

GENES, DIETA Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La nutrigenómica estudia las bases moleculares de la interacción entre la dieta y el genoma. Se propone con ello optimizar las recomendaciones dietéticas y mejorar la salud

Dolores Corella y José M. Ordovás

CONCEPTOS BÁSICOS

- Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en el mundo. Ello se debe a la transición hacia una dieta opulenta y desequilibrada que se deriva del desarrollo económico.
- En el trastorno cardiovascular interactúan la susceptibilidad genética del individuo con los factores ambientales (tabaquismo, sedentarismo y dieta).
- Las recomendaciones nutricionales para reducir el riesgo cardiovascular no pueden ser universales. La "dieta ideal" varía de un individuo a otro, pues depende del perfil génico.
- Los autores han llevado a cabo estudios nutrigenómicos sobre la interrelación entre el genoma y la dieta para mejorar la prevención y el tratamiento de los trastornos cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de defunción en el mundo y se prevé que lo sigan siendo, debido al aumento de su prevalencia en los países con menos recursos y al envejecimiento de la población. Los cambios en la dieta resultan cruciales para explicar el escenario epidemiológico. La alimentación determina también la selección evolutiva de los individuos que poseen las variantes genéticas más apropiadas para sobrevivir en un entorno determinado.

El conocimiento de la variabilidad de los genes relacionados con las enfermedades cardiovasculares resulta fundamental para explicar la distinta respuesta fenotípica de cada individuo a la dieta; asimismo, establece las bases que orienten el diseño de dietas personales para una mejor prevención y tratamiento. Surgida de la integración de la biología molecular en la investigación nutricional tradicional, la nutrigenómica designa la nueva disciplina que estudia esas interacciones entre genes y dieta.

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son enfermedades del sistema circulatorio, de etiología y localización diversas. Se clasifican en cuatro tipos generales: enfermedades isquémicas del

corazón, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares periféricas y otras enfermedades. Las dos primeras, las de importancia mayor en magnitud, son responsables de más del 60 por ciento de la mortalidad cardiovascular total. Suelen manifestarse como fenómenos agudos. Se deben, sobre todo, a la obstrucción de los vasos, que impide que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro y termina produciendo la muerte.

Las enfermedades vasculares periféricas afectan a las arterias o a las venas que irrigan las piernas y los brazos. Provocan dificultades para la circulación de la sangre y comportan estrechamiento de los vasos, hinchazón y dolor. Pueden causar isquemia. Cuando afectan a las venas se forman coágulos (trombos) que dan lugar a trombosis venosa.

Entre las "otras enfermedades cardiovasculares" destacan las cardiopatías congénitas y la cardiopatía reumática. En la cardiopatía reumática se producen lesiones en el miocardio y en las válvulas del corazón, debidas a infecciones por bacterias del grupo de los estreptococos. Su frecuencia sirve de parámetro del grado de desarrollo de un país. En las naciones con bajo nivel económico y sanitario, la frecuencia de la cardiopatía reumática es mayor que en los más desarrollados, donde se ha conseguido un mayor control de las infecciones.

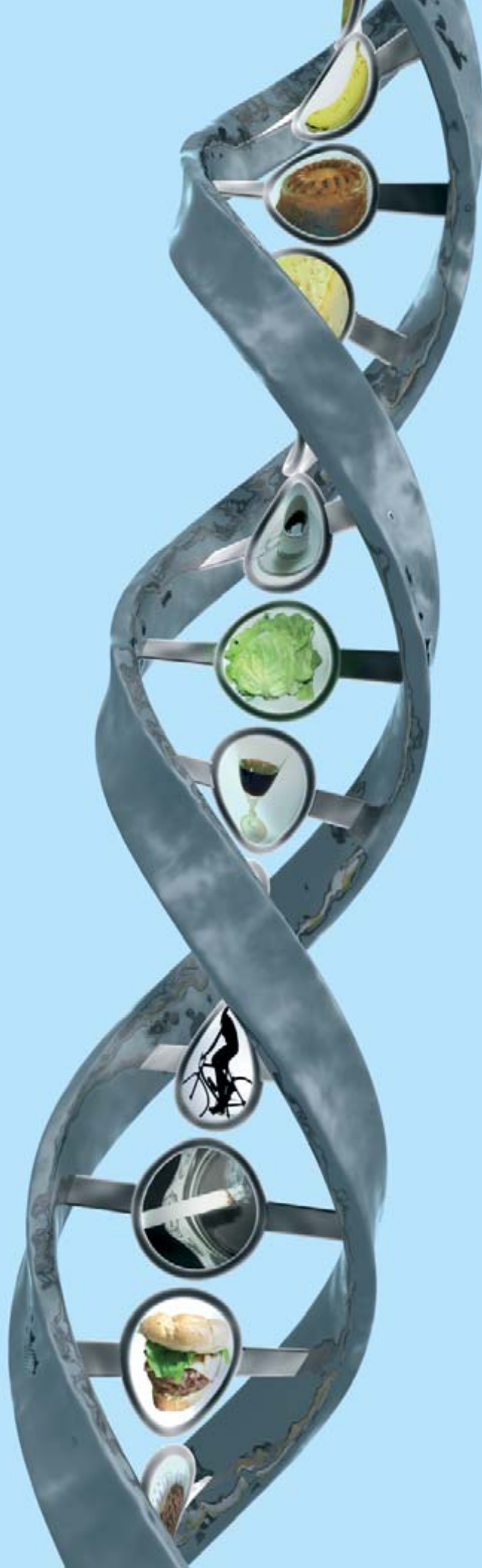
Dado que las enfermedades cardiovasculares guardan una estrecha relación con los factores socioeconómicos, su prevalencia varía según el momento histórico y el país. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares constituyen hoy la principal causa de muerte en el mundo. En 2002 fallecieron 16,7 millones de personas por enfermedades cardiovasculares, el 30 por ciento de todas las defunciones. El primer lugar lo ocupó la enfermedad isquémica del corazón (7,2 millones de defunciones), seguida por las cerebrovasculares (5,5 millones). De los dos tipos de enfermedades cerebrovasculares, aunque con algunas variaciones según los países, la isquémica muestra mayor prevalencia; afecta hasta un 75 por ciento de los casos.

