



NUTRIGENÓMICA Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

RAFAEL CARMENA* y JOSÉ MARÍA ORDOVÁS**

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

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

Introducción

La nutrigenética y la nutrigenómica son prometedores campos multidisciplinarios enfocados al estudio de las interacciones entre factores nutricionales, factores genéticos y sus consecuencias sobre la salud. Como quedó dicho en un capítulo precedente, la *nutrigenómica* estudia cómo influyen los nutrientes sobre el genoma y, por tanto, sobre los posibles cam-

bios en las vías metabólicas y la homeostasis energética. Al mismo tiempo, estudia también la posible contribución del genoma de cada individuo a la aparición de enfermedades relacionadas con la dieta. En otras palabras, es el estudio de las interacciones funcionales de los alimentos con el genoma a todos los niveles: molecular, celular y sistémico (genoma, proteoma, metaboloma) con el fin de utilizar la dieta para prevenir y tratar enfermedades.

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.

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).



En este capítulo nos ocuparemos de los aspectos de la nutrigenómica relacionados con los factores de riesgo cardiovascular, tomando como paradigma los valores de los lípidos plasmáticos y su respuesta a la dieta. Hay ya numerosos estudios, epidemiológicos y de intervención, que demuestran la existencia de interacciones entre factores dietéticos, polimorfismos genéticos y marcadores bioquímicos de enfermedad cardiovascular (ECV). Pronto será posible identificar a los individuos capaces de responder a una modificación dietética de forma más favorable que a otra. Por ejemplo, ya se sabe que los individuos portadores del alelo apoE4 son los que más se benefician cuando reciben una dieta baja en grasa y colesterol, como tendremos oportunidad de mostrar a lo largo de esta revisión.

Los avances de nuestros conocimientos acerca de las variantes genéticas que influyen sobre la respuesta a la dieta y sobre la forma en cómo determinados nutrientes influyen sobre nuestro genoma permitirán que las recomendaciones dietéticas personalizadas alcancen en el futuro una eficacia muy superior a la actual. Como consecuencia, podremos reducir el riesgo cardiovascular de forma más eficaz que con las actuales recomendaciones universales.

El envejecimiento de la población y sus consecuencias sociales y sanitarias

El mundo “se está haciendo mayor”. Alrededor del 19% de las poblaciones de los paí-

ses desarrollados están por encima de los 60 años de edad, mientras que hace 50 años el valor correspondiente era de sólo un 8%. Las predicciones actuales estiman que hacia el año 2050 la población que sobrepase los 60 años representará más del doble de la actual¹. Se considera que el declive fisiológico es la forma normal de hacerse viejo. Para explicar este concepto arraigado, la Organización Mundial de la Salud² ha establecido puntuaciones basadas en el indicador de esperanza de vida ajustado a la incapacidad, que sustrae los años de salud deteriorada de la esperanza de vida global para dar como resultado los años equivalentes de vida saludable. De acuerdo a este indicador, los ciudadanos de los EEUU pasan prácticamente la mayor parte de su vida enfermos o incapacitados y mueren antes que poblaciones de países con un grado de desarrollo similar; de ahí que la fiscalidad para obtener recursos sanitarios sea tan gravosa³. Sin embargo, la creciente fragilidad que ha venido a llamarse senectud puede no ser el destino obligado de las personas envejecidas⁴.

La completa eliminación del declive asociado al envejecimiento podría ser una absoluta utopía; sin embargo, existe un optimismo general respecto a que pueden darse avances significativos para reducir la distancia entre el envejecimiento “normal” y el envejecimiento ideal. No hay duda de que la mejor estrategia para alcanzar el camino del “envejecimiento saludable” comienza con la prevención de la enfermedad. Para ello, hay que emprender acciones tempranas ya en los primeros momentos de la vida y ofrecer prue-



bas científicas sólidas que apoyen las recomendaciones y acciones elegidas.

