



NUTRIGENÉTICA*

JOSÉ M. ORDOVÁS¹ Y RAFAEL CARMENA²

¹*Nutrition and Genomics Laboratory, JM-USDA-Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, Boston (EEUU).*

²*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia (España).*

Introducción

Como solía mencionar Grande Covián, el nacimiento de la nutrición como ciencia es reciente y puede situarse hacia 1785, coincidiendo con la figura de Lavoisier y la llegada de la llamada “revolución química”¹. Hasta entonces, prácticamente ninguna investigación relacionada con la nutrición se había llevado a cabo por medio de enfoques científicos modernos y, por ello, los investigadores disfrutaron de un campo completamente

abierto durante el primer siglo de investigación nutricional, pero su capacidad se veía restringida por lo limitado de las herramientas tecnológicas a las que tenían acceso. Ése fue el tiempo durante el que se elucidaron los nutrientes básicos y los procesos de respiración y de producción de energía. Desde nuestra perspectiva actual, no podemos sino admirar los increíbles descubrimientos que llevaron a cabo algunos pioneros como Antoine Lavoisier y François Magendie, que dispusieron sólo de tan limitada tecnología¹.

José María Ordovás es doctor en Bioquímica por la Universidad de Zaragoza. Sus investigaciones se han centrado en los factores genéticos predisponentes a las enfermedades cardiovasculares y su interacción con los factores ambientales y los hábitos dietéticos. Durante casi 20 años ha participado en el Framingham Heart Study y actualmente está llevando a cabo diferentes estudios transculturales para determinar el riesgo cardiovascular en diferentes poblaciones de todo el mundo. Ha publicado alrededor de 400 artículos en revistas con sistema peer review, numerosas revisiones y cuatro libros sobre dieta y enfermedad coronaria, dieta y genética y fisiopatología de la arteriosclerosis.

Pertenece a diferentes Comités Editoriales y Comités de Evaluación, como el NHLBI Program Projects Parent Committee. Ha colaborado como experto en diferentes organizaciones de ámbito mundial y ha recibido numerosos reconocimientos. Pertenece al consejo asesor de varias compañías de biotecnología y nutrigenómica. Es miembro del Institute of Medicine's Food and Nutrition Board of the National Academies y del comité de expertos en nutrigenómica de la Life Sciences Office, Center for Emerging Issues in Science (CEIS).

Rafael Carmena es Catedrático de Medicina de la Universidad de Valencia y Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de dicha ciudad. Ha trabajado especialmente en el campo de las dislipemias y en los efectos de la dieta sobre los lípidos plasmáticos, la obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico. Es académico numerario de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana, Fellow del American College of Physicians, Fellow Royal College of Physicians Edinburgh, Patrono de la Fundación Salud 2000. Recibió el Premio Rey Jaime I de Medicina Clínica en 2002.

*Realizado con una ayuda del Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Red de Centros de Metabolismo y Nutrición C03/08.



Desde entonces, el interés de los investigadores dedicados al estudio de la nutrición ha reflejado los problemas nutricionales a los que han hecho frente los humanos en el transcurso de la historia¹⁻⁴. Al comienzo, las enfermedades asociadas a la nutrición se debían básicamente a deficiencias, entre ellas el escorbuto y el cretinismo. A comienzos del siglo XX, la atención seguía puesta en las enfermedades relacionadas con las deficiencias, incluyendo la anemia, el beriberi, el raquitismo, la xerofthalmía y la pelagra, entre otras. Estos descubrimientos clave abrieron las puertas de la “era de las vitaminas”, también descrita como la “edad de oro de la nutrición”, que comenzó alrededor de 1912 y se prolongó hasta los años cuarenta². Por aquel entonces, se habían descubierto ya prácticamente todos los nutrientes e identificado las causas de las enfermedades ligadas a las deficiencias nutritivas. Aunque tales deficiencias no se habían erradicado (de hecho, algunas siguen presentes a día de hoy), al menos se había generado el conocimiento para prevenirlas y curarlas.

Finalizada la Segunda Guerra Mundial, y gracias a la perspicaz visión de investigadores como Ancel Keys y otros, comienza a emerger el problema de las enfermedades crónicas no transmisibles, como la arteriosclerosis y la diabetes mellitus tipo 2. Transcurrieron algunas décadas antes de que la comunidad científica y el público en general se convencieran de que las dos anteriores tenían que ver con la nutrición, pero en este caso debido mayormente a la sobrenutrición⁴.

Recapitulando, durante los aproximadamente últimos 220 años de investigación en

nutrición, hemos pasado por la revolución química y conocido la época dorada de la nutrición. Ahora nos encontramos en la “revolución genómica”. Como ocurre con todas las revoluciones, los cambios y el progreso llegaron acompañados de confusión. En este capítulo expondremos cuál es el estado de esta revolución en la investigación nutricional pilotada, como es bien sabido, por los avances en la genética y la genómica. Estamos viviendo, sin duda, en la vanguardia de la transición de la nutrición clásica a la molecular⁵. Habiendo ya mencionado a Francisco Grande y a Ancel Keys, es interesante destacar que una buena parte de esos avances se está produciendo en el área del metabolismo lipídico y enfermedades relacionadas con su patología, un campo que fue fértilmente cultivado por dichos investigadores.

Nutrición y Salud Pública

El principal impacto práctico de la investigación nutricional sobre la salud pública radica en que la formulación de unas recomendaciones dietéticas óptimas tiene por objeto prevenir las enfermedades y, además, promover una salud y un envejecimiento óptimos. Con este propósito, y basándose en las pruebas científicas disponibles, se han implementado unas cuantas pautas dietéticas para el tratamiento y prevención de enfermedades, pero hay cuestiones importantes que tratar al respecto. En primer lugar, muchas de estas recomendaciones están basadas en estudios observacionales. Además, el mecanismo im-



plicado en la regulación nutricional de la expresión génica está lejos de ser completamente entendido. Por último, se sabe muy poco sobre la base molecular que determina las diferencias interindividuales en la respuesta dietética.