En la actualidad, más del 80 por ciento de las defunciones por enfermedades cardiovasculares se producen en los países de ingresos económicos bajos y medios; en los países más desarrollados, en cambio, la mortalidad por dichas enfermedades está descendiendo debido a la mejora de la asistencia sanitaria. En España, en 2004 las enfermedades cardiovasculares fueron todavía la primera causa de defunción: provocaron 123.867 muertes (el 33,3 por ciento del total). La enfermedad isquémica del corazón ocasionó el mayor número de defunciones.

Esas cifras consolidan la tendencia que se venía observando desde 1996, año en el que la mortalidad por cardiopatía isquémica superó la mortalidad cerebrovascular. Ese cambio de patrón se produjo antes en los varones (1987) que en las mujeres. Aunque se está acortando la diferencia, la mortalidad cerebrovascular sigue siendo mayor en las mujeres. Pero las defunciones representan sólo la punta del iceberg: el número de enfermos cardiovasculares (morbilidad) en España es más de 15 veces superior al número de defunciones cardiovasculares. Esa cifra crece cada año, debido al envejecimiento de la población, lo que representa un importantísimo coste socio-sanitario. La OMS estima que en los próximos años la morbilidad y mortalidad cardiovasculares experimentarán un continuo ascenso a escala mundial, por lo menos hasta 2015, año en el que morirán en el mundo cerca de 20 millones de personas por esas enfermedades.

Ante un problema de tal magnitud, los

1. GENES Y FACTORES AMBIENTALES (dieta, tabaco, alcohol, actividad física, etcétera) mantienen una estrecha relación a lo largo de toda la vida. La nutrigenómica estudia esas interacciones.

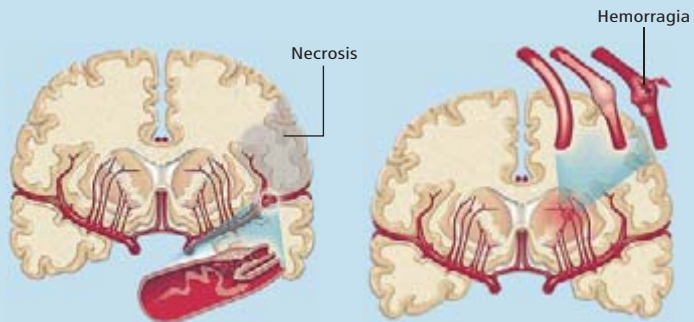


LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO

Las enfermedades cardiovasculares corresponden a los trastornos del sistema circulatorio, que incluye el corazón, los vasos sanguíneos y la sangre. El corazón bombea la sangre a través de dos circuitos del sistema vascular (circulación menor o pulmonar y circulación mayor o sistémica). Las arterias parten del corazón y transportan por todo el cuerpo la sangre rica en oxígeno (*rojo*). Las venas transportan hacia el corazón la sangre desoxigenada (*azul*), cuyo oxígeno ha sido ya convertido en dióxido de carbono por los tejidos. Los capilares, de calibre muy fino, facilitan el intercambio entre la sangre y los tejidos. De etiología y localización diversas, los trastornos cardiovasculares se clasifican en cuatro tipos: enfermedades isquémicas del corazón, cerebrovasculares, vasculares periféricas y otras.

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Se deben a las alteraciones de la circulación cerebral. Se clasifican en isquémicas o hemorrágicas. En las isquémicas se produce una disminución del flujo sanguíneo que llega a alguna región del cerebro, lo que produce necrosis tisular por daño neuronal irreversible (infarto cerebral). En las hemorrágicas, existe una extravasación de sangre por rotura de algún vaso.

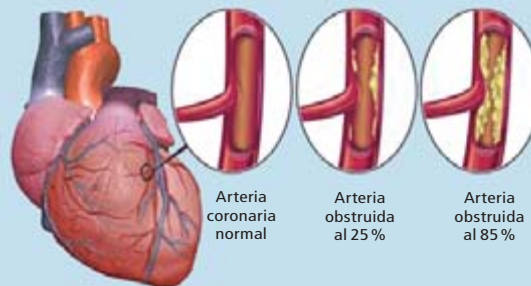
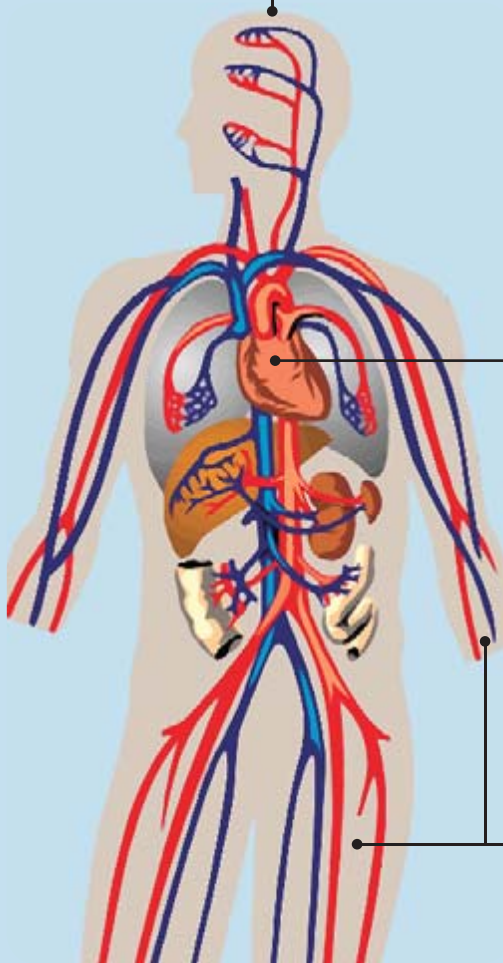


ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUEMICA

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR HEMORRAGICA

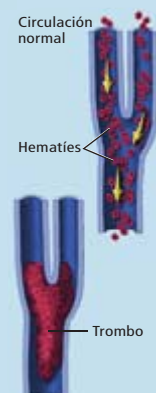
ENFERMEDADES ISQUEMICAS DEL CORAZON

Se deben a un estrechamiento progresivo de la luz de las arterias coronarias, causado por la formación de la placa de ateroma. Ese engrosamiento de la pared arterial consta de una zona central, o núcleo, que contiene colesterol, lípidos, células inflamatorias y productos de desecho, y una cápsula formada por tejido fibroso y células musculares. Hay placas frágiles que se rompen fácilmente y otras más resistentes. La obstrucción total de la arteria provoca la interrupción de la circulación de la sangre o isquemia; si este estado se prolonga, se destruye el tejido cardíaco, que da lugar a la zona de necrosis o infarto.



