



Revisión

La dieta como fuente de sulfuro de hidrógeno y sus efectos en la salud y la enfermedad

Diet as a source of hydrogen sulfide and its effects on health and disease

Carolina Gómez^{1,2}, Yolanda Contreras-Vargas¹, Arturo Serrano-Sánchez^{1,2}, Luz del Carmen Camacho Castillo¹, David Centurión Pacheco², Karla Carvajal¹

¹Laboratorio de Nutrición Experimental. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México. ²Departamento de Farmacobiología. Cinvestav-Unidad Coapa. Ciudad de México, México

Resumen

Conocido originalmente por sus efectos deletéreos en la salud, recientemente se ha reconocido al sulfuro de hidrógeno (H₂S) como un gasotransmisor de importancia biológica, al igual que el óxido nítrico y el monóxido de carbono. El H₂S puede producirse de forma endógena en las células de mamíferos por dos vías: la vía enzimática y la vía no enzimática. Cuando se produce por la vía enzimática, su síntesis se lleva a cabo a partir de los aminoácidos L-cisteína o metionina mediante transulfuración y transmetilación. También se puede producir el H₂S a partir donadores de grupos sulfuro como, por ejemplo, compuestos orgánicos que se encuentran presentes en algunos vegetales. Actualmente es bien conocido el papel del H₂S como protector a nivel cerebral y cardíaco, y cada vez adquiere mayor relevancia su estudio como coadyuvante terapéutico en padecimientos metabólicos como la obesidad y la diabetes *mellitus* de tipo 2. El objetivo de esta revisión es examinar cómo impacta el aporte de donadores y precursores del sulfuro de hidrógeno por la dieta en la salud y la enfermedad.

Palabras clave:

Sulfuro de hidrógeno.
Alimentación. Obesidad.
Diabetes de tipo 2.

Abstract

Initially known for its deleterious health effects, hydrogen sulfide (H₂S) has recently been recognized as a biologically important gas carrier, like nitric oxide and carbon monoxide. H₂S is produced endogenously in mammalian cells by enzymatic and non-enzymatic pathways. When it is produced by the enzymatic pathway, its synthesis is carried out from the amino acid L-cysteine through the transsulfuration pathway. It can also be produced endogenously from exogenous compounds that function as H₂S donors as, for example, the naturally occurring organic donors found in some plants. Currently, the role of H₂S is well known as brain and cardiac protector, and its research as a therapeutic adjuvant in metabolic diseases such as obesity and type-2 diabetes is becoming increasingly important. The objective of this review is to examine how the contribution of donors and precursors of hydrogen sulfide by the diet impacts health and disease.

Keywords:

Hydrogen sulfide. Dietary intake. Diet. Obesity. Type 2 diabetes.

Recibido: 08/11/2022 • Aceptado: 17/03/2023

Agradecimientos: CBG Recibió una beca de CONACYT número 614040. ASS Recibió una beca de CONACYT número 000294.

Financiamiento: este trabajo fue parcialmente financiado por Fondos Fiscales del Instituto Nacional de Pediatría, programa E022, 2022.

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Gómez C, Contreras-Vargas Y, Serrano-Sánchez A, Camacho Castillo LC, Centurión Pacheco D, Carvajal K. La dieta como fuente de sulfuro de hidrógeno y sus efectos en la salud y la enfermedad. *Nutr Hosp* 2023;40(5):1088-1095

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04471>

Correspondencia:

Karla Carvajal. Laboratorio de Nutrición Experimental. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur, 3700 letra C. Coyoacán. CP 04530 Ciudad de México, México
e-mail: karla_ca@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Los gasotransmisores son moléculas gaseosas producidas de forma endógena, capaces de atravesar mediante difusión las membranas celulares y regular cascadas de señalización. Dentro de los gasotransmisores conocidos se encuentran el óxido nítrico (NO), el monóxido de carbono (CO) y el sulfuro de hidrógeno (H₂S). Particularmente, el H₂S actúa como modulador del sistema nervioso, el sistema cardiovascular y el sistema intestinal. Además, posee efectos cardioprotectores y regula procesos inflamatorios, mitocondriales y del metabolismo energético. La producción endógena de H₂S puede favorecerse al asegurar una ingesta adecuada de los aminoácidos precursores para su síntesis, como la cisteína y la metionina. Adicionalmente, el consumo adecuado de alimentos ricos en donadores naturales de H₂S, tales como el ajo, la cebolla y el brócoli, puede aumentar la concentración de H₂S y sus efectos benéficos.

En la presente revisión se recapitularán los efectos benéficos del H₂S sobre el metabolismo energético, la obesidad y las enfermedades relacionadas. Además, se aportarán sugerencias para incrementar la ingesta dietética de donadores de H₂S y sustratos que favorezcan su síntesis endógena.

VÍAS DE SÍNTESIS DEL SULFURO DE HIDRÓGENO

El H₂S, también conocido como ácido sulfhídrico, ácido hidrosulfúrico o gas de alcantarilla, es un gas inflamable, incoloro y con un característico olor a huevo podrido que fue descrito en el siglo XVIII por Ramazzini como gas tóxico ambiental (1). En 1996, Abe y Kimura propusieron que el H₂S tiene efectos como neuromodulador por su capacidad de señalización a nivel cerebral (2). Posteriormente, fue incluido en la familia de los gasotransmisores junto al NO y al CO (3).

El H₂S se produce en las células de los mamíferos por dos vías: la enzimática y la no enzimática. Por la vía enzimática, su síntesis puede comenzar a partir de los aminoácidos metionina (Met) o L-cisteína a través de las vías de transmetilación y transulfuración. La vía de la transmetilación se lleva a cabo por acción de la metionina-adenosiltransferasa (MAT), que condensa una Met proveniente de la dieta con una adenosina proveniente del ATP para formar S-adenosilmetionina (SAM); luego, una metiltransferasa (MT) cataliza la formación de la S-adenosilhomocisteína (SAH) al transferir el grupo metilo proveniente de SAM a un aceptor (R), para finalmente ser hidrolizada por la SAH-hidrolasa (SAHH) y obtener homocisteína (Hcy), que podrá ser remetilada hacia Met o entrar a la vía de la transulfuración (4) (Fig. 1).