Consideremos el siguiente comentario: “La nutrición ha estado a menudo sujeta a conjeturas e hipótesis ingeniosas, pero nuestro conocimiento real es tan insuficiente, que su única utilidad es la de intentar satisfacer nuestra imaginación. Si pudiéramos llegar a conocer hechos más exactos, podríamos utilizarlos a nuestro favor a través de aplicaciones médicas”. El autor de esta afirmación, escrita hace 200 años, es François Magendie, uno de los pioneros de la investigación nutricional¹. Posiblemente él no fuese totalmente consciente en su día de lo certero y persistente de su visión. Veamos por ello, a continuación, qué avances se han producido en este campo y que, como no podía ser de otra manera, han desbordado las prudentes y sabias palabras de Magendie.

Interacciones gen-dieta

La existencia de un componente genético responsable de las diferencias en la respuesta dietética fue propuesta por primera vez hace ya varias décadas⁶, pero sólo recientemente se ha empezado a examinar las interacciones gen-nutriente a escala molecular y, en su mayoría, los estudios destinados a elucidarlas han sido controvertidos y no concluyentes. Estas interacciones son dinámicas,

comienzan en la concepción y continúan a través de la vida adulta. El concepto de “ambiente” es extremadamente complejo y amplio, y va desde el hábito de fumar, al consumo de drogas, la exposición a toxinas y los estatus educativos y socioeconómicos. En realidad, la ingesta alimenticia es el factor ambiental al que todos estamos permanentemente expuestos desde la concepción hasta la muerte. Por ello, los hábitos dietéticos son un factor ambiental clave para la modulación de la expresión génica a través de los diferentes estadios vitales.

El concepto de interacción gen-dieta describe la modulación del efecto de un componente dietético sobre un fenotipo específico (por ejemplo, la concentración plasmática de lípidos, la obesidad o la glucemia) por un polimorfismo genético. De manera alternativa, la noción se refiere a la modificación dietética del efecto de una variante genética sobre un rasgo fenotípico. En términos de interacciones gen-dieta para enfermedades comunes, multifactoriales, el desarrollo más rápido se ha dado en el área del riesgo de enfermedades cardiovasculares, que puede cuantificarse fácilmente midiendo, por ejemplo, las concentraciones de colesterol plasmático.

El impacto de las interacciones gen-dieta sobre el metabolismo lipídico ha sido objeto de revisiones recientes⁷⁻¹⁷. Los beneficios potenciales de utilizar el poder de la genómica para la prevención dietética de las enfermedades es enorme, y este enfoque se ha considerado representativo del futuro de la investigación nutricional en la era posgenómica¹⁸. En el futuro, la genómica basada en el cono-



cimiento será utilizada para recomendar cambios del comportamiento personalizados, lo que debería traducirse en una mejor prevención y un mejor tratamiento de la enfermedad.

La revolución genómica se basa en las diversas y nuevas tecnologías que ya describimos en una publicación previa¹⁹ y que tienen aplicaciones en las ciencias nutricionales²⁰. Unidas, la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabonomía, junto con la bioinformática y la quimiométrica, que proporcionan las herramientas para el manejo y la interpretación de conjuntos complejos de datos, constituyen lo que conocemos como “genómica funcional” o “biología de sistemas”²¹. El desarrollo de la biología de sistemas ha transformado el concepto de interacción gen-nutriente como proceso metabólico muy específico en uno de tipo holístico, en el que una fracción significativa de todos los genes y metabolitos regulados pueden ser cuantificados de manera concurrente. En este concepto holístico, el todo es considerado en tanto que interacción dinámica entre las partes.

Según Hoffmann²², este enfoque holístico puede tener éxito si se dan los siguientes cinco prerequisites: existe un conocimiento de las partes (por ejemplo, nutrientes, alimentos y pautas dietéticas); la información es válida (se utilizan el diseño experimental, las evaluaciones dietéticas y los métodos estadísticos adecuados); se elaboran herramientas con las que estudiar y visualizar modelos de interacciones más complejos; se puede disponer de una gran capacidad de computación para integrar la información; y se utiliza un

enfoque interdisciplinario, que atraviesa las fronteras entre las diferentes disciplinas e instituciones y va más allá de ellas.

Concepto de Nutrigenómica y Nutrigenética

Propulsada por estas nuevas tecnologías y paradigmas, la ciencia de la nutrición ha introducido el todavía indefinido término de “genómica nutricional”. La genómica nutricional es la aplicación de la biología de sistemas a la investigación nutricional^{21, 23}, en un intento de conseguir una mejor comprensión de cómo la nutrición influye en las vías metabólicas y en el control homeostático, de cómo esta regulación se ve alterada durante la fase temprana de una enfermedad relacionada con la dieta, y de hasta qué punto la carga genética individual contribuye a tal enfermedad²⁴. En otras palabras, la genómica nutricional estudia las interacciones funcionales de los alimentos y sus componentes con el genoma a nivel molecular, celular y sistémico, con el objetivo de prevenir o tratar enfermedades a través de la dieta.

Dentro del concepto global de genómica nutricional, se utilizan dos términos: “nutrigenómica” y “nutrigenética”. La nutrigenética estudia el efecto de la variación genética en la interacción entre dieta y enfermedad. Esto incluye la identificación y caracterización de las variantes génicas asociadas a, o responsables de, las respuestas diferenciales a los nutrientes. El objetivo de la nutrigenética es generar recomendaciones relacionadas



con los riesgos y beneficios de las dietas o componentes dietéticos específicos para la persona. También se la ha llamado “nutrición personalizada” y “nutrición individualizada”. Por otro lado, la nutrigenómica se centra en el efecto de los nutrientes sobre el genoma, el proteoma y el metaboloma.