ENFERMEDADES VASCULARES PERIFERICAS

Trastornos de la circulación en los vasos (arterias o venas) que irrigan las piernas y los brazos. Enlentecen el flujo sanguíneo y provocan estrechamiento de los vasos, hinchazón y dolor. Puede causar isquemia. Cuando afecta a las venas se forman coágulos de sangre, o trombos, que provocan oclusión y dan lugar a trombosis venosa. Si ese trombo se desprende, puede transportarse a los vasos de los pulmones y causar defunción por embolia pulmonar.



esfuerzos no deben centrarse sólo en la mejora de los tratamientos, sino también en la prevención. A pesar de la publicación de miles de estudios sobre las causas o factores de riesgo de esas enfermedades, la mayoría de las investigaciones no se han realizado de forma integrada, a partir del análisis conjunto de los factores de riesgo genéticos y ambientales. Las enfermedades cardiovasculares suelen ser complejas: en ellas interaccionan la susceptibilidad genética del individuo con los factores ambientales a los que se halla expuesto a lo largo de la vida, sobre todo, el tabaquismo, el sedentarismo y la dieta.

Fenotipos intermedios y finales

El estudio de la variabilidad genética ha experimentado una gran evolución en los últimos decenios, gracias a un conocimiento más profundo del genoma humano y al avance de la biotecnología. Los estudios sobre epidemiología cardiovascular que iniciamos en nuestro laboratorio hace más de quince años se encuentran ya en la fase de análisis de la interrelación entre susceptibilidad genética individual y los factores ambientales, sobre todo la alimentación.

En nutrigenómica se utilizan dos términos que conviene aclarar: “fenotipos intermedios” y “fenotipos finales” de enfermedad. Los fenotipos finales corresponden al propio evento cardiovascular (isquémico, cardiovascular, etcétera). Los fenotipos intermedios definen el valor de indicadores, marcadores o factores relacionados con la enfermedad cardiovascular que se manifiestan antes que el propio evento cardiovascular; nos aportan información para la prevención.

Los fenotipos intermedios de mayor importancia para los trastornos cardiovasculares son las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), glucosa, insulina, homocisteína, marcadores de inflamación, marcadores de estrés oxidativo, marcadores de coagulación y marcadores de disfunción endotelial. También constituyen fenotipos intermedios las medidas antropométricas de peso, talla, perímetro de la cintura, porcentaje de masa grasa, presión arterial sistólica y diastólica, y espesor arterial.

Para todos esos fenotipos intermedios se han fijado valores de punto de corte que permiten determinar si el paciente se encuentra en una situación de normalidad o fuera de ella. Así por ejemplo, se considerará que un individuo sufre hipercolesterolemia si supera los 200 miligramos de colesterol por decilitro de plasma (mg/dL). Una persona será hiper-

tenso si su presión arterial sistólica o diastólica es superior a 140 mm Hg o 90 mm Hg, respectivamente. Para los marcadores de inflamación y los marcadores de estrés oxidativo, los puntos de corte todavía no se han definido con precisión.

Los fenotipos intermedios cardiovasculares varían en función de la dieta. La concentración sérica de colesterol, por ejemplo, aumenta con el consumo de grasas saturadas (mantequilla, carnes, embutidos, quesos, etcétera). De ahí que la dieta mediterránea (rica en frutas, verduras, cereales, legumbres y aceite de oliva virgen) resulte tan beneficiosa en la prevención de la arteriosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

La hipótesis dieta-lípidos-corazón, avanzada por A. Keys, de la Universidad de Minnesota en Mineapolis, ha prevalecido durante largo tiempo en la investigación cardiovascular; sobre ella se han fundado numerosas recomendaciones nutricionales. Sin embargo, hoy se admite que la relación entre la dieta y las enfermedades cardiovasculares entraña mayor complejidad: no se limita a las grasas y al colesterol, sino que se extiende a todos los componentes alimenticios. Y depende en grado sumo de la susceptibilidad genética individual.

A modo de botón de muestra: hasta ahora se recomendaba que el consumo de grasas poliinsaturadas no superara el 10 por ciento de la energía diaria. Sin embargo, los estudios nutrigenómicos recientes indican que la cantidad recomendada diverge de una persona a otra en función de las variantes génicas relacionadas con el metabolismo de dichas grasas.

Antes de exponer los resultados de estudios nutrigenómicos que ilustran esas particularidades, conviene realizar una mirada retrospectiva a la evolución de la mortalidad por distintas enfermedades, la situación nutricional en cada época y las repercusiones que ello haya podido tener para la selección y prevalencia de determinadas variantes genéticas.

Transición nutricional

La alimentación se encuentra íntimamente ligada a la prevalencia de los trastornos cardiovasculares, bien sea por defecto o por exceso de nutrientes. A lo largo de la historia, se han producido importantes cambios en la incidencia y mortalidad por dichas enfermedades, lo que ha llevado a acuñar las expresiones “transición epidemiológica” y “transición nutricional”. El concepto de transición epidemiológica fue propuesto en 1971 por Adbel R. Omran, un epidemiólogo egipcio formado en la Universidad de Columbia. Omran observó que, en varios países europeos, a principios del siglo XIX descendió la mortalidad

INDICADORES PARA LA PREVENCIÓN

Para la prevención de los trastornos cardiovasculares resultan de gran utilidad los fenotipos intermedios. Corresponden a los valores que toman los indicadores, marcadores o factores relacionados con la enfermedad cardiovascular:

PARAMETROS SANGUÍNEOS

- Colesterol total
- Colesterol-LDL
- Colesterol-HDL
- Triglicéridos
- Homocisteína
- Marcadores de inflamación
- Otros marcadores de aterosclerosis

MEDIDAS ANTROPOMORFICAS

- Presión arterial sistólica y diastólica
- Espesor de las arterias
- Peso
- Talla
- Grasa corporal

COMPONENTES PRINCIPALES DE LOS ALIMENTOS

ACIDOS GRASOS

saturados

(sin dobles enlaces)

monoinsaturados

(un doble enlace)

poliinsaturados

(varios dobles enlaces)

—omega-3

—omega-6

CARBOHIDRATOS

FIBRA

PROTEINAS

VITAMINAS

ACIDO FOLICO

MINERALES

POLIFENOLOS

FITOSTEROLES

COLESTEROL

FITOESTROGENOS

BASES XANTICAS

cafeína

teobromina

CAROTENOIDES

TERPENOS

FLAVONOIDES

CAPSAICINOIDES



COMPONENTES QUE REGULAN LA EXPRESION GENICA

Numerosos componentes de los alimentos participan en la regulación génica.