La Hcy derivada de la vía de transmetilación pasa por una serie de reacciones enzimáticas que componen la vía de la transulfuración para generar L-cisteína. En el citosol, el H₂S es sintetizado por dos enzimas dependientes de piridoxal fosfato (PLP): la cistationina-γ-liasa (CSE) y la cistationina-β-sintasa (CBS). Además, tanto en el citosol como a nivel mitocondrial, el H₂S es producido por la enzima 3-mercaptopiruvato sulfuro-transferasa (3-MST) en conjunto con la cisteína-aminotransferasa (CAT) (5) (Fig. 2).

La CBS genera cistationina mientras convierte la cisteína en serina y lantionina para posteriormente producir H₂S. Por otro lado, la enzima 3-MST cataliza la conversión de 3-mercaptopiruvato a piruvato mediante la degradación de la cisteína. En estas reacciones, la cisteína es convertida por la cisteína-aminotransferasa (CAT) a 3-mercaptopiruvato mediante la incorporación de α-cetoglutarato a la reacción. En el siguiente paso, la 3-MST forma un persulfuro al transferirse un azufre desde el 3-mercaptopiruvato, lo cual, bajo la presencia de un reductor como la tioredoxina, produce piruvato y H₂S (6) (Fig. 2).

La producción no enzimática de H₂S se lleva a cabo a partir de la glucosa, el glutatión, los polisulfatos orgánicos (que se encuentran presentes en el ajo) y el azufre elemental (7). Podemos encontrar compuestos que funcionan como donadores de grupos sulfuro. Este grupo incluye: 1) donadores inorgánicos como el sulfhidrato de sodio (NaHS) y el sulfuro de sodio (Na₂S); 2) donadores sintéticos como el GYY4137; y 3) donadores orgánicos de origen natural que se encuentran presentes en algunos vegetales como el ajo, la cebolla y el brócoli.

IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL SULFURO DE HIDRÓGENO EN LA SALUD HUMANA

El H₂S es una molécula involucrada en vías de señalización en múltiples aparatos y sistemas, tales como el sistema nervioso y el cardiovascular (8). Además, participa en una gran variedad de funciones como la relajación del músculo liso y la protección de las neuronas y el músculo cardíaco contra el estrés oxidativo, y ayuda a mantener la secreción de insulina, disminuye la presión arterial al relajar los vasos sanguíneos y tiene efectos antiapoptóticos y antiinflamatorios (9).

PARTICIPACIÓN DEL SULFURO DE HIDRÓGENO EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS-METABÓLICAS

Se ha observado que el H₂S puede estar relacionado con padecimientos como la obesidad y la diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2) que, por su naturaleza, guardan un estrecho vínculo con el estado nutricional de quien las padece.

La obesidad es un padecimiento de gran relevancia en la investigación científica y clínica debido a su creciente prevalencia y al gran número de enfermedades asociadas, siendo uno de los focos de interés principales el estudio del tejido adiposo (10). El H₂S ejerce una gran variedad de efectos sobre el adipocito que incluyen la adipogénesis, el metabolismo lipídico, la sensibilidad a la insulina y la secreción de adipocinas (11). Estudios recientes han mostrado que el H₂S incrementa la actividad del receptor activado por proliferadores de peroxisomas y (PPARγ), además de ser capaz de aumentar la captura de glucosa y el almacenamiento lipídico (12).

Asimismo, se ha estudiado el H₂S como mediador antiinflamatorio en la obesidad. En este padecimiento existe una disminución de la disponibilidad de H₂S en los macrófagos de tejido adiposo. En este