Al tratarse, como se ha indicado anteriormente, de una nueva área de interés científico, no es sorprendente que estos conceptos hayan dado pie a diferentes definiciones²³⁻²⁶. La genómica nutricional ha generado recientemente un gran interés y un alto grado de expectativa, y algunos investigadores²⁷ han advertido de que el perfilado genómico como medio para estudiar las interacciones entre el genoma y los factores ambientales, como la dieta, no está todavía lo suficientemente desarrollado. Es cierto que todavía no disponemos de datos concluyentes, basados en ese tipo de estudios, que confirmen los beneficios para la salud, y que se necesitan estudios epidemiológicos y evaluaciones clínicas de intervenciones dietéticas recomendadas, basados en el genotipo, bien diseñados, antes de que este enfoque pueda ser considerado válido y clínicamente útil.

Revisaremos a continuación algunos avances recientes en el campo de la nutrigenética y los factores de riesgo cardiovascular, dejando para el siguiente capítulo un desarrollo más completo de los aspectos propios de la nutrigenómica, tal y como la hemos definido anteriormente. Queremos subrayar de entrada que sólo un número limitado de los estudios publicados sobre las interacciones dieta-genotipo-fenotipo cumple los requisitos

adecuados de consistencia y reproducibilidad. En este campo, la situación es peor que la observada en los clásicos estudios de asociación genotipo-fenotipo, donde, como es sabido, son frecuentes la falta de consistencia y los errores metodológicos.

Recientes avances en nutrigenética

Durante la última década se han publicado numerosos artículos en los que se ha destacado el efecto modulador de los factores dietéticos sobre la fuerza asociativa entre los fenotipos específicos y los genotipos seleccionados. Como se ha indicado anteriormente, estos estudios han sido objeto de varias revisiones exhaustivas⁷⁻¹³. La mayoría de los artículos mencionados ha explorado la forma en que las grasas de la dieta modulan la asociación entre las concentraciones de lípidos en ayunas y posprandiales y los genes candidatos tradicionales, implicados en el metabolismo de las lipoproteínas (p. ej., las apolipoproteínas A-I, A-IV, B, C-III y E, la lipoproteín-lipasa y la lipasa hepática [LIPC], entre otros). Estos estudios, con la dispersión de resultados propia de los estudios pequeños y sin que ninguno de ellos sea concluyente por sí mismo, han proporcionado algunas pruebas circunstanciales que apoyan la presencia de las interacciones dieta-fenotipo-genotipo. Así pues, se han dado algunos pasos, pero todavía estamos lejos de poder traducir todo este conocimiento en información que sea de relevancia clínica o para la salud pública. Recientemente se han comunicado



nuevos datos que están en consonancia con los informes previamente publicados^{28-35, 36, 37-44, 45, 46-53}. Estos estudios más recientes están resumidos en la tabla 1 y los detalles y hallazgos concretos no serán revisados aquí. En cambio, sí pondremos de relieve las conclusiones generales que cabe extraer a partir de una apreciación global de los estudios y resultados experimentales.

En primer lugar, el gen de la apolipoproteína E sigue siendo el locus al que más constantemente se alude en relación con las interacciones gen-ambiente^{32-35, 36-38}. Sin embargo, todavía no se ha alcanzado un consenso pleno por lo que respecta al papel de este gen en la variabilidad individual en la respuesta de los lípidos plasmáticos a los cambios en los factores dietéticos. De hecho, siete de las publicaciones incluidas en la tabla 1 indican que el caso de la apolipoproteína E no está cerrado. Seis de ellos muestran una asociación entre el alelo e4 de la apolipoproteína E y la hiperrespuesta de las concentraciones de lípidos a una mayor ingesta de grasa^{32-35, 36, 38}, como ha venido publicándose desde hace más de una década, pero uno de los estudios no apoya esa idea³⁷.

Utilizaremos el ejemplo de la apolipoproteína E para ilustrar algunos asuntos metodológicos, en particular los problemas de tamaño de las muestras, la heterogeneidad, la limitada caracterización fenotípica, las dificultades a la hora de recabar información a partir de varias fuentes y los sesgos de publicación. En total, los siete informes resumidos en la tabla 1 incluyen a 695 individuos, hombres y mujeres, jóvenes y mayores, normolipémicos e hiperlip-

pémicos, de raza blanca y otras. En términos de componentes dietéticos, en algunos de estos estudios se utilizaron grasas para estudiar el metabolismo posprandial, mientras que otros se basaron en los consejos dietéticos o en la recolección de datos dietéticos retrospectivos de hasta 40 años atrás. Parte de estos estudios son longitudinales, mientras que otros son transversales, y por ello obvian el desarrollo histórico del fenotipo. Por lo que respecta al tamaño de la muestra, algunos estudios basaron sus conclusiones en observaciones obtenidas a partir sólo de tres personas dentro de un mismo grupo genotípico. En general, el tamaño de las muestras fue tan limitado que imposibilita extrapolar el análisis a las interacciones gen-gen o integrar otras importantes covariables en el análisis de la interacción, como la edad y el sexo. Además, no debemos olvidar el sesgo de publicación, que favorece a los estudios en los que hay evidencia de tal efecto. Por último, está haciéndose cada vez más aparente que la información relativa a las interacciones fenotipo-dieta-genotipo no ha sido preparada para una simple “extracción de datos” -el concepto popular que propulsará el progreso científico en los años venideros. No hay una “palabra clave” unificadora para identificar los estudios que analizan las interacciones gen-dieta. De esta forma, puede quedar enterrada en la literatura información relevante. Si queremos utilizar a nuestro favor el conocimiento disponible, en el futuro deberíamos formatear la información de manera que sea fácil de recuperar para un beneficio óptimo.