Los ácidos grasos poliinsaturados regulan la expresión de numerosos factores de transcripción entre los que se encuentran los genes de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas.

por enfermedades infecciosas, al tiempo que aumentaba la mortalidad por enfermedades no infecciosas (sobre todo, trastornos cardiovasculares y cáncer).

El momento en el que ocurre la transición epidemiológica varía de un país a otro, pues depende del nivel de desarrollo. Se estima que ya en 1920 las enfermedades crónicas constituyeron la causa principal de defunción en EE.UU.; un poco más tarde, en países del norte de Europa. En la Europa meridional hubo que esperar dos o tres decenios para observar la transición. En España llegó en 1945. En países menos desarrollados, en fechas más recientes.

Dada la influencia de la alimentación en ese cambio de escenario epidemiológico, hablamos también de “transición-nutricional”. Nos referimos así a los cambios que tienen lugar cuando el aumento del poder adquisitivo de una población permite sustituir la dieta tradicional por otra más opulenta, de alto contenido calórico. En una primera etapa de esa transición (el paso de la escasez de alimentos y deficiencias nutricionales a una alimentación completa y variada), se producen cambios favorables en el nivel de salud, que contribuyen a una disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas.

Pero si la transición prosigue, nos espera un desequilibrio nocivo (se ingieren dietas excesivamente calóricas con un alto contenido en grasas saturadas y alimentos muy procesados), que contribuye al aumento de las enfermedades cardiovasculares.

Desde el punto de vista adaptativo, los cambios extremos en la dieta favorecen la selección de individuos con variantes génicas que facilitan la supervivencia en las condiciones nutricionales existentes en cada momento. Recordemos que el organismo humano (codificado en sus genes) es el resultado de millones de años de evolución biológica. La etapa preagrícola resultó fundamental para la configuración de nuestro genoma actual, que es el que mejor se adaptó a las modificaciones del medio a las que se enfrentaron nuestros antepasados.

La evolución de los seres vivos ha venido marcada por la selección natural a través del éxito reproductor y la mutación. Los alelos (cada uno de los genes del par que ocupa la misma posición en los cromosomas homólogos) que se retienen en el acervo génico son los que favorecen la supervivencia, el desarrollo y la maduración del individuo hasta la edad reproductora. Así, los humanos poseen una dotación genética que se traduce en una gran eficiencia en la acumulación de grasa durante los períodos de bonanza alimentaria, es decir, una notable facilidad para engordar. Ello

favoreció la supervivencia en las condiciones que marcaron la evolución de nuestra especie: escasez crónica de alimentos y un enorme esfuerzo físico invertido en conseguirlos.

El desarrollo de la agricultura transformó los patrones alimentarios de nuestros antepasados. La presión selectiva se relajó. Ello dio cabida a una mayor diversidad de alelos con distinta velocidad de cambio según las condiciones de cada región; de ahí que en la actualidad exista una notable diversidad de prevalencias de las variantes génicas en las distintas poblaciones.

Inspirado en esos antecedentes, James Neel, de la Universidad de Minnesota en Minneapolis, acuñó en 1962 la expresión “genotipo ahorrador” para designar la causa en cuya virtud ciertos grupos étnicos (los nativos de las islas de Polinesia y los indios americanos, por ejemplo) presentaban un índice elevado de obesidad y diabetes en la época actual.

Según la hipótesis de Neel, esas poblaciones se habían dedicado tradicionalmente a la caza y a la pesca; obtenían los alimentos de manera azarosa, como en épocas primitivas. En tales condiciones, se da una elevada mortalidad perinatal e infantil, que selecciona a los individuos que poseen las variantes génicas más ahorradoras de energía y que sobreviven con el aporte mínimo de nutrientes. Pero en condiciones de abundancia de comida (merced a los cambios en la disponibilidad de alimentos), los genotipos ahorradores dejan de hallarse en armonía con el entorno. Se tornan nocivos: se convierten en promotores de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Ello explicaría por qué la misma cantidad de alimentos consumidos puede resultar letal para algunos individuos (con genotipo ahorrador) y no suponer ningún problema para otros (con un genotipo distinto).

Además de genotipo ahorrador, se utiliza la expresión “fenotipo ahorrador”, propuesta en 1992 por C. N. Hales y D. J. Barker, del departamento de bioquímica clínica del Hospital de Addenbrooke en Cambridge. En opinión de esos investigadores, la nutrición fetal y en edad temprana resulta determinante para el riesgo de sufrir diabetes y enfermedades cardiovasculares en edades más avanzadas.