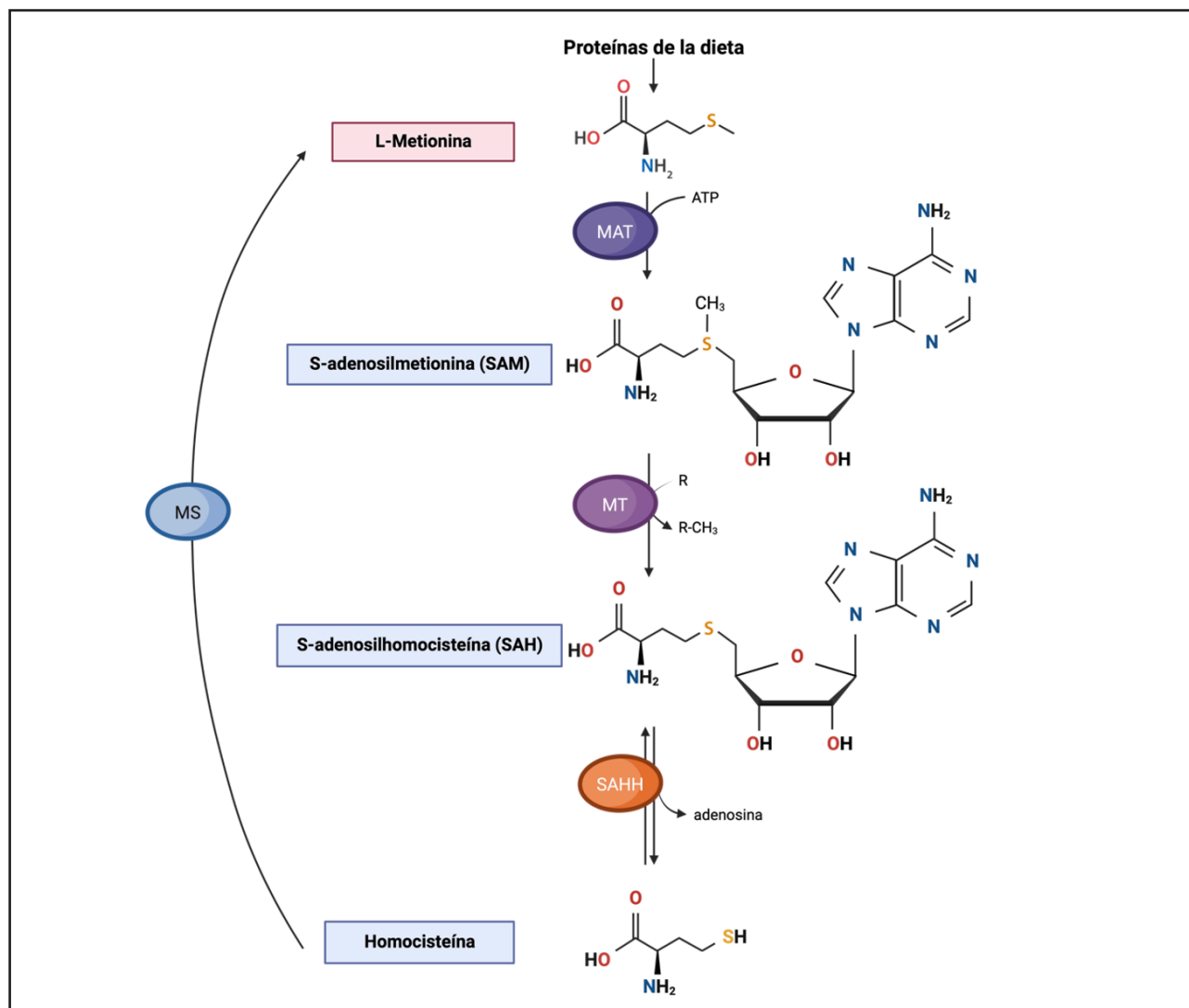


Figura 1.

Vía de transmetilación. A partir de las proteínas provenientes de la dieta se obtiene al aminoácido esencial L-metionina (L-Met). La L-Met es condensada por la MAT utilizando ATP, formando a SAM. Posteriormente, la SAM, catalizada por MT, dona grupos metilo, formando productos metilados y la SAH. Luego, la SAH es hidrolizada por la SAHH en homocisteína (Hcy) y adenosina. La Hcy entra a la vía de transulfuración y también puede ser remetilada hacia Met por acción de la MS. Cuando la vía de transmetilación se acopla a la de transulfuración, la metionina derivada de la dieta puede convertirse mediante una serie de reacciones reversibles en homocisteína o continuar hasta formar de manera irreversible L-cisteína, contribuyendo a la síntesis de H₂S (MAT: metionina-adenosiltransferasa; SAM: S-adenosilmetionina; MT: metiltransferasas; SAH: S-adenosilhomocisteína; SAHH: SAH-hidrolasa; MS: metionina-sintasa [4]).

sentido, en un estudio en el que se evaluó un donador de H₂S (GY4137) en cultivos de células 3T3-L1, se logró disminuir el efecto generado por la inflamación durante el proceso de adipogénesis (13). Además, se ha observado que en explantes de tejido adiposo humano, el H₂S exógeno o la activación de su síntesis endógena incrementaron la adipogénesis, la sensibilidad a la insulina y la actividad de la enzima deacetilasa dependiente de NAD sirtuina 1 (SIRT1), así como la actividad transcripcional de PPAR γ , mientras que al inhibir la producción de H₂S se alteró la diferenciación del adipocito, produciéndose senescencia celular, y hubo un incremento de los procesos inflamatorios (14).

Por otro lado, existe controversia respecto a los efectos del H₂S en la DM2. En modelos animales de esta patología se ha observado que los niveles de H₂S se encuentran disminuidos, así como la expresión de las enzimas involucradas en su síntesis, tanto en los islotes pancreáticos como en el hígado. Además, el H₂S es capaz de inhibir la secreción de insulina estimulada por glucosa en los islotes pancreáticos (15). En contraste, Takahashi y colaboradores recientemente demostraron que el H₂S puede estimular la secreción de insulina mediante la regulación de la metilación del tRNA en la síntesis de proinsulina (16).