Nuestra tercera observación es que hay una clara tendencia, que consideramos ade-



cuada, a analizar las interacciones dieta-fenotipo-genotipo yendo más allá de las tradicionales determinaciones de lípidos plasmáticos para incluir también a la obesidad. Seis de los estudios listados en la tabla 1 examinaron cómo las variantes génicas afectan a las interacciones entre los hábitos dietéticos o las intervenciones dietéticas y las medidas antropométricas^{26, 35, 39, 40, 47, 50}. Sumándose al interés que estos estudios despiertan en la comunidad científica, hay también pocas dudas de que resulten cada vez más atractivos para la población en general de los países industrializados, que ya sufren una epidemia de “diabesidad”⁵⁴. Los estudios se enfrentan a los mismos retos metodológicos y a las limitaciones anteriormente descritas para el caso de la apolipoproteína E.

Nuestra cuarta observación es que, por el momento, sólo se han examinado los “factores de riesgo” en los estudios que exploran las interacciones dieta-fenotipo-genotipo. Basándonos en estos estudios, tendemos a hacer extrapolaciones que abarcan las enfermedades cardiovasculares *per se*. Sin embargo, no deberíamos olvidar que el punto final último de estos estudios debería ser el de los accidentes cardiovasculares o la mortalidad. En este sentido, y a pesar de las reservas sobre los mencionados estudios, los resultados de los estudios de supervivencia son prometedores⁵⁶; más relevante todavía es la utilización de biomarcadores íntimamente relacionados con la enfermedad, como la dilatación arterial mediada por flujo⁴³. Creemos que, en un futuro no lejano, se realizarán estudios que analizarán las interacciones gen-dieta

utilizando sustitutos del proceso de enfermedad, como el engrosamiento de la íntima-media de la carótida o el grado de estenosis.

¿Tiene futuro la aplicación de la genómica a la nutrición humana?

Los estudios resumidos anteriormente indican de manera clara que el campo de la nutrigenética está expandiéndose y ganando impulso. Es evidente que este tipo de investigación no tiene por delante un camino fácil para desarrollarse. A pesar de ello, el concepto de la genómica nutricional está difundándose desde los centros de investigación hasta la esfera comercial y el público en general. Como ocurrió con los avances científicos en el pasado, de este campo se espera que propulsa la investigación a mayor velocidad. Los investigadores tienen la responsabilidad de asegurar que esta aceleración no comprometa la seguridad, que peligraría en caso de que se proveyera al consumidor de “productos” que estuvieran lejos de ser completos y útiles. Por decirlo de otra manera, lo que necesitamos no está plasmado en los estudios comentados en la tabla 1: grandes estudios prospectivos poblacionales, con datos clínicos, bioquímicos y conductuales cuidadosamente recogidos.

¿Es la nutrigenómica, el otro componente de la genómica nutricional, un campo en el que vayamos a encontrar un camino más fácil? La respuesta es probablemente no. En primer lugar, la nutrigenómica depende, en parte, del uso de microsecuencias (*microarrays*)



NUTRIGENÉTICA Y NUTRIGENÓMICA

TABLA 1. Resumen de estudios recientes en los que se analizan las interacciones gen-dieta que modulan los factores de riesgo de ECV

| Gen/polimorfismo | Población | Fenotipos |
|---|---|--|
| Adipsina (ADN) (HincII) ²⁸ | 12 pares de gemelos monocigóticos masculinos | Lípidos plasmáticos, adipsina y medidas antropométricas |
| APOA1 (-75G/A) ²⁹ | 28 varones sanos G/G y 23 G/A, homocigotos para el alelo apo E3 | Lípidos posprandiales |
| APOA5 (S19W, -1131T>C; -12238T>C) ³⁰ | Varones jóvenes sanos (n = 774) que se habían sometido tanto a una prueba de tolerancia a la grasa oral (PTGO) como a una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGLO). Participantes en el estudio EARSII | Lípidos en ayunas y posprandiales e insulina |
| APOC3 (T-455C, T-625del y C3238G 3' UTR) ³¹ | 336 residentes de Costa Rica seleccionados aleatoriamente | Lípidos plasmáticos |
| APOE (-219G/T) ³² | 51 sujetos sanos APOE/3. Edad media ~ 23 e IMC ~ 24,5. Todos de raza blanca | Lípidos posprandiales |
| APOE (E2/E3/E4) ³³ | 65 varones normales, edad: 37,5±11,2; IMC: 29,2±4,9; seleccionados en la ciudad de Québec. Origen étnico no indicado, probablemente de raza blanca | Lípidos plasmáticos en ayunas y medidas antropométricas |
| APOE (E/2, E/3, E/4) ³⁴ | 16 padres con hipercolesterolemia familiar (HCF) (52±9 años), 16 descendientes (22±5 años) 12 controles sanos. Origen étnico no indicado, probablemente de raza blanca | Lípidos posprandiales |
| APOE (E2/E3/E4) ³⁵ | Mujeres blancas, edad media 60 (50-65 años), IMC alrededor de 32,4. Portadoras de APOE4: 18; no portadoras de APOE4: 61 | Respuestas del peso corporal y de las lipoproteínas plasmáticas en ayunas |
| APOE (E/2, E/3, E/4) ³⁶ | Grupo control para un estudio caso-control del Alzheimer, >60 años de edad. 46 sujetos E4 + (30,4% varones) y 171 sujetos E47 (48,5% varones). Origen étnico no indicado | Supervivencia |