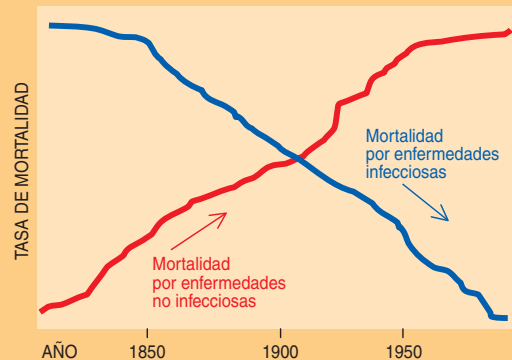
Si un feto crece en condiciones de malnutrición, adoptará varias estrategias en el desarrollo de sus órganos y acometerá cambios metabólicos que maximicen las oportunidades de supervivencia posnatal en condiciones de escasez de alimentos. Sin embargo, esas adaptaciones van en detrimento de la salud si a lo largo de la vida recibe una nutrición adecuada durante un período prolongado, pues incrementan el riesgo de obesidad, dia-

TRANSICION EPIDEMIOLOGICA Y NUTRICIONAL

TRANSICION EPIDEMIOLOGICA

El estudio de las principales causas de mortalidad a lo largo del tiempo en países distintos revela una transición epidemiológica. Se observa una primera etapa en la que la principal causa de mortalidad son las enfermedades infecciosas (*azul*). Sin embargo, esta mortalidad desciende a medida que aumenta el nivel económico y sanitario. Paralelamente, se produce un aumento de la mortalidad por enfermedades no infecciosas (*rojo*), entre las que destacan las cardiovasculares y el cáncer.

El momento y la velocidad a la que se produce la transición epidemiológica dependen de las características socioeconómicas de cada país, pudiendo diferir varios decenios. Se trata de un fenómeno ligado a los estilos de vida, sobre todo, a la alimentación.



PODER ADQUISITIVO



TRANSICION NUTRICIONAL

Cuando el aumento del poder adquisitivo de una población permite sustituir la dieta tradicional por otra más rica y variada, se produce una transición nutricional.

La primera etapa conlleva cambios saludables, que contribuyen a una disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas. Pero si la transición prosigue hacia una dieta opulenta y de alto contenido calórico, se produce un desequilibrio nocivo que contribuye al aumento de las enfermedades cardiovasculares.

betes, hipertensión e hipercolesterolemia. Ello explicaría, en parte, el aumento exponencial de la prevalencia de diabetes y enfermedades cardiovasculares que están experimentando varios países asiáticos, donde se ha pasado de la escasez a la abundancia de alimentos, sin solución de continuidad.

También apoyan la hipótesis del “fenotipo ahorrador” los resultados de un estudio llevado a cabo en el Centro Médico Académico de Amsterdam con individuos que se hallaban en el útero materno durante la “Hambruna del Invierno Holandés” ocurrida en el oeste de Holanda a finales de la Segunda Guerra Mundial (desde noviembre de 1944 hasta mayo de 1945). Llegados a la edad adulta, estas personas, hombres y mujeres, mostraban una intolerancia a la glucosa y un riesgo cardiovascular mayores que la población control con la que se compararon. Además, esa alteración metabólica era mayor en los individuos que habían estado expuestos a la hambruna durante el primer trimestre del embarazo.

Las hipótesis del genotipo ahorrador y el fenotipo ahorrador ilustran que una misma dieta no ejerce el mismo efecto sobre el fenotipo cardiovascular de personas distintas.

Importa, pues, conocer mejor las particularidades de cada individuo a la hora de realizar recomendaciones nutricionales para mejorar la prevención cardiovascular. Impulsada por esa necesidad, nació a finales del siglo pasado la nutrigenómica o genómica nutricional, cuyo avance ha ido de la mano del Proyecto Genoma Humano.

Variantes de un mismo gen

Culminado el Proyecto Genoma Humano en abril de 2003, se entró en la nueva era de la nutrición molecular, o nutrigenómica. El proyecto Genoma y las investigaciones paralelas han permitido secuenciar el ADN humano, localizar los genes en los cromosomas y estudiar la variabilidad o susceptibilidad genética individual a escala molecular.

Las variantes genéticas más estudiadas son los polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (de “single nucleotide polymorphism”). Se han descrito más de seis millones de SNP en el genoma. Suelen abordarse agrupados en bloques con elevado desequilibrio de ligamiento o haplotipos. (Existe equilibrio de ligamiento cuando se produce, en los gametos, una asociación aleatoria de genes distintos; si

la asociación no ocurre al azar, nos hallamos en situación de desequilibrio.)

Otras veces se analiza un solo SNP de todo el haplotipo, el SNP marcador (“tag” SNP), para abaratar costes. Existen distintas estrategias para la selección de esos marcadores; al desarrollo de las mismas ha contribuido el proyecto de colaboración internacional HapMap, iniciado en 2002 con el objetivo de construir mapas de haplotipos del genoma humano.

Se estima que, en promedio, una persona difiere de otra en su secuencia de ADN cada 1200 bases, siendo esta variación la responsable de las diferencias fenotípicas interindividuales.

En un estudio nutrigenómico, se eligen en primer lugar los genes cuya variación puede resultar crucial para la función de una proteína y, por consiguiente, para las rutas metabólicas en las que ésta participa. En la secuencia de los genes “candidatos”, se acotan las zonas donde un determinado cambio de base pueda alterar la acción proteínica; se analiza la presencia o no de dicha variación en el ADN de cada individuo. (El ADN se obtiene de una muestra de sangre o saliva. El análisis genético para detectar dichas variaciones es rápido y asequible.)

Sea por caso el gen de la 5-10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima que cataliza la reducción del 5,10 metileno tetrahidrofolato (THF) a 5-metilTHF (forma primaria de folato sérico, cosustrato para la remetilación de homocisteína a metionina). Si falla la enzima, se produce un incremento de homocisteína en la sangre, con el consiguiente aumento del riesgo de trombosis venosa o arterial.

El gen de la MTHFR, instalado en el cromosoma 1, consta de 11 exones. En el exón 4, en la posición 677, existe un SNP que involucra un cambio de C por T (677C>T). Ese cambio en el ADN se traduce en un cambio de alanina por valina en el aminoácido 222 de la proteína correspondiente. La alteración produce una versión termolábil de la enzima, que presenta menor actividad; con

ello se incrementa la concentración sérica de homocisteína (aminoácido con propiedades aterogénicas y protrombóticas) y, por tanto, el riesgo cardiovascular.

Cada persona posee dos copias del mismo gen (alelos): una procede del padre y la otra de la madre. Pueden ser iguales o distintas. La combinación de alelos para una posición determinada del genoma se denomina genotipo. En el caso de la variación 677C>T en el gen de la MTHFR, los genotipos que podemos encontrar en la población son: CC, CT y TT. En el primero, ambos alelos (materno y paterno) poseen la base C en la posición 677; es, por tanto, un genotipo homocigoto (las dos copias iguales) normal. El genotipo CT es heterocigoto (dos copias distintas), pues uno de los alelos es normal (C) y el otro ha sufrido una mutación (T). Por último, el genotipo TT corresponde a la situación de un homocigoto con los dos alelos mutados.