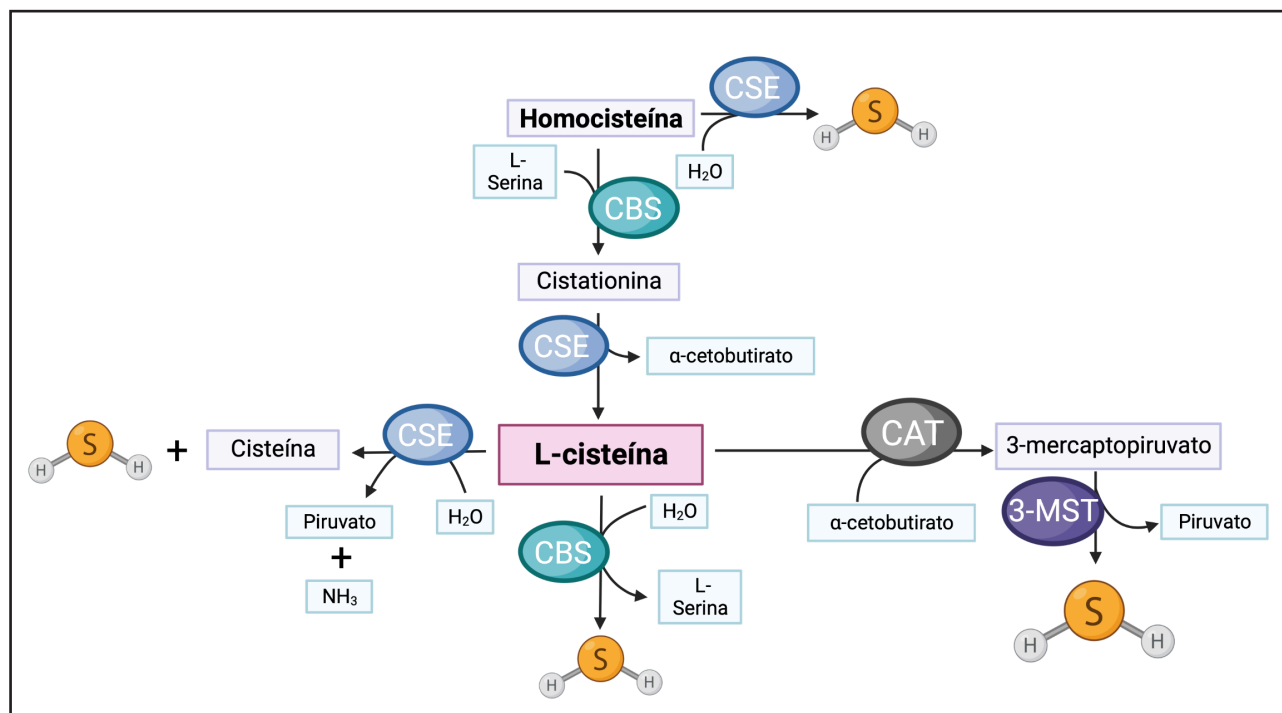


Figura 2.

Vía de transulfuración, síntesis enzimática del H_2S . La homocisteína, proveniente de la vía de la transulfuración, pasa por una reacción de condensación con L-serina llevada a cabo por la CBS, formando cistationina. Posteriormente, la cistationina sufre una hidrólisis por acción de la CSE, generando L-cisteína. Luego, en el citosol, la L-cisteína puede ser catabolizada tanto por la CSE como por la CBS; o en la mitocondria, por acción de la CAT y la 3-MST para la síntesis de H_2S (CBS: cistationina- β -sintasa; CSE: cistationina- γ -liasa; CAT: cisteína-aminotransferasa; 3-MST: 3-mercaptopiruvato sulfuro-transferasa [5]).

SUSTRATOS O PRECURSORES DEL SULFURO DE HIDRÓGENO EN LA DIETA

Aunque resulta difícil realizar una estimación real de la cantidad de H_2S formada por cantidad de alimento, quizá debido a las propiedades naturales y al metabolismo de la molécula, como su volatilidad y reactividad (17), y a factores involucrados en la asimilación de alimentos por el cuerpo humano (edad, sexo, estado de nutrición, dieta habitual etc), existe evidencia científica que valida la capacidad de ciertos alimentos o nutrimentos para modificar la formación de este gasotransmisor. Esto dependería de la cantidad de aminoácidos sulfurados y/o moléculas donadoras que contengan. Por ejemplo, se ha reportado que cuando se suplementa con S-adenosil metionina, se produce un incremento de aproximadamente el 50 % en la actividad de CBS que promueve la producción de H_2S en hígado y riñón, mientras que la adición de amino-oxiacetato (un inhibidor de la CBS) bloquea la producción de H_2S (18). Así mismo, investigaciones en células y modelos animales han mostrado que el consumo de alimentos ricos en sustratos y donadores orgánicos de H_2S incrementa la producción del mismo. En un estudio en células, al adicionar dos dientes de ajo diluidos (entre 5 y 6 gramos diluidos en 5 L, aprox.) a glóbulos rojos humanos hubo un incremento de 8 μM de H_2S (19). El aceite esencial de frijoles amargos asiáticos aumentó la producción de H_2S al administrar 2 g/mL a células

MCF-7 (20). En un ensayo clínico donde participaron 130 voluntarios que consumieron 400 g de brócoli durante 12 semanas, los autores encontraron que hubo una reducción de LDL en el plasma (21). Así, aunque no es factible la cuantificación por alimento, la producción de H_2S sí está relacionada con el aporte dietético de sus precursores orgánicos.

DIETAS MODIFICADAS EN CISTEÍNA Y METIONINA

Cisteína

En mamíferos, la cisteína (Cys) es un aminoácido no esencial que contiene azufre y se produce endógenamente por el metabolismo de su precursor, el aminoácido esencial metionina (22).

La cisteína participa tanto en la estructura como en la función de las proteínas y actúa de manera directa e indirecta para controlar el estrés oxidativo, incrementa la biodisponibilidad del NO y tiene un papel importante en el metabolismo de la insulina y la glucosa, además de mantener bajos los niveles de aldehídos reactivos y ayudar en la regulación de la presión arterial (22). Incluso se ha propuesto al H_2S como probable responsable de la reducción de la presión arterial y los infartos que se ha observado con el consumo de una dieta rica en proteínas (23).

Por otro lado, los niveles plasmáticos de cisteína total correlacionan consistentemente con el índice de masa corporal (IMC), la cantidad de masa grasa y el índice de cintura/cadera en algunos estudios en humanos (24). En el 2012, Elshorbagy y colaboradores compararon en un modelo murino el efecto de una dieta baja en cisteína (LC) y el de una dieta alta en cisteína (HC), observando que los ratones con HC presentaban una ganancia mayor de peso, un incremento en el porcentaje de grasa visceral y un aumento de los niveles de triglicéridos hepáticos cuando se comparaban con los ratones con LC, pudiendo esto orientar a que una dieta alta en cisteína puede ser capaz de promover un incremento en la adiposidad, indicando una causalidad en la asociación de la Cys plasmática total y la obesidad en los seres humanos (25).

Por otro lado, los esquemas frecuentemente utilizados para aumentar el aporte de cisteína de manera experimental en modelos animales son: Altromin 1314, dieta enriquecida con 4 g de L-cisteína/kg, mientras que la dieta estándar contenía 3.244 g de cisteína/kg (26); o la administración del fármaco N-acetil cisteína (NAC) como tratamiento para dar un mayor aporte de cisteína, con diferentes esquemas como pueden ser 150 mg/kg de peso, de forma oral por 1 semana (27). Entre los alimentos con alto contenido de cisteína se encuentran: pollo, huevo, carne de res y granos enteros (23) (Tabla I).