NUTRIGENÉTICA

| Factores dietéticos analizados | Conclusiones |
|--|--|
| Un exceso de energía de 4,2 MJ/día, durante seis días a la semana, por un período de 100 días | Los portadores del alelo Hinc II 6.1 kb ganaron más grasa subcutánea abdominal y tuvieron un mayor incremento de las concentraciones plasmáticas de leptina y TRL cuando se les expuso a un equilibrio energético positivo a largo plazo |
| Prueba de sobrecarga de grasa | Se observó una mejor respuesta posprandial en TRL en los sujetos G/A que en los sujetos G/G |
| PTGO y PTGLO | Los resultados apoyan de manera contundente el papel de APOA5 en la determinación de las concentraciones plasmáticas de TG |
| Cuestionario de frecuencia dietética (CFD) | Comparada con una dieta rica en grasas saturadas, se asocia a un perfil lipoproteico positivo sólo entre los homocigotos del polimorfismo 455T-625T promotor del APOC3 |
| Prueba de sobrecarga de grasa oral | El polimorfismo -219G/T influye en el metabolismo de los lípidos posprandiales, prolongando la lipemia posprandial en sujetos con el genotipo TT |
| Carbohidratos (CHO) elevados frente a ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) elevados. Ad libitum, diseño paralelo. La intervención se prolongó 6-7 semanas. Se proporcionó alimento a los participantes | La variabilidad en la respuesta a una dieta alta en CHO viene determinada principalmente por el genotipo APOE. En cambio, la respuesta a una rica en MUFA es determinada por la circunferencia de la cintura |
| Test de sobrecarga oral de grasa | Los valores posprandiales de TG a las 6 h se correlacionaron con los de TG en ayunas y se asociaban al alelo APOE4 |
| Intervención dietética de 10 semanas (paso I AHA). Sólo se proporcionó consejo | Como respuesta al consejo de seguir una dieta de paso I AHA, los portadores del alelo E4 fueron los más beneficiados, mientras que el perfil lipídico podía empeorar en los no portadores |
| Registro de datos dietéticos a lo largo de dos franjas de edad (20-39 y 40-59 años) | La proporción de sujetos con el alelo E4 fue más alta en el tercio más bajo de ingesta de grasa que en los sujetos del tercio más alto, lo que sugiere que las personas de mayor edad con el alelo E4 que se mantuvieron libres de enfermedad podrían estar protegidas por una ingesta de grasa más baja a lo largo de su vida |

Cont.



NUTRIGENÉTICA Y NUTRIGENÓMICA

TABLA 1. (Continuación)

| Gen/polimorfismo | Población | Fenotipos |
|---|---|--|
| APOE (E2/E3/E/4) ³⁷ | 131 participantes varones en el estudio de Czech Monica. 25-64 años de edad en 1988. Origen étnico no indicado. Probablemente todos de raza blanca | Respuestas de los lípidos plasmáticos a los cambios en el consumo de alimentos entre 1988 y 1996 |
| APOE (E2/E3/E4) ³⁸ | 104 pacientes con tipo 2 e hiperlipemia. Edad aproximada 54 años, IMC alrededor de 22,5. Presumiblemente japoneses. Alrededor de un 50% varones | Concentraciones de lípidos |
| Receptor beta-2-adrenérgico (B2ADR) (Gin27Glu) ³⁹ | 159 sujetos con IMC >30 y 154 controles con IMC <25 | IMC |
| Receptor adrenérgico beta3 (ADRB3) (Trp64Arg) ⁴⁰ | Un total de 76 mujeres perimenopáusicas sin síntomas clínicos (edad: 54,7±7,7 años; IMC: 21,0-33,0) | Mediciones antropométricas y mediciones metabólicas |
| Proteína colesteril éster transferasa (CETP) (I405V & Taq1B) & APOE ⁴¹ | Individuos con hipercolesterolemia primaria moderada (20-60 años de edad; 50 mujeres; 10 hombres) | Lípidos plasmáticos |
| PCET (Taq1B & 7629C4A) ⁴² | 1.300 varones chinos, 364 malayos y 282 indios, y 1.558 mujeres chinas, 397 malayas y 306 indias | Lípidos plasmáticos |
| Sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS) (Glu298Asp) ⁴³ | 248 individuos (131 mujeres, 117 varones, con edades comprendidas entre los 20 y los 28 años) | FMD dependiente del endotelio y respuesta de dilatación independiente del endotelio al gliceril trinitrato |
| Lipasa hepática (LIPC) (7514C/T) ⁴⁴ | 1.020 varones y 1.110 mujeres participantes en el estudio Framingham. En su mayoría de raza blanca | Lípidos plasmáticos |
| LIPC (75/14 C/T) ⁴⁵ | Varones y mujeres de Singapur (1.324 chinos, 471 malayos y 375 indios) | Lípidos plasmáticos |
| Lipasa endotelial (LIPG) (Thr111Ile) ⁴⁶ | 281 mujeres y 216 hombres con edades comprendidas entre los 17 y los 76 años (media ~ 39 años) del Québec Family Study. Todos de raza blanca. IMC oscilando entre 16,8 y 64,9. Media ~ 29 | Concentraciones de lípidos |



NUTRIGENÉTICA

| Factores dietéticos analizados | Conclusiones |
|---|---|
| Cambios en la dieta de acuerdo al cuestionario dietético durante un período de 8 años | El APOE no influyó en el cambio de los lípidos plasmáticos a lo largo del tiempo |
| Respuesta al tratamiento dietético (no especificada) | Las concentraciones plasmáticas de colesterol total (CT) y TG se redujeron significativamente por el tratamiento dietético en los pacientes con los genotipos 3/3, 2/3 y 3/4; pero los sujetos 2/4 no respondieron a la dieta |
| Un estudio caso-control (sujetos obesos frente a controles con peso normal) CFD (cuestionario de frecuencia dietética) | Se evidenció una significativa interacción entre la ingesta de CHO y la presencia de la variante Glu27 en la probabilidad de obesidad |
| Un estudio de intervención sobre el comportamiento de 3 meses de duración, combinando una dieta y un programa de ejercicios | Los resultados del presente estudio indican que la mutación Trp64Arg del gen beta (3) AR está relacionada con la dificultad para perder peso mediante estrategias de modificación del comportamiento |
| Margarina (20 g/día) sin (placebo) o con PSE de 4 semanas cada período, en un estudio transversal doble ciego | En relación al polimorfismo I405V PCET, el porcentaje de reducción del CT con el consumo de PSE para los fenotipos II, IV y VV fue de 7,2, 4,2 y no significativo, respectivamente |
| CFD | El colesterol de la dieta mostró una significativa interacción con el polimorfismo TaqIB, al determinar concentraciones de HDL-C en los indios y malayos, pero no en los chinos |
| Ácidos grasos (AG) ω -3 plasmáticos | El polimorfismo se asocia a diferencias en las respuestas endoteliales tanto al tabaco como a los AG ω -3 en individuos jóvenes sanos |
| CFD semicuantitativo | La ingesta de grasa modifica el efecto del polimorfismo 7514 (C/T) sobre las concentraciones de HDL-C y las subclases. Los individuos TT pueden tener una adaptación defectuosa a las dietas ricas en grasa animal, que podría resultar en un mayor riesgo de ECV |
| CFD | Hay diferencias en la asociación del polimorfismo -514C>T con los lípidos plasmáticos de acuerdo a la ingesta dietética y al origen étnico. Específicamente, el genotipo TT está asociado a un perfil lipídico más aterogénico cuando los individuos consumen dietas con un contenido de grasa de más del 30% |
| Registro de actividad de tres días | Una interacción gen-dieta específica entre las mujeres sugiere que la mutación missense T111I puede conferir protección frente al efecto reductor de la dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) sobre las concentraciones plasmáticas de apoA-I y HDL3-C |