La variación 677C>T en el gen de la MTHFR es bastante frecuente en la población. Su prevalencia cambia con la zona geográfica. En un estudio realizado sobre una muestra de población general mediterránea española, encontramos que la prevalencia de individuos CC, CT y TT fue del 32, 52 y 16 por ciento, respectivamente. Esa frecuencia tan elevada del alelo T coincide con otros estudios realizados en poblaciones del sur de Europa y contrasta con la menor frecuencia del alelo en el norte de Europa.

Efecto cardioprotector del ácido fólico

Para esa variación se ha descrito una interacción gen-ambiente con la ingesta de ácido fólico, vitamina del complejo B que se encuentra en verduras de hoja verde, frutas, legumbres y cereales integrales. En personas con una dieta pobre en ácido fólico se detecta una mayor concentración sérica de homocisteína en los homocigotos TT, en comparación con los demás genotipos. Ello les confiere un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en una dieta rica en ácido fólico se compensa el defecto en el ADN: los individuos TT presentan una concentración sérica de homocisteína normal.

En el estudio Framingham, nuestro grupo comprobó esa interacción a través de la concentración de folatos en plasma. Encontramos mayores concentraciones de homocisteína asociada al genotipo TT en las personas con baja concentración de folatos (menor que 12,5 nanomoles por litro); esa diferencia desaparecía cuando la concentración plasmática de folatos era superior. Tal interacción gen-dieta explicaría la mayor prevalencia del genotipo TT en

2. LAS RECOMENDACIONES NUTRICIONALES deben ajustarse a cada individuo en función del perfil génico. A Manuel los embutidos le disparan el nivel de colesterol; a su sobrina Rocío, no. La pequeña Isabel no tolera el gluten; su bisabuelo Víctor, en cambio, come pan sin problemas. A cada uno de los miembros de esta familia le conviene una dieta distinta.



¿DETERMINADOS POR NUESTRO GENOMA?



En el cromosoma 1 se aloja el gen de la 5-10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima crucial para el metabolismo de la homocisteína. Si falla esa enzima, se produce un incremento de la concentración sérica de homocisteína que aumenta el riesgo de trombosis venosa o arterial. En el exón 4, en la posición 677, se produce en ocasiones un cambio de C por T (677C>T). Esa alteración determina una versión termolábil de la enzima, que presenta menor actividad con el aumento consiguiente de la concentración sérica de homocisteína y, por tanto, del riesgo cardiovascular.

Los individuos con el genotipo TT para la variación 677C>T (ambos alelos mutados), ¿sufrirán irreversiblemente trastornos cardiovasculares? La respuesta depende de si nos hallamos en una situación de determinismo genético (A) o de interacción entre genes y factores ambientales (B).

(A) DETERMINISMO GENETICO

En un escenario determinista, en el que no existe interacción entre el genoma y los factores ambientales, las personas con el genotipo TT para la variación 677C>T desarrollarán irreversiblemente algún trastorno cardiovascular debido al aumento de la concentración sérica de homocisteína.

GENOTIPO TT

Variación 677C>T
Ambos alelos mutados

FENOTIPO ENFERMO

(B) INTERACCION GEN-AMBIENTE

Cuando se producen interacciones gen-ambiente, la posesión de una mutación no implica necesariamente el desarrollo de una enfermedad.

En el caso de la variación 677C>T, existe una relación entre el fenotipo resultante y la ingesta de ácido fólico, vitamina del complejo B que se encuentra en verduras de hoja verde, frutas, legumbres y cereales integrales.

En una dieta rica en ácido fólico se compensa el defecto génico, de forma que el individuo TT presenta niveles normales de homocisteína.

DIETA RICA EN ACIDO FOLICO



FENOTIPO SANO

GENOTIPO TT

Variación 677C>T
Ambos alelos mutados

DIETA POBRE EN ACIDO FOLICO



FENOTIPO ENFERMO

los países del sur de Europa en comparación con los del norte.

En la Europa meridional, la dieta mediterránea aporta cantidades elevadas de ácido fólico. A ello se debería que las personas con el genotipo nocivo TT no experimenten un aumento en la concentración sérica de homocisteína y eviten así un incremento del riesgo cardiovascular. Por el contrario, en la Europa septentrional, donde la dieta es menos rica en vegetales y, por tanto, aporta poca cantidad de ácido fólico, las personas con el genotipo TT sí experimentan un aumento de homocisteína en sangre, con el consiguiente incremento de riesgo cardiovascular. Con el tiempo, la selección natural se encarga de reducir la prevalencia del genotipo TT en esa región. De acuerdo con tales investigaciones, habría que recomendar un mayor consumo diario de alimentos ricos en ácido fólico, sobre todo a las personas con el genotipo TT para el SNP 677C>T en el gen de la MTHFR.

Además de estudiar la respuesta fenotípica a la dieta en función del genotipo, la nutrigénómica se propone averiguar el modo en que los nutrientes regulan la expresión de los genes, la repercusión de los polimorfismos en la expresión y regulación génicas y la interrelación entre los cambios operados y los procesos proteómicos y metabólicos.

Genes, dieta y enfermedades cardiovasculares

Salvo la hipercolesterolemia familiar, la mayoría de las enfermedades cardiovasculares tienen una base multigénica. La hipercolesterolemia familiar es un trastorno monogénico causado por mutaciones en el gen que codifica el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL); esa alteración provoca un aumento de la concentración sérica de colesterol total (se sitúa por encima de los 250 mg/dL), que resulta en un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular prematura y muerte súbita antes

EL COLESTEROL: FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La concentración plasmática de colesterol constituye uno de los principales fenotipos intermedios de la enfermedad cardiovascular. La investigación sobre esa sustancia se inicia con Louis René Lecanu (1800–1871), de la Universidad de París; tras observar en 1829 que el colesterol se encontraba en la yema del huevo de gallina, describió en 1838 su presencia también en la sangre humana. Aunque en 1847 J. Vogel hablaba, en *La anatomía patológica del cuerpo humano*, sobre el colesterol en las placas de ateroma, hubo que esperar hasta 1913 para que Anitschkow y Chalotow, del Instituto Militar de Medicina en San Petersburgo, descubrieran, en conejos, la relación entre una dieta alta en colesterol y grasas, y el desarrollo de placas grasosas en las arterias del corazón, similares a las observadas por Vogel y otros en los cadáveres humanos.

