, 14-32 años) y niños obesos de ambos sexos (O, 5-13 años). La actividad de ADA se determinó por el método de Giusti y Galante. Los resultados se compararon con controles de igual edad. Los resultados ($X \pm DE$ (UI/L)) fueron AN: $25.7 \pm 8.2^*$ vs. 21.0 ± 4.6 y O: $27.1 \pm 9.1^*$ vs. 23.0 ± 5.6 ($*p < 0.02$). Estos hallazgos, avalarían la hipótesis surgida de estudios previos, de proponer la determinación de la actividad sérica de ADA, como un indicador funcional relacionado con los mecanismos de defensa en los estudios de nutrición.

Palabras claves: adenosina deaminasa, anorexia nerviosa, marcador.

Dirigir la correspondencia a:

Dra.

María Susana Felio

Laboratorio Nutrición Experimental

Cátedra de Nutrición

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Junín 956-2do.Piso

(1113) Buenos Aires

Argentina.

Teléfono: 54-011-49648242

FAX: 54-011-49648243

Mail: msfelio@ffyb.uba.ar

Agradecimientos: Los autores agradecen al Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Pedro de Elizalde y a la Licenciada Valeria Matzkin por la provisión de las muestras de suero.

Este estudio fue parcialmente financiado por la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires (B060).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997;66:460S-463S.
2. Chandra RK. Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur J Clin Nutr* 2002; **56**:S42-S44.
3. Klasing KC . Nutrition and the immune system. *British Poultry Science* 2007; **48** :525-537.
4. Margni R. La respuesta inmune. *Inmunología e Inmunología. Fundamentos*. 5ta. edición, 1996, pp.14-32.
5. Pallaro A., Fernandez I., Felio MS., Slobodianik N. Ranjit Kumar Chandra Ed . *Nutrition and Immunology in the 21st Century*. TSAR HEALTH, Ontario, Canadá, 2004, pp.179-189.
6. Barton R, Goldschneider Y. Nucleotide-metabolizing enzymes and lymphocyte differentiation. *Mol Cell Biochem* 1979; **28**:135-147.
7. Ma. DDF, Sylwestrowicz T, Janossy G, Hoffbrand AV. The role of purine metabolic enzymes and terminal deoxynucleotidyl transferase in intrathymic t-cell differentiation. *Immunol Today*, 1983;4:65-67.
8. Felio MS, Slobodianik NH. Malnutrition and its relationship with the recovery of enzymatic activity in rats' thymus *J Nutr Immunol* 1997; **5**:3 -8.
9. Felio MS, Slobodianik NH. Protein feeding and the activity of adenosine deaminase and Purine Nucleoside Phosphorylase in rat' thymus. *Nutr Res* 1998; **18** :1973-1979.
10. Felio MS, Slobodianik NH Deficiencia proteica: impacto sobre el timo de ratas en crecimiento. *Rev Chil Nut* 1999; **26**:195-200.
11. Felio MS, Slobodianik NH. Importancia de la dieta sobre el timo de ratas en período de crecimiento. *Rev Chil Nutr* 2001;28: 177- 181.
12. Felio MS, Slobodianik NH. Potential markers of the nutritional status in an experimental model. *Nutrition* 2000; **16**:1082-1083.
13. Felio MS, Slobodianik NH. Activities of Adenosina Deaminase (ADA) and Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP) on undernourished and renourished rats' thymus. *J Nutr Biochem* 2001; **12**: 125-127.
14. Felio MS, Slobodianik NH. Malnutrición proteica y recuperación nutricional en timo de rata. *Rev Chil Nutr* 2002; **29**: 125-133.
15. Martínez-Hernández D, Arenas Barbero J, Jaqueti Aroca J, Pérez-Piqueras F, Santos Sancho J, Cosín Ochaitia J, Gómez de Terreros. Adenosine Deaminase, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), and hepatitis B infection. *Clin Chem* 1992; **38**:162-163.
16. Bergmeyer H.U: *Methods of Enzymatic Analysis*.

- New York, Academic Press, 1965.
17. Schwartz D. *Methods statistiques. a l' usage des medecins et des biologistes. De. Medicales Flammarion, Paris:1963.*
 18. Matzkin V, Pallaro A, Vidueiros SM, Bello M, Geissler C, Slobodianik N. Levels of transthyretin in a group of patients with eating disorders. Preliminary report. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:A83.
 19. Pallaro A, Caran Missart L, Barbeito S, Strasnoy I, Taberner P, Marino P, Evangelista P, Andrés ME, Eandi ML, Ferraro M, Ramos O, Slobodianik N. Niveles de IgA total en saliva en un grupo de adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria. Estudio preliminar. *Bioquím Patol Clín* 2000; 64:85.
 20. Nova E, Marcos A. Immunocompetence to assess nutritional status in eating disorders. *Exp Rev Clin Immunol* ; 2006:433-444.
 21. Pallaro Anabel, Barbeito Susana, Taberner Patricia, Marino Patricia, Franchello Alejandra, Strasnoy Irene, Ramos Olga, Slobodianik Nora. Total salivary IgA, serum C3c and IgA in obese school children. *J Nutr Biochem* 2002; 13 :539-542.
 22. Varela P, Slobodianik N, Pallaro A, Marcos A, Barbeito S, Taberner P, Marino P, Franchello A, Ramos O. Some nutritional parameters in adolescent females suffering from obesity or anorexia nervosa: a comparative study. *World Review of Nutrition and Dietetics. Basel, Karger* 1997; 82: 168-174.