Cont.



NUTRIGENÉTICA Y NUTRIGENÓMICA

TABLA 1. (Continuación)

| Gen/polimorfismo | Población | Fenotipos |
|--|--|--|
| Múltiples genes (PPARA, PPARG2, UCP1, UCP2, UCP3, BAR-2, APM1, LEP, SORBS1, HSL, TNFA) ⁴⁷ | Dentro del estudio EPIC-Heidelberg, se seleccionó a 154 individuos con un IMC de >35 y a 154 controles con normopeso de edad y sexo similares | Mediciones de obesidad |
| Neuropéptido Y (NPY) (Leu7Pro) ⁴⁸ | Se emparejó a 7 individuos obesos de mediana edad con el genotipo Leu7Pro con 7 individuos con genotipo Leu7Leu según sexo, edad, fenotipo apolipoproteína E e IMC | Lipemia posprandial, LPL plasmática tras heparina y HL |
| Paraoxonasa (PON) (G192Arg) ⁴⁹ | Se llevó a cabo un estudio controlado y transversal de intervención dietética de dos a cinco semanas en 37 mujeres sanas no fumadoras | Lípidos plasmáticos y actividad de la paraoxonasa |
| Receptores gamma activados por proliferadores de peroxisomas (PPARG) (Pro12Ala) ⁵⁰ | 592 hombres y mujeres no diabéticos de raza blanca. Edad media, 53,9 años, e IMC ~ 26 | IMC, insulina en ayunas |
| PPARG (Pro12Ala) ⁵¹ | 74 hombres y mujeres (edad, 49±8 años; IMC, 26,5±3,0) participaron en un estudio multicéntrico controlado | Concentraciones de lípidos |
| PPARG (Pro12Ala) ⁵² | Los sujetos (n = 2.141) fueron controles seleccionados para tres estudios caso-control incluidos en el Nurses' Health Study | Concentraciones de lípidos y el IMC |
| Receptor scavenger clase B, tipo 1 (SCARB1) [exón 1 (G->A)] ⁵³ | 97 voluntarios sanos con polimorfismo en el exón 1 [65 homocigotos para el alelo 1 (1/1) y 32 homocigotos para el alelo 2 (1/2)] | Lípidos plasmáticos |

Abreviaturas: TRL: lipoproteínas ricas en triglicéridos; FMD: dilatación mediada por flujo.



NUTRIGENÉTICA

| Factores dietéticos analizados | Conclusiones |
|---|--|
| CFD | Hay indicios de una sustancial interacción entre variantes alélicas de determinados genes y el riesgo de obesidad relacionado con la ingesta de ácidos grasos |
| Prueba de tolerancia a la grasa oral de 8 h | Este estudio sugiere que podría haber diferencias de composición en las partículas lipoproteicas entre los grupos de genotipos que afectan al metabolismo lipídico posprandial |
| Las dietas de los dos estudios fueron en un caso bajas en vegetales y en otro altas, y por tanto, ricas en antioxidantes naturales con algunas diferencias en el contenido de ácidos grasos | La reducción de la actividad PON1 debida a la dieta alta en vegetales fue máxima entre las mujeres con el alelo PON1 (192Arg) y el genotipo PON1 (55Leu/Leu) |
| Dieta habitual durante los años previos utilizando el CFD semicuantitativo autoadministrado | Fue evidente una fuerte interacción entre el cociente P:S y el polimorfismo Pro12Ala tanto para el IMC como para la insulina en ayunas. Los datos sugieren que cuando la ratio dietética P:S es baja, el IMC en los portadores Ala es mayor que en los homocigotos Pro, pero que cuando la ratio dietética es alta se observa lo contrario |
| Se distribuyó aleatoriamente a los participantes en el estudio a consumir, durante tres meses, bien suplementos de aceite de pescado o cápsulas de placebo que contenían aceite de oliva | Los portadores del alelo Ala12 presentaron un descenso mayor de la concentración de TG en respuesta al suplemento en ácidos grasos ω -3 que los sujetos con el genotipo Pro12Pro, cuando la ingesta total de grasa fue inferior al 37% de energía (E) o la ingesta de ácidos grasos saturados fue inferior al 10% E |
| CFD semicuantitativo | Entre los individuos Pro/Pro, los que estaban en el quintil más alto de ingesta total de grasas tenían un IMC más alto que los que estaban en el quintil más bajo, mientras que entre los portadores de la variante alélica 12Ala no se observó ninguna tendencia significativa entre la ingesta de grasa y el IMC. Por el contrario, la ingesta de MUFA no se asoció con el IMC en las mujeres homocigotas (<i>wild-type</i>), pero se asoció de manera inversa con el IMC en los portadores de la variante alélica 12Ala. La relación entre la ingesta de grasa y los lípidos plasmáticos también difirió de acuerdo con el genotipo PPARG |
| Ambos grupos consumieron tres dietas (rica en ácidos grasos saturados [AGS], rica en CHO, rica en MUFA) durante cuatro semanas cada una, de acuerdo a un diseño aleatorizado transversal | Los portadores del alelo menor 1/2 son más susceptibles a la presencia de AGS en la dieta, a causa de un mayor incremento en el colesterol LDL |