La principal causa de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos y en la mayoría de los países desarrollados son las enfermedades cardiovasculares (ECV). La incidencia de ECV ha experimentado una enorme evolución en los últimos 100 años. A comienzos del siglo XX, la ECV era descrita como “una rara enfermedad en los hospitales: el promedio era de un caso al mes, incluso en los grandes hospitales metropolitanos”⁵. Hoy en día, según la Organización Mundial de la Salud⁶, las ECV son la causa de $>12 \times 10^6$ muertes anuales en todo el mundo. La súbita emergencia de las ECV como preocupación sanitaria principal durante los años 40 promovió la investigación que había de conducir a la comprensión de los factores que determinan estas enfermedades. Así, se pusieron en marcha proyectos como el Framingham Heart Study para identificar los “factores de riesgo”⁷ de las ECV. El objetivo, durante los primeros años, fue el de la identificación de los factores de riesgo bioquímicos, ambientales y del comportamiento. Durante las últimas décadas han ido estableciéndose de manera clara diferentes factores de riesgo de ECV, y se utilizan habitualmente para la detección y el tratamiento de los sujetos en riesgo. En cualquier caso, la ECV es una enfermedad compleja y la batalla contra ella está lejos de haberse completado. Esta complejidad se hace evidente a partir del hecho de que tras muchos años de investigación intensa y de acumulación de conocimiento sobre los factores de riesgo, sólo se conocen parcialmente los mecanismos

moleculares que conducen a la aterosclerosis y a la ECV.

Las ECV son el paradigma de procesos multifactoriales que incluyen múltiples factores genéticos y también factores de riesgo potencialmente modificables, como la dieta y otros. Las recomendaciones actuales están destinadas a reducir los factores de riesgo modificables, y se ha puesto muy de relieve el control de las concentraciones elevadas de colesterol plasmático. Sin embargo, esta variable es sólo una dentro de una constelación de factores de riesgo asociados a la ECV. El grupo más común de estos riesgos se conoce como síndrome metabólico, descrito en detalle en el siguiente capítulo, y caracterizado por la concurrencia de obesidad, dislipemia, hiperglucemia e hipertensión. El gran aumento del riesgo de ECV asociado a este síndrome ha dado lugar a una definición gráfica y autoexplicativa: “The Deadly Quartet”⁸. El impacto del síndrome metabólico sobre la calidad de vida y los costes sanitarios en los Estados Unidos es abrumador. Las estimaciones más recientes indican que el 24% de la población mayor de 20 años está afectada. Además, tras esta estadística global se esconde una información todavía más alarmante. En primer lugar, hay una considerable heterogeneidad entre los grupos étnicos, y son las poblaciones hispanas las que cargan con la peor parte del problema, probablemente como resultado de una combinación de interacciones genes-ambiente. Además, el impacto sobre los ancianos es todavía más aterrador, habida cuenta de que el 40% de las personas de más de 60 años están afectadas por este



síndrome. Para poder avanzar de manera sustantiva en la lucha contra este importante asesino, será necesario comprender los mecanismos moleculares responsables de las anormalidades metabólicas y cómo estos cuatro, aparentemente distintos, trastornos (obesidad, dislipemia, hiperglucemia e hipertensión) pueden emerger a partir de un proceso fisiopatológico común. En otras palabras, es necesario identificar al conductor de "The Deadly Quartet"⁹.

La expresión del síndrome metabólico, como la de la ECV, implica factores genéticos y ambientales. En orden a avanzar en la elucidación del componente genético, debemos progresar en nuestra comprensión de las bases genéticas de cada uno de sus componentes (equilibrio energético, homeostasis lipídica, resistencia a la insulina y presión arterial elevada). A continuación, revisaremos las bases genéticas de algunas de estas alteraciones metabólicas, y dejaremos para el siguiente capítulo una exposición detallada del síndrome metabólico y de su fisiopatología.