Tabla I. Contenido de cisteína y metionina por porción de 100 g de algunos alimentos (45)

Alimento	Metionina en mg	Cisteína en mg
Camarones	700	N
Pechuga de pollo	1633	321
Carne de res magra	1583	40
Atún en lata	1483	84
Salmón	335	84
Yogurt bajo en grasa	98	33
Leche	90	57
Huevos	392	146
Quinoa	75	36
Semilla de girasol	500	N
Chícharos	54	N
Frijoles negros	92	62
Nueces de la India	350	N
Espinacas	83	N
Aguacate	45	N
Kiwi	18	N

N: no se conoce, contiene trazas o no contiene.

Metionina

Por su parte, la metionina es un aminoácido esencial que contiene azufre y tiene un papel clave como sustrato en la síntesis de proteínas; funciona como donante de grupos metilo para DNA, RNA y otros aceptores, y como precursor de la cisteína en la ruta de transulfuración (28,29). Es un aminoácido vital para el crecimiento y mantenimiento de la masa magra corporal en los humanos, por lo que se le ha propuesto para usarse como suplemento con este fin; sin embargo, debido a que la metionina también es el precursor de la homocisteína, su ingesta excesiva puede provocar hiperhomocisteinemia, que es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (30). De igual manera, el incremento del consumo de metionina también se ha asociado con un IMC elevado y una mayor prevalencia de la DM2 (31). Los artículos publicados acerca de la ingesta dietética de aminoácidos, en especial la metionina, mencionan que su restricción puede tener efectos benéficos para la salud en un contexto de obesidad (32). En modelos de ratones con obesidad inducida por una dieta alta en grasa, esta restricción mejoró el perfil lipídico y la hepatoesteatosis. Además, se encontró en este mismo modelo que esta restricción contribuyó al equilibrio del estrés oxidativo en el hígado mediante la regulación positiva de las vías de transulfuración de la metionina, aumentando los niveles plasmáticos de H₂S (33).

Esto es interesante porque el H₂S demostró mejorar el metabolismo de los lípidos, aumentando la producción de glucosa y la disminución del estrés oxidativo en un estado fisiológico en el mismo modelo de obesidad inducido por la dieta rica en grasas. Así que la restricción de metionina alivia el estrés oxidativo a través de la producción endógena de H₂S, mejorando el metabolismo hepático y el estado inflamatorio en estos ratones (34).

La ingesta diaria recomendada de metionina es de 14 mg/kg de peso/día, aunque existen otras recomendaciones de 13-16 o incluso hasta 19 mg/kg de peso/día. Como referencia, podemos trasladar estos valores a un hombre adulto de 70 kg, que debería consumir entre 910 y 1330 mg/día. Esta cantidad se puede obtener al consumir 70-100 g de proteína al día (35), por lo que se recomienda únicamente cumplir con el requerimiento diario recomendado (32).

DIETAS RICAS EN DONADORES ORGÁNICOS DE H₂S

Es de nuestro conocimiento que el consumo de ajo y cebolla es benéfico para la prevención o tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, la trombosis, la hipertensión y la diabetes. En estos casos es el efecto de la alicina, el más común de los tiosulfatos, que se descompone en dialildisulfatos (DADS), dialil-sulfato (DAS) y dialiltrisulfatos (DATS) (36). El ajo fresco contiene varios compuestos orgánicos ricos en sulfuro, oligoelementos y compuestos fenólicos y esteroides, junto con carbohidratos, proteínas y fibra. Por un lado, podemos encontrar compuestos liposolubles como dialildisulfuros DADS y DATS. Por otra parte, tiene

compuestos solubles en agua como gamma-glutamyl-s-alilcisteína (SAC) y s-alil-mercaptano-cisteína (SAMC); todos los compuestos mencionados se conocen como aliinas. Cuando el bulbo (cabeza) del ajo se pica o exprime, la aliina se metaboliza en alicina mediante la acción de la alinasa. La alicina es autorreactiva y se convierte rápidamente en compuestos más estables, como polisulfuros (37).

Algunas investigaciones han informado que los compuestos como los DATS, que son abundantes en los aceites de ajo, pueden participar en tiol-intercambio de disulfuro o reacciones de transferencia de azufre impulsadas por enzimas. Estos procesos, además de producir H₂S, pueden generar otras especies de azufre reactivas tales como dihidropersulfuros (H₂S₂), dihidropolisulfuros (H₂Sn), hidropersulfuros (RH₂S) e hidropolisulfuros (RSnH); estos compuestos se han detectado en los cerebros de algunos animales, donde funcionan como importantes moléculas de señalización y citoprotectores contra el estrés oxidativo (38). Una investigación realizada sobre estos compuestos arrojó que los eritrocitos convierten a los DADS, DAS y DATS en H₂S en presencia de tioles libres (19). Recientemente, en un estudio en el que se administró alicina a ratones con obesidad inducida por una dieta rica en grasas, se pudo observar una restricción de la ganancia de peso asociada a lipólisis y termogénesis (39).

Actualmente se ha investigado la capacidad de liberación de H₂S a partir de aceites esenciales de una amplia gama de plantas dietéticas, incluidas los frijoles amargos asiáticos (*Parkia speciosa*), el durián (*Durio zibethinus*), que es un fruto exótico del sudeste asiático, la cebolla amarilla (*Allium cepa*), los puerros (*Allium porrum*) y el ajo (*Allium sativum*). En células de mamíferos cultivadas expuestas a estos aceites se ha detectado un aumento de la producción de H₂S, lo que sugiere que, con la incorporación de estas plantas a la dieta, los polisulfuros que aportan aumentarían la producción de H₂S en las células de los mamíferos (19).

Al parecer, el tiempo de cocción de estos aceites demostró tener un efecto en la composición de los polisulfuros del ajo y las subsecuentes tasas de producción de H₂S. Hervir ajo machacado durante períodos breves no reduce los niveles de polisulfuro en los tejidos vegetales en contraste con el calentamiento prolongado, que sí reduce sus niveles (40,41), aunque aún se necesita más evidencia al respecto.