y del perfilado de la expresión de los tejidos seleccionados, principalmente leucocitos circulantes, cuando se trata de estudios en humanos. Más allá del coste de estas herramientas (que disminuirá, sin duda, a medida que su uso vaya extendiéndose), todavía queda por demostrar que el análisis de los leucocitos en la circulación sea biológicamente relevante para las cuestiones particulares que la nutrigenómica está planteando. La proteómica y la metabolómica progresan, pero tienen sus propios límites, particularmente los costes, la reproducibilidad y el rendimiento y la complejidad analítica. Estas limitaciones deben ser superadas antes de que estas tecnologías puedan utilizarse a la escala necesaria para que la nutrigenómica tenga un impacto significativo. En caso contrario, estos datos no tendrán en la mayoría de los casos ningún significado; incluso, en el peor de los casos, podrían llegar a causar confusión⁵⁵.

Conclusiones

El tono general de este capítulo puede parecer pesimista. Sin embargo, prevemos que la investigación nutricional, parafraseando a otros investigadores, cruzará el “Rubicón”⁵⁶, esto es, conquistará nuevos campos de conocimiento y encontrará aplicaciones prácticas. La genómica nutricional y la biología de sistemas serán la fuerza conductora de la investigación nutricional del futuro. Estos enfoques tendrán, sin duda, implicaciones para la salud pública, porque tienen el potencial de cambiar los hábitos dietéticos en orden a alcanzar una

prevención y tratamiento de la enfermedad eficaces. Sin embargo, la consecución de objetivos requiere romper muchos de los moldes de la investigación tradicional, y buscar la integración de múltiples disciplinas y laboratorios que trabajen de forma coordinada. Además, no debemos pensar que ya se han caracterizado todos los “nutrientes” de los alimentos. Muy probablemente, en los alimentos están presentes miles de sustancias químicas, todavía clasificadas como no nutrientes, que pueden desempeñar un importante papel en la regulación génica y, así, tener un impacto significativo sobre la salud y la enfermedad. Para concluir, creemos que los datos preliminares indican claramente que el concepto de genómica nutricional es acertado y que en el futuro dispondremos plenamente de la información contenida en nuestros genomas para alcanzar un envejecimiento óptimo, haciendo uso de las herramientas del comportamiento, y considerando la nutrición como la piedra angular de este propósito. En otras palabras, podríamos caer en la cuenta de lo relevante de las palabras que Magendie pronunciara 200 años atrás: “Si pudiéramos llegar a conocer hechos más concretos (en la nutrición), bien podrían tener aplicaciones en la medicina”.

Referencias bibliográficas

1. Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 1 (1785-1885). *J Nutr* 2003; 133: 638-645.
2. Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 2 (1885-1912). *J Nutr* 2003; 133: 975-984.
3. Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 3 (1912-1944). *J Nutr* 2003; 133: 3023-3032.



4. Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 4 (1945-1985). *J Nutr* 2003; 133: 3331-3342.
5. German JB, Roberts MA, Watkins SM. Genomics and metabolomics as markers for the interaction of diet and health: lessons from lipids. *J Nutr* 2003; 133 (suppl 1): 2078S-2083S.
6. Holtzman NA. Genetic variation in nutritional requirements and susceptibility to disease: policy implications. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1510-1516.
7. Ordovas JM. The genetics of serum lipid responsiveness to dietary interventions. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 171-187.
8. Ordovas JM, Schaefer EJ. Genes, variation of cholesterol and fat intake and serum lipids. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 15-22.
9. Ordovas JM. Gene-diet interaction and plasma lipid response to dietary intervention. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 200-208.
10. Ordovas JM. Gene-diet interaction and plasma lipid responses to dietary intervention. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 68-73.
11. Ordovas JM. Cardiovascular disease genetics: a long and winding road. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 47-54.
12. Talmud PJ, Waterworth DM. In-vivo and in-vitro nutrient-gene interactions. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 31-36.
13. Talmud PJ, Humphries SE. Gene-environment interaction in lipid metabolism and effect on coronary heart disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 149-154.
14. Kaput J. Diet-disease gene interactions. *Nutrition* 2004; 20: 26-31.
15. Laktionov A. Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 426-451.
16. Masson LF, McNeill G, Avenell A. Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1098-1111.
17. Tiret L. Gene-environment interaction: a central concept in multifactorial diseases. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 457-463.
18. Mensink RP, Plat J. Post-genomic opportunities for understanding nutrition: the nutritionist's perspective. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 401-404.
19. Mooser V, Ordovas JM. 'Omic' approaches and lipid metabolism: are these new technologies holding their promises? *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 115-119.
20. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS, US National Human Genome Research Institute. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003; 422: 835-847.
21. van Ommen B, Stierum R. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13: 517-521.
22. Hoffmann I. Transcending reductionism in nutrition research. 2003; 78 (suppl): 514S-516S.
23. van Ommen B. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas. *Nutrition* 2004; 20: 4-8.
24. Muller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003; 4: 315-322.
25. Elliott R, Ong TJ. Nutritional genomics. *BMJ* 2002; 324: 1438-1442.
26. Trayhurn P. Nutritional genomics: 'nutrigenomics'. *Br J Nutr* 2003; 89: 1-2.
27. Haga SB, Khoury MJ, Burke W. Genomic profiling to promote a healthy lifestyle: not ready for prime time. *Nat Genet* 2003; 34: 347-350.
28. Ukkola O, Chagnon M, Tremblay A, Bouchard C. Genetic variation at the adiponin locus and response to long-term overfeeding. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1073-1078.
29. Marin C, Lopez-Miranda J, Gomez P, et al. Effects of the human apolipoprotein A-I promoter G-A mutation on postprandial lipoprotein metabolism. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 319-325.
30. Martin S, Nicaud V, Humphries SE, Talmud PJ, EARS group. Contribution of APOA5 gene variants to plasma triglyceride determination and to the response to both fat and glucose tolerance challenges. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1637: 217-225.
31. Brown S, Ordovas JM, Campos H. Interaction between the APOC3 gene promoter polymorphisms, saturated fat intake and plasma lipoproteins. *Atherosclerosis* 2003; 170: 307-313.
32. Moreno JA, Lopez-Miranda J, Marin C, et al. The influence of the apolipoprotein E gene promoter (-219G/T) polymorphism on postprandial lipoprotein metabolism in young normolipemic males. *J Lipid Res* 2003; 44: 2059-2064.