Lípidos plasmáticos y enfermedades cardiovasculares

Está claramente demostrado el vínculo entre el colesterol sérico y el desarrollo de la aterosclerosis. El National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III¹⁰ hizo públicas unas guías actualizadas para el tratamiento de las alteraciones lipídicas, ampliando en gran medida el número de sujetos adecuados para la terapia. De acuerdo a las

limitaciones actuales sobre las concentraciones de lípidos plasmáticos y lipoproteínas, el número de adultos estadounidenses que requieren cambios terapéuticos relacionados con el estilo de vida se estima que es de 65 millones. En las nuevas recomendaciones, se han introducido varios cambios importantes en lo tocante a la identificación y el manejo de los sujetos con riesgo de cardiopatía coronaria (CC).

Aunque el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III¹⁰ mantiene que el colesterol LDL debería ser el primer objetivo del tratamiento de reducción de lípidos, identifica al colesterol HDL (HDL-C) como un objetivo secundario en los pacientes con triglicéridos elevados. Los sujetos con dos o más factores de riesgo de CC deberían ser evaluados a partir de ahora, durante 10 años, en relación con los riesgos absolutos de CC basados en la Framingham Point Scale,¹¹ con objeto de identificar a los individuos que requieren un tratamiento más agresivo. Las guías establecen también una nueva categoría, el equivalente de riesgo de CC, que reconoce que determinados sujetos tienen el mismo riesgo elevado que los que ya han sido diagnosticados de CC. La diabetes se identifica ahora como un equivalente de riesgo de CC y se hace hincapié en la constelación ya descrita de factores de riesgo metabólico, conocida como síndrome metabólico. El National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III¹⁰ sigue teniendo como objetivo principal la modificación de la dieta como piedra angular de la prevención primaria, y concede mucha importancia a la reducción de la



dieta aterogénica rica en grasas saturadas, la obesidad y la vida sedentaria.

Sin embargo, las recomendaciones generales no tienen en cuenta el hecho bien conocido de que las personas muestran un amplio abanico de respuestas a cualquier intervención terapéutica y se desconoce cuántas de ellas pueden alcanzar las concentraciones plasmáticas de lípidos recomendadas mediante las estrategias que habitualmente se preconizan. La razón principal de esta incertidumbre es que, aunque hay algoritmos que permiten predecir la respuesta del colesterol plasmático a los cambios en la grasa y el colesterol de la dieta en grupos de individuos, no es posible, por el momento, predecir la respuesta de cada persona individual.

Hay que destacar que las relaciones entre las modificaciones de la dieta y los cambios en el perfil lipídico en grupos de población están bien fundamentadas y son predecibles; a pesar de ello, y a causa de la enorme variabilidad entre sujetos en relación a la respuesta del colesterol plasmático a la dieta, no es posible predecir la respuesta de cada persona. Se ha constatado ya a través de estudios en primates no humanos que la respuesta de las lipoproteínas a la manipulación dietética tiene un importante componente genético¹²⁻¹⁵. Esta variabilidad genética podría tener un notable impacto sobre el éxito de las políticas sanitarias públicas y las del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III¹⁰. Además, el resumen de la Scientific Conference on Preventive Nutrition: Pediatrics to Geriatrics, acordado por el Nutrition Committee of The American Heart Associa-

tion¹⁶, concluyó de manera específica que “teóricamente, las diferencias genéticas pueden generar un conjunto particular de afecciones dietéticas más perjudiciales o beneficiosas para un grupo étnico que para otro. Ésta es una de las explicaciones de por qué individuos de diferentes grupos étnicos que consumen dietas similares puedan tener perfiles de enfermedad variables”. Además, esta determinación puso de relieve la necesidad de “identificar los genes y las variaciones genéticas específicos que afectan al riesgo directa e indirectamente por la manera en que interactúan con los nutrientes”.