Tabla II. Alimentos donadores orgánicos de H₂S (20)

Alimento	Donador orgánico
Ajo	Alicina/Polisulfuros
Brócoli	Polisulfuros
Cebolla	Polisulfuros
Cebollín	Polisulfuros
Chalote	Polisulfuros
Frijoles amargos asiáticos	Polisulfuros
Durián	Polisulfuros
Puerros	Polisulfuros

Entre los alimentos ricos en donadores de sulfuro se encuentran: ajo, brócoli y cebolla amarilla, entre otros.

No obstante, se puede fortalecer o incrementar su aporte consumiendo de manera habitual los alimentos ricos en donadores orgánicos y sustratos. Como sugerencia, podría tomarse el siguiente menú de la tabla III.

Tabla III. Menú para fortalecer el aporte de donadores y precursores orgánicos de H₂S

Desayuno: <i>huevo revuelto con verduras</i>	
Huevo	2 piezas
Jitomate	50 g
Cebolla	25 g
Brócoli	25 g
Diente de ajo finamente picado	½ pieza
Pan de caja	2 piezas
Té de manzanilla	1 taza (250 ml)
Merienda: <i>licuado de plátano</i>	
Leche	1 taza (250 ml)
Plátano	1 pieza
Comida: <i>pechuga de pollo rellena con espinacas acompañada de arroz</i>	
Pechuga de pollo	100 g
Espinacas	120 g
Cebolla	50 g
Crema baja en grasa	2 cucharadas
Arroz	100 g
Sandía	½ taza (125 g)
Merienda: <i>fruta con yogurt y semillas</i>	
Yogurt natural	75 g
Fresas	100 g
Almendras	20 g
Cena: <i>bistec asado</i>	
Papa cocida rebanada	1 pieza
Trozo de res	100 g
Pimiento	50 g
Puerros al vapor	40 g
Aceite de oliva	2 cucharaditas

CONTROVERSIAS SOBRE EL CONSUMO DIETÉTICO DE DONADORES ORGÁNICOS, PRECURSORES DE H₂S Y SUS BENEFICIOS EN LA SALUD

Aunque en los últimos años se han realizado investigaciones con respecto al consumo dietético tanto de donadores orgánicos como de precursores (metionina y cisteína) del H₂S y sus beneficios, los resultados de estos estudios no han sido concluyentes. Es por eso que existen controversias como, por ejemplo: ante la suplementación de aminoácidos de cadena ramificada (AACR),

como la metionina, en una investigación en pacientes con pre-diabetes y diabetes que consumieron un suplemento con 20 g/día por 4 meses de AACR, se encontró que mejoró el metabolismo de la glucosa; sin embargo, en otros estudios se ha asociado positivamente la suplementación de AACR con el riesgo de padecer DM2 (32).

En un ensayo doble ciego aleatorio en seres humanos, donde participaron 26 pacientes adultos obesos, asignándoseles ya fueran 2 mg/kg/día o 35 mg/kg/día de metionina por 16 semanas, no se encontró ninguna diferencia con respecto al peso corporal, la resistencia a la insulina o la masa magra entre los dos grupos de tratamiento. Además, existen otros aminoácidos que se han estudiado como potenciales tratamientos de la obesidad como, por ejemplo, el triptófano, su restricción moderada promueve la longevidad y aumenta la termogénesis y la ingesta de alimentos; pero cuando la restricción es severa, aumenta el peso corporal y la masa grasa (32).

EFICACIA, SEGURIDAD Y TOXICIDAD DE CISTEÍNA Y METIONINA COMO FUENTE DE H₂S

En relación a la seguridad y eficacia de la suplementación con cisteína, metionina o donadores de H₂S, existen estudios clínicos y experimentales que sustentan su utilidad como soporte en el tratamiento de varias patologías. Podemos encontrar estudios nutricionales y metabólicos que se llevaron a cabo con suplementación de metionina, donde la ingesta más alta fue de 3 veces el requerimiento estimado (0,910 y 1,330 g/día aproximadamente, en un hombre adulto con normopeso de 70 kg) y no se reportaron efectos adversos. Una pregunta que surge para proponer el uso de estos agentes es la seguridad o toxicidad de su ingesta. En un estudio clínico, a pacientes con poliartritis reumatoide se los trató con metionina (5 o 10 g/día) y no se reportaron efectos adversos serios, aunque la presencia de náuseas, vómitos y halitosis fue frecuente (42).

Se ha demostrado que una dosis única de 100 mg/kg de peso en un día es segura, teniendo en cuenta que esta dosis es 7 veces el requerimiento diario para aminoácidos sulfurados totales (metionina + cisteína). El consumo continuo de esta dosis durante 1 semana incrementó los niveles de homocisteína. Este mismo estudio demostró que dosis diarias de 250 mg de metionina resultaron ser seguras (42).

Por otra parte, una revisión sistemática que incluyó 60.885 estudios clínicos en seres humanos resalta los beneficios del uso de L-cisteína en padecimientos como: diabetes *mellitus* de tipo 2, cuidado del cabello, inflamación crónica, prevención del cáncer de tracto digestivo superior y de mama, enfermedades cardiovasculares, síndrome de intestino irritable y esteatosis hepática no alcohólica, entre otros. En estos estudios se concluyó que los beneficios derivados del tratamiento con estos aminoácidos están asociados con la disminución del estrés oxidativo, del estado proinflamatorio y de la apoptosis, así como con el aumento de los niveles de GSH, el aumento de la producción de H₂S

y la sensibilidad a la insulina (18,43). En una revisión sistemática de ensayos clínicos con metanálisis donde se incluyeron 12 ensayos con un total de 553 participantes hipertensos, se concluyó que la suplementación con ajo redujo la presión arterial en $5,5 \pm 1,9$ mmHg, de manera similar a los medicamentos anti-hipertensivos estándar. Esta reducción de la presión arterial se asoció con una reducción del 16-40 % del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (44).