Las investigaciones prosiguieron en esa línea a lo largo de la primera mitad del siglo xx, hasta mediados de los cincuenta no se consideró relevante la relación entre hipercolesterolemia, dieta grasa y enfermedades cardiovasculares. El giro vino impulsado por los cambios en las causas de mortalidad y también por trabajos como los de J. W. Gofman y su equipo, de la Universidad de California en Berkeley, quienes en 1950 informaron sobre métodos de separación de lipoproteínas plasmáticas, relación entre la dieta y dichas lipoproteínas, así como su posible asociación con la enfermedad cardiovascular.

Coetáneas con estos avances fueron las contribuciones del "estudio Framingham". En ese estudio de cohorte, iniciado en 1948 en la loca-

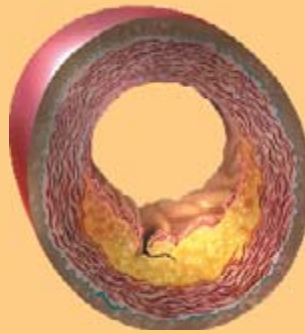
lidad de Framingham, Massachusetts, se acuñó el concepto de "factor de riesgo cardiovascular": se demostró que la concentración elevada de colesterol plasmático iba asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Cabe mencionar también las investigaciones de A. Keys y Francisco Grande Covián, de la Universidad de Minnesota en Mineapolis.

En 1965 publicaron una ecuación que predecía los cambios que experimenta el colesterol de la sangre en función de la dieta: el consumo de grasas saturadas (presentes en la mantequilla, carnes, embutidos, quesos, etcétera) aumentaba el colesterol, mientras que las grasas poliinsaturadas (aceite de soja, aceite de maíz, pescados, frutos secos, etcétera) lo disminuían en una proporción dos veces inferior a la que lo aumentarían las grasas saturadas.

A. Keys inició también el estudio de los "siete países", donde puso de manifiesto los beneficios de la dieta mediterránea (rica en frutas, verduras, cereales, legumbres y aceite de oliva virgen) en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Esos resultados respaldaban su hipótesis de que la

dieta constituye uno de los factores de mayor importancia para la concentración sérica de colesterol; asimismo, demostraban que la elevación del colesterol mediante dietas ricas en grasas saturadas se asociaba con la arteriosclerosis y la enfermedad cardiovascular.

Apoyado en ese trabajo, Keys avanzó la hipótesis dieta-lípidos-corazón que ha prevalecido hasta la actualidad en la investigación cardiovascular y sobre la que se han fundado numerosas recomendaciones nutricionales.



Placa de colesterol en una arteria

de los 60 años. Afecta a una de cada 400 o 500 personas en la población. Se requiere un tratamiento dietético, farmacológico, o ambos, para reducir la mortalidad.

La investigación avanza en el conocimiento de los genes y las variantes génicas que determinan los principales fenotipos intermedios cardiovasculares: concentración de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, presión arterial, concentración de marcadores de inflamación crónica, porcentaje de grasa corporal, etcétera. Se han descrito más de 4000 genes vinculados con los trastornos cardiovasculares; una relación directa, sin embargo, sólo se ha evidenciado en 400, a través de estudios poblacionales. La cifra es menor todavía si consideramos los genes para los que se ha descrito una interacción con algún componente de la dieta.

En nuestro laboratorio hemos identificado varias interacciones gen-dieta que afectan a los principales genes del metabolismo lipídico. Uno de los genes relacionados con las concentraciones de colesterol total y colesterol-LDL es el gen *APOE*; se aloja en el cromosoma 19. Se trata de un gen polimórfico, que presenta tres alelos comunes en la población general: ϵ 2, ϵ 3 y ϵ 4; la frecuencia de los mismos varía ampliamente según la zona geográfica. En general, el alelo ϵ 3 es el que presenta una mayor prevalencia.

Los portadores del alelo ϵ 4 muestran concentraciones séricas mayores de colesterol-LDL que un homocigoto ϵ 3, aunque consuman la misma dieta. Los portadores de ϵ 2, en cambio, aun siguiendo la misma dieta que los otros dos grupos, serían los que presentarían las concentraciones de c-LDL menores. El alelo ϵ 4 se ha propuesto como un *genotipo ahorrador*, puesto que es el que presenta mayores concentraciones de colesterol. Asimismo, se sabe que en las poblaciones primitivas el alelo ϵ 4 era el más prevalente; en la actualidad, la frecuencia de ese alelo es todavía muy elevada en numerosos países africanos y poblaciones indígenas.

Otra de las interacciones gen-dieta que hemos descubierto en nuestro laboratorio se produce entre el gen de la lipasa hepática (LIPC) y las grasas de la dieta. La lipasa hepática corresponde a una enzima lipolítica clave del metabolismo del colesterol-HDL. En su región promotora se han descrito distintos SNP en elevado desequilibrio de ligamiento, que forman haplotipo. De todos ellos, el $-514C>T$ ha resultado ser un SNP marcador. En la población blanca, la prevalencia de los genotipos CC, CT y TT ronda el 64, 33 y 3 por ciento, respectivamente. La interacción entre ese polimorfismo y el consumo de grasa total determina la concentración sérica de colesterol-HDL. El efecto de la grasa de

Los autores

Dolores Corella se doctoró por la Universidad de Valencia, donde es profesora y directora de la Unidad de Investigación en Epidemiología Genética y Molecular. Ambos colaboran desde hace más de diez años en la investigación nutricional aplicada a las enfermedades cardiovasculares, sobre todo en la población mediterránea española. **José M. Ordovás** dirige el Laboratorio de Genómica y Nutrición en el Centro de Investigación en Nutrición Humana Jean Mayer-USDA, en Boston. Es catedrático de nutrición y genética en la Universidad Tufts de Boston. Obtuvo el doctorado por la Universidad de Zaragoza en 1982. Centra su investigación en los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares.

la dieta sobre la concentración de colesterol-HDL no es igual para todos los individuos, sino que varía en función del genotipo para el polimorfismo en cuestión. Un aumento en el consumo de grasas produciría un incremento notable de la concentración de colesterol-HDL en las personas con el genotipo CC, un ligero aumento en los individuos CT y una disminución en las personas TT, siendo éstos los que experimentarían los efectos más nocivos de una dieta rica en grasas.