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares de lípidos y proteínas que se producen básicamente en el hígado y en el intestino, y están implicadas en el transporte y la redistribución de los lípidos en el organismo. El metabolismo lipídico y lipoproteico puede ser contemplado como una compleja vía biológica que cuenta con muchos eslabones. La homeostasis lipídica se alcanza por la acción coordinada de un gran número de factores nucleares, de proteínas de enlace, apoenzimas y receptores; el metabolismo lipídico está también muy vinculado al metabolismo energético y sujeto a muchos controles hormonales que son esenciales para que se ajuste a las condiciones internas y ambientales. Se ha constatado que en el ser humano hay una variabilidad genética para la mayoría de estos componentes que regulan las concentraciones plasmáticas de lípidos.

El reto ha sido determinar cuáles y cuántas de estas variantes se necesitarán para que seamos capaces de predecir el riesgo de ECV y de



establecer las recomendaciones adecuadas. A juzgar por el estado actual de este ámbito, este reto continuará vigente durante años. Revisaremos las variaciones genéticas relacionadas con el metabolismo lipídico y la respuesta a modificaciones dietéticas mejor conocidas.

Gen-APOE

El gen de la apolipoproteína E (APOE) ha sido, sin duda, uno de los más estudiados en las últimas décadas, bien de forma aislada o en asociación con otros genes (interacción gen-gen) o con factores ambientales, como la dieta. Es ya bien conocido que los alelos e2, e3 y e4 están significativamente vinculados al colesterol LDL plasmático en las sociedades que practican lo que denominamos un “estilo de vida occidental”.

Tradicionalmente, en estos países se han observado concentraciones elevadas de colesterol LDL, y no, en cambio, en individuos que viven según estilos de vida más tradicionales. A partir de nuestro conocimiento actuales, se podría pensar que los individuos e2 estarían protegidos frente a la ECV como resultado de sus bajas concentraciones de LDL. Inversamente, los que llevan el alelo e4 y viven en países en desarrollo deberían tener un mayor riesgo de ECV. Pero la argumentación podría no ser tan simple. Por ejemplo, ya hemos visto previamente en el estudio de Framingham que los hombres que tienen el alelo e2 presentan un riesgo similar de ECV al de los que llevan el alelo e4 y que este efecto depende del sexo¹⁷.

Estudios más recientes en una población turca han puesto de manifiesto también un mayor riesgo de ECV en los portadores de los alelos e2 y e4, que era independiente de sus concentraciones de lípidos¹⁸. Esta asociación del alelo e4 a un riesgo incrementado también está presente en la población china y también en este caso es independiente de las concentraciones plasmáticas de lípidos¹⁹. Estos datos sugieren que el locus APOE puede conferir algunos riesgos adicionales independientemente del metabolismo lipídico o, al menos, independientemente de las variables de este metabolismo lipídico que se analizan actualmente en los estudios poblacionales.

Tomando en consideración las asociaciones de este locus con la ECV, los trastornos neurológicos y otros procesos, se cree que el locus APOE ha estado repetidamente relacionado con la longevidad. A ese respecto, a los portadores del alelo e4 no parece irles demasiado bien, mientras que los portadores del alelo e2 parecen tener una mayor probabilidad de alcanzar una edad avanzada. Este concepto, sin embargo, debe ser sometido a un análisis riguroso antes de aceptarlo como una norma general, teniendo en cuenta los resultados de un estudio reciente en el que se ha utilizado un análisis demográfico²⁰. Según estos resultados, el alelo e4 está asociado a un riesgo elevado de muerte, pero sólo en poblaciones de origen europeo (riesgo relativo a la edad de 40 años de 1,34, intervalo de confianza del 95%, 1,18-1,67). Estas tasas de mortalidad más altas parecen ser consistentes tanto para los hombres como para las mu-



jeros. La estimación para el genotipo e4/4 fue de 1,81. Inversamente, el alelo e2 se asoció a una significativa reducción de la mortalidad (0,84; IC 95%, 0,68-0,93). Este efecto se destacaba mucho más en las mujeres (0,81) que en los hombres (0,91); sin embargo, se sugirió que la protección asociada al alelo e2 de la que se informó se debía a su efecto en las mujeres.