PROYECCIONES FUTURAS SOBRE EL USO DEL H₂S COMO INTERVENCIÓN DIETÉTICA

El H₂S tiene al parecer efectos terapéuticos en diversas patologías relacionadas con la malnutrición, como la obesidad y la DM2; sin embargo, no hay investigaciones con resultados concluyentes al respecto y es por eso que resulta importante demostrar los posibles efectos benéficos de consumir alimentos ricos en donadores orgánicos y sustratos, sin pretender dar una recomendación de consumo terapéutico. También existe la posibilidad de que el consumo de alimentos ricos en donadores orgánicos y sustratos, con la administración conjunta de fármacos donadores de H₂S, pudiera generar un sinergismo que guarde relación con los efectos protectores de este gasotransmisor, aunque falta más información al respecto. Es importante mencionar que fortalecer su aporte dietético no puede considerarse como cura o tratamiento principal de ninguna enfermedad; sin embargo, existen estudios que apuntan a que el H₂S puede ser un potencial tratamiento coadyuvante para algunas enfermedades como, por ejemplo, la hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szabo C. A timeline of hydrogen sulfide (H₂S) research: from environmental toxin to biological mediator. *Physiol Behav* 2019;176(3):139-48. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.09.010
2. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci* 1996;16(3):1066-71. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-03-01066.1996
3. Wang R. The Evolution of Gasotransmitter Biology and Medicine. *Signal Transduct Gasotransmitters* 2004;3-31. DOI: 10.1007/978-1-59259-806-9_1
4. Zuhra K, Augsburger F, Majtan T, Szabo C. Cystathionine-β-synthase: Molecular regulation and pharmacological inhibition. *Biomolecules* 2020;10(5). DOI: 10.3390/biom10050697
5. Comas F, Moreno-Navarrete JM. The Impact of H₂S on Obesity-Associated Metabolic Disturbances. *Antioxidants* 2021;10(633):1-23. DOI: 10.3390/antiox10050633
6. Moore PK, Whiteman M. H₂S Synthesizing Enzymes: Biochemistry and Molecular Aspects. En: Moore PK, Whiteman M, editors. *Chemistry, Biochemistry And Pharmacology Of Hydrogen Sulfide* [Internet]. New York, New York: Springer International Publishing; 2015. p. 9. DOI: 10.1007/978-3-319-18144-8
7. Kolluru GK, Shen X, Bir SC, Kevil CG. Hydrogen sulfide chemical biology: Pathophysiological roles and detection. *Nitric Oxide - Biol Chem* 2013;35:5-20. DOI: 10.1016/j.niox.2013.07.002
8. Olas B. Hydrogen sulfide in signaling pathways. *Clin Chim Acta* 2015;439:212-8. DOI: 10.1016/j.cca.2014.10.037
9. Xiao Q, Ying J, Xiang L, Zhang C. The biologic effect of hydrogen sulfide and its function in various diseases. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(44):1-6. DOI: 10.1097/MD.00000000000013065
10. Bełtowski J, Wiórkowski K. Role of Hydrogen Sulfide and Polysulfides in the Regulation of Lipolysis in the Adipose Tissue: Possible Implications for the