Se han hallado interacciones gen-dieta también entre el gen de la apolipoproteína A-V (APOA5) y las grasas poliinsaturadas; asimismo, entre un SNP del gen de la perilipina (PLIN) y la proporción de grasas saturadas a carbohidratos en la dieta de mujeres asiáticas de Singapur, una interacción que determina la resistencia a la insulina.

Salud pública

Cuando las enfermedades cardiovasculares comenzaron a ser una causa de defunción importante, las autoridades sanitarias de los países más desarrollados, afectados por los elevados costes de las mismas, decidieron llevar a cabo una serie de campañas informativas con un propósito: modificar el consumo excesivo de alimentos y reducir así la prevalencia de dichos trastornos. A ese planteamiento le preceden las recomendaciones establecidas unos decenios antes en situaciones de enfermedades carenciales: las recomendaciones de la Sociedad de Naciones, en 1938, y la primera edición de las “ingestas recomendadas de nutrientes” o RDA (de “Recommended Dietary Allowances”) de EE.UU., en 1943.

En 1957, Irvine H. Page, presidente de la Asociación Norteamericana del Corazón, publicó las primeras recomendaciones nutricionales para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Se centran en la reducción del consumo de grasa total y, sobre todo, de grasa saturada de origen animal. Los primeros estudios que relacionaban la alimentación con la enfermedad cardiovascular estaban basados en la contribución nociva de dichas grasas.

Conforme se ha ido avanzando en el conocimiento de la importancia de otros componentes de la dieta (sal, fibras, antioxidantes naturales, antiagregantes plaquetarios, ácidos grasos *trans*, grasas poliinsaturadas, etcétera), se han ido ampliando esas recomendaciones.

Sin embargo, con la proliferación de guías y recomendaciones dietéticas de distintos organismos y sociedades, se ha agrandado también el grado de confusión de los consumidores. No faltan informaciones contradictorias. Así, la OMS recomienda reducir el consumo de grasa total por debajo del 30 por ciento de la

ingesta calórica global a las poblaciones mediterráneas, en las que el consumo de grasa diario se sitúa entre el 35 y 40 por ciento y procede, sobre todo, del aceite de oliva. Sin embargo, se ha demostrado que el aceite de oliva virgen ejerce un efecto cardioprotector. Por tanto, la recomendación dietética de la OMS no resultará siempre adecuada.

El estudio de la variabilidad genómica arrojará luz sobre los mecanismos moleculares que determinan la respuesta fenotípica a una misma dieta. Basados en ese conocimiento, podría generarse una poderosa herramienta preventiva, vale decir, una serie de marcadores genéticos que permitirían prever el éxito o fracaso de una intervención dietética según las características genéticas del individuo. No existe, pues, la “dieta ideal”; ésta varía según las características de la persona y del resultado que se pretenda alcanzar.

Nutrigenómica preventiva

Entre las aplicaciones futuras de la nutrigenómica en salud pública cabe distinguir la prevención primaria y la prevención secundaria. La prevención primaria abarca el conjunto de medidas sanitarias que se llevan a cabo antes de que se manifieste una enfermedad. La prevención secundaria comprende las actividades dirigidas a la restauración de la salud una vez que ha aparecido la enfermedad, así como a la prevención de la reincidencia o mortalidad.

La nutrigenómica podría aplicarse a la prevención precoz, durante el período fetal, mediante la personalización de la dieta de la madre. Pero las aplicaciones más inmediatas pertenecen al dominio de la prevención secundaria y subsiguientes. Los cribados genéticos masivos podrían sustituirse por un método más viable: el análisis genómico de los individuos o de las familias en las que ya se haya detectado un fenotipo, intermedio o final, alejado de la normalidad. La información nutrigenómica se aplicaría a la elaboración de la dieta más adecuada para el perfil genómico del individuo.

Se ha demostrado que la adherencia a la dieta recomendada es mayor cuanto más personalizado es el consejo. No puede olvidarse, por tanto, la integración de las preferencias de consumo en la personalización de la dieta. Además, importa aumentar el nivel de formación en nutrigenómica del personal sanitario, así como de la población general, para que ésta tenga un mayor conocimiento de su susceptibilidad genética y sus requerimientos dietéticos. Por otra parte, la industria alimentaria debe contribuir al desarrollo de nuevos alimentos adaptados al perfil nutrigenómico de determinados grupos de población y facilitar así el cumplimiento dietético.

Bibliografía complementaria

NUTRITIONAL GENOMICS.

J. M. Ordovás y D. Corella en *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, vol. 5, págs. 71-118; 2004.

PERILIPIN GENE VARIATION DETERMINES HIGHER SUSCEPTIBILITY TO INSULIN RESISTANCE IN ASIAN WOMEN WHEN CONSUMING A HIGH-SATURATED FAT, LOW-CARBOHYDRATE DIET. D. Corella, L. Qi, E. S. Tai, M. Deurenberg-Yap, C. E. Tan, S. K. Chew y J. M. Ordovás en *Diabetes Care*, vol. 29, págs. 1313-1339; 2006.

DIETARY INTAKE OF N-6 FATTY ACIDS MODULATES EFFECT OF APOLIPOPROTEIN A5 GENE ON PLASMA FASTING TRIGLYCERIDES, REMNANT LIPOPROTEIN CONCENTRATIONS, AND LIPOPROTEIN PARTICLE SIZE: THE FRAMINGHAM HEART STUDY. C. Q. Lai, D. Corella, S. Demissie, L. A. Cupples, X. Adiconis, Y. Zhu, L. D. Parnell, K. L. Tucker y J. M. Ordovás en *Circulation*, vol. 113, págs. 2062-2070; 2006.