33. Couture P, Archer WR, Lamarche B, et al. Influences of apolipoprotein E polymorphism on the response of plasma lipids to the ad libitum consumption of a high-carbohydrate diet compared with a high-monounsaturated fatty acid diet. *Metabolism* 2003; 52: 1454-1459.
34. Reiber I, Mezo I, Kalina A, et al. Postprandial triglyceride levels in familial combined hyperlipidemia. The role of apolipoprotein E and lipoprotein lipase polymorphisms. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 394-400.
35. Nicklas BJ, Ferrell RE, Bunyard LB, et al. Effects of apolipoprotein E genotype on dietary-induced changes in high-density lipoprotein cholesterol in obese postmenopausal women. *Metabolism* 2002; 51: 853-858.
36. Petot GJ, Traore F, Debanne SM, et al. Interactions of apolipoprotein E genotype and dietary fat intake of healthy older persons during mid-adult life. *Metabolism* 2003; 52: 279-281.
37. Hubacek JA, Pitha J, Skodova Z, et al., Czech MONICA Study. Polymorphisms in CYP-7A1, not APOE, influence the change in plasma lipids in response to population dietary change in an 8 year follow-up: results from the Czech MONICA study. *Clin Biochem* 2003; 36: 263-267.
38. Tamasawa N, Murakami H, Yamato K, et al. Influence of apolipoprotein E genotype on the response to caloric restriction in type 2 diabetic patients with hyperlipidaemia. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 345-348.
39. Martinez JA, Corbalan MS, Sanchez-Villegas A, et al. Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism. *J Nutr* 2003; 133: 2549-2554.
40. Shiwaku K, Nogi A, Anuurad E, et al. Difficulty in losing weight by behavioural intervention for women with Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1028-1036.
41. Lottenberg AM, Nunes VS, Nakandakare ER, et al. The human cholesteryl ester transfer protein I405V polymorphism is associated with plasma cholesterol concentration and its reduction by dietary phytoosterol esters. *J Nutr* 2003; 133: 1800-1805.
42. Tai ES, Ordovas JM, Corella D, et al. The TaqIB and 7629C4A polymorphisms at the cholesteryl ester transfer protein locus: associations with lipid levels in a multiethnic population. The 1998 Singapore National Health Survey. *Clin Genet* 2003; 63: 19-30.
43. Leeson CP, Hingorani AD, Mullen MJ, et al. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function. *Circ Res* 2002; 90: 1153-1158.
44. Ordovas JM, Corella D, Demissie S, et al. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation* 2002; 106: 2315-2321.
45. Tai ES, Corella D, Deurenberg-Yap M, et al. Dietary fat interacts with the 7514C4T polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on plasma lipid profiles in a multiethnic Asian population: the 1998 Singapore National Health Survey. *J Nutr* 2003; 133: 3399-3408.
46. Paradis ME, Couture P, Bosse Y, et al. The T111I mutation in the EL gene modulates the impact of dietary fat on the HDL profile in women. *J Lipid Res* 2003; 44: 1902-1908.
47. Nieters A, Becker N, Linseisen J. Polymorphisms in candidate obesity genes and their interaction with dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids affect obesity risk in a sub-sample of the EPIC-Heidelberg cohort. *Eur J Nutr* 2002; 41: 210-221.
48. Schwab US, Agren JJ, Valve R, et al. The impact of the leucine 7 to proline 7 polymorphism of the neuropeptide Y gene on postprandial lipemia and on the response of serum total and lipoprotein lipids to a reduced fat diet. *J Nutr* 2002; 56: 149-156.
49. Rantala M, Silaste ML, Tuominen A, et al. Dietary modifications and gene polymorphisms alter serum paraoxonase activity in healthy women. *J Nutr* 2002; 132: 3012-3017.
50. Luan J, Browne PO, Harding AH, et al. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes* 2001; 50: 686-689.
51. Lindi V, Schwab U, Louheranta A, et al., KANWU Study Group. Impact of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene on serum triacylglycerol response to n-3 fatty acid supplementation. *Mol Genet Metab* 2003; 79: 52-60.



NUTRIGENÉTICA

52. Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, et al. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2923-2929.
53. Perez-Martinez P, Ordovas JM, Lopez-Miranda J, et al. Polymorphism exon 1 variant at the locus of the scavenger receptor class B type I gene: influence on plasma LDL cholesterol in healthy subjects during the consumption of diets with different fat contents. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 809-813.
54. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.
55. Page GP, Edwards JW, Barnes S, et al. A design and statistical perspective on microarray gene expression studies in nutrition: the need for playful creativity and scientific hard-mindedness. *Nutrition* 2003; 19: 997-1000.
56. Gillies PJ. Nutrigenomics: the rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc* 2003; 103 (suppl 2): S50-S55.