- Pathogenesis of Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1-13. DOI: 10.3390/ijms23031346
11. Cirino G, Szabo C, Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues and organs. *Physiol Rev* 2022;1-284. DOI: 10.1152/physrev.00028.2021
 12. Cai J, Shi X, Wang H, Fan J, Feng Y, Lin X, et al. Cystathionine γ lyase-hydrogen sulfide increases peroxisome proliferator-activated receptor γ activity by sulfhydration at C139 site thereby promoting glucose uptake and lipid storage in adipocytes. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 2016;1861(5):419-29. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.03.001
 13. Bhatia M. Role of Hydrogen Sulfide in the Pathology of Inflammation. *Scientifica (Cairo)* 2012;2012:1-12. DOI: 10.6064/2012/159680
 14. Comas F, Latorre J, Ortega F, Arnoriaga Rodríguez M, Kern M, Lluch A, et al. Activation of Endogenous H₂S Biosynthesis or Supplementation with Exogenous H₂S Enhances Adipose Tissue Adipogenesis and Preserves Adipocyte Physiology in Humans. *Antioxidants Redox Signal* 2021;35(5):319-40. DOI: 10.1089/ars.2020.8206
 15. Ali MY, Whiteman M, Low CM, Moore PK. Hydrogen sulphide reduces insulin secretion from HIT-T15 cells by a KATP channel-dependent pathway. *J Endocrinol* 2007;195(1):105-12. DOI: 10.1677/JOE-07-0184
 16. Takahashi N, Wei FY, Watanabe S, Hirayama M, Ohuchi Y, Fujimura A, et al. Reactive sulfur species regulate tRNA methylthiolation and contribute to insulin secretion. *Nucleic Acids Res* 2017;45(1):435-45. DOI: 10.1093/nar/gkw745
 17. Hine C, Zhu Y, Hollenberg AN, Mitchell JR. Dietary and Endocrine Regulation of Endogenous Hydrogen Sulfide Production: Implications for Longevity. *Antioxidants Redox Signal* 2018;28(16):1483-502. DOI: 10.1089/ars.2017.7434
 18. Yin J, Ren W, Yang G, Duan J, Huang X, Fang R, et al. L-Cysteine metabolism and its nutritional implications. *Mol Nutr Food Res* 2016;60(1):134-46. DOI: 10.1002/mnfr.201500031
 19. Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, Patel HD, Isbell TS, Patel RP, et al. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(46):17977-82. DOI: 10.1073/pnas.0705710104
 20. Liang D, Wang C, Tocmo R, Wu H, Deng LW, Huang D. Hydrogen sulphide (H₂S) releasing capacity of essential oils isolated from organosulphur rich fruits and vegetables. *J Funct Foods* 2015;14:634-40. DOI: 10.1016/j.jff.2015.02.007
 21. Martelli A, Citi V, Testai L, Brogi S, Calderone V. Organic Isothiocyanates as Hydrogen Sulfide Donors. *Antioxid Redox Signal* 2020;32(2):110-44. DOI: 10.1089/ars.2019.7888
 22. Vasdev S, Singal P, Gill V. The antihypertensive effect of cysteine. *Int J Angiol* 2009;18(1):7-21. DOI: 10.1055/s-0031-1278316
 23. Larsson SC, Håkansson N, Wolk A. Dietary Cysteine and Other Amino Acids and Stroke Incidence in Women. *Stroke* 2015;46(4):922-6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008022
 24. Elshorbagy AK, Refsum H, Smith AD, Graham IM. The association of plasma cysteine and γ -glutamyltransferase with BMI and obesity. *Obesity* 2009;17(7):1435-40. DOI: 10.1038/oby.2008.671
 25. Elshorbagy AK, Church C, Valdivia-Garcia M, Smith AD, Refsum H, Cox R. Dietary cysteine level affects metabolic rate and glycaemic control in adult mice. *J Nutr Biochem* 2012;23(4):332-40. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.009
 26. Krijt J, Sokolová J, Šilhavý J, Mlejnek P, Kubovčík J, Liška F, et al. High Cysteine Diet Reduces Insulin Resistance in SHR-CRP Rats. *Physiol Res* 2021;70(5):687-700. DOI: 10.33549/physiolres.934736
 27. Hang W, Shu H, Wen Z, Liu J, Jin Z, Shi Z, et al. N-Acetyl Cysteine Ameliorates High-Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Intracellular Triglyceride Accumulation by Preserving Mitochondrial Function. *Front Pharmacol* 2021;12(September):1-14. DOI: 10.3389/fphar.2021.636204
 28. Brosnan JT, Brosnan ME. The sulfur-containing amino acids: an overview. *J Nutr* 2006;136(6 Suppl):1636S-40S. DOI: 10.1093/jn/136.6.1636S
 29. Ingenbleek Y. Lean body mass harbors sensing mechanisms that allow safeguarding of methionine homeostasis. *Nutrients* 2017;9(9). DOI: 10.3390/nu9091035
 30. Lighthart-Melis GC, Engelen MPKJ, Simbo SY, Ten Have GAM, Thaden JJ, Cynober L, et al. Metabolic consequences of supplemented methionine in a clinical context. *J Nutr* 2020;150:2538S-47S. DOI: 10.1093/jn/xxaa254
 31. Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Happonen P, Mursu J, Laukkanen JA, et al. High dietary methionine intake increases the risk of acute coronary events in middle-aged men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(2):113-20. DOI: 10.1016/j.numecd.2005.05.005
 32. Simonson M, Boirie Y, Guillet C. Protein, amino acids and obesity treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21(3):341-53. DOI: 10.1007/s11154-020-09574-5
 33. Hine C, Mitchell JR. Calorie restriction and methionine restriction in control of endogenous hydrogen sulfide production by the transsulfuration pathway. *Exp Gerontol* 2015;68:26-32. DOI: 10.1016/j.exger.2014.12.010
 34. Yang Y, Wang Y, Sun J, Zhang J, Guo H, Shi Y, et al. Dietary methionine restriction reduces hepatic steatosis and oxidative stress in high-fat-fed mice by promoting H₂S production. *Food Funct* 2019;10(1):61-77. DOI: 10.1039/c8fo01629a
 35. Mitchell SC. Nutrition and sulfur [Internet]. 1st ed. Vol. 96, *Advances in Food and Nutrition Research*. Elsevier Inc.; 2021. 123-74 p. DOI: 10.1016/bs.afnr.2021.02.014
 36. Yagdi Efe E, Dicato M, Diederich M. Modulation of hydrogen sulfide gasotransmitter limits the proven benefits of garlic. *Phytochem Rev* 2019;18(4):1167-80. DOI: 10.1007/s11101-019-09634-y
 37. Adaki S, Adaki R, Shah K, Karagir A. Garlic: Review of literature. *Indian J Cancer*. 2014;51(4):577-81. DOI: 10.4103/0019-509X.175383
 38. Rose P, Moore PK, Zhu YZ. Garlic and Gaseous Mediators. *Trends Pharmacol Sci* 2018;39(7):624-34. DOI: 10.1016/j.tips.2018.03.009
 39. Shi X, Zhou X, Chu X, Wang J, Xie B, Ge J, et al. Allicin improves metabolism in high-fat diet-induced obese mice by modulating the gut microbiota. *Nutrients* 2019;11(12). DOI: 10.3390/nu11122909
 40. Tocmo R, Wu Y, Liang D, Fogliano V, Huang D. Data on the effect of boiling on the organosulfides and the hydrogen sulfide-releasing activity of garlic. *Data Br* 2017;10:221-6. DOI: 10.1016/j.dib.2016.11.074
 41. Tocmo R, Wu Y, Liang D, Fogliano V, Huang D. Boiling enriches the linear polysulfides and the hydrogen sulfide-releasing activity of garlic. *Food Chem [Internet]* 2017;221:1867-73. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.10.076
 42. Garlick PJ. Toxicity of methionine in humans. *J Nutr* 2006;136(6 Suppl):1722S-5S. DOI: 10.1093/jn/136.6.1722S
 43. Clemente Plaza N, Reig García-Galbés M, Martínez-Espinosa RM. Effects of the Usage of L-Cysteine (L-Cys) on Human Health. *Molecules* 2018;23(3):575. DOI: 10.3390/molecules23030575
 44. Ried K. Garlic lowers blood pressure in hypertensive subjects, improves arterial stiffness and gut microbiota: A review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2019;1472-8. DOI: 10.3892/etm.2019.8374
 45. U.S. Department of Agriculture ARS. FoodData Central [Internet]. 2019 [cited 2022 May 31]. Available from: <http://fdc.nal.usda.gov/>