Las asociaciones del gen APOE con los fenotipos intermedios y/o la enfermedad podría depender del sexo, de los factores ambientales y de otros loci. Como veremos en el apartado final de este capítulo, numerosos estudios han analizado la respuesta a cambios en la dieta en relación con el gen APOE. Hay también varias publicaciones dedicadas al estudio de la respuesta a la intervención farmacológica^{21, 22}.

Además del locus APOE, los polimorfismos en otros genes clásicos candidatos han proporcionado información adicional sobre este complejo de asociaciones e interacciones con la dieta. Por lógicas limitaciones de espacio, comentaremos sucintamente los últimos avances relacionados con otros dos genes candidatos, el de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) y el de la lipasa hepática (LIPC).

Proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP)

Recientemente, en el Framingham Offspring Study se daba a conocer que la variación genética en el locus CETP se correlacio-

naba con las concentraciones plasmáticas de lípidos y con el riesgo de cardiopatía coronaria. En los hombres, el alelo B2 en el TaqIB en el polimorfismo TaqIB en el primer entrón del gen CETP se asoció a concentraciones incrementadas de colesterol HDL, a una CETP activa reducida y a un riesgo también reducido de cardiopatía coronaria²³. En los sujetos con hipercolesterolemia familiar, los portadores del alelo B2 muestran una actividad CETP reducida, mayores concentraciones de HDL-C, concentraciones más bajas de LDL-C menos complicaciones cardiovasculares en un estudio de observación transversal²⁴.

En 852 hombres que participaron en el Veterans Affairs HDL Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT), tratados con gemfibrozilo, se analizaron el genotipo CETP TaqIB y las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas y el punto final de CC²⁵. El estudio fue diseñado para explorar los beneficios potenciales de elevar las concentraciones de HDL en los hombres a los que se había diagnosticado una CC con bajas concentraciones de colesterol HDL (40 mg/dl) como principal anomalía lipídica. En el VA-HIT el 13,9% de los hombres tenían el genotipo B2B2 frente al 19,1% en el Framingham Offspring Study ($P < 0,03$), mientras que en el VA-HIT había más hombres con el genotipo B1B1. Como en el Framingham Offspring Study, en el estudio VA-HIT los hombres B2B2 tenían las concentraciones más altas de colesterol HDL (32,6 mg/dl), seguidos de los hombres B1B2 (32,0 mg/dl) y de los hombres B1B1 (30,9 mg/dl). A destacar que los hombres B1B1, que tenían el perfil lipídico basal menos favorable, fue-



ron los que mejor respuesta presentaron al gemfibrozilo en cuanto a reducción de los triglicéridos (-34%, $P=0,006$). El genotipo CETP TaqIB se asoció también al riesgo de un resultado final de CC en el VA-HIT, con un índice de riesgo ajustado de 0,52 para los hombres B2B2 ($P=0,08$). Una vez más, estos datos demostraron que en los hombres con CC y deficiencia de HDL el genotipo CETP TaqIB B2B2: 1) está significativamente reducido, y 2) su presencia se asocia a concentraciones plasmáticas más elevadas de colesterol HDL y a un menor riesgo de CC.

Sin embargo, como una muestra más de la falta de acuerdo entre los estudios de asociación, en otro estudio, el Physicians' Health Study²⁶, no se han encontrado asociaciones significativas entre este polimorfismo y el riesgo de infarto de miocardio en hombres de edad avanzada. Una explicación de las diferencias de las que se ha informado podría ser que el polimorfismo TaqIB, localizado en el primer entrón, podría no ser una mutación funcional y radicar en el desequilibrio del vínculo con la mutación funcional. Este papel ha sido atribuido al polimorfismo -629C/A²⁷. Nuestros datos, sin embargo, muestran que el polimorfismo TaqIB se asoció a la concentración de colesterol HDL incluso en los individuos en los que estos dos polimorfismos no estaban en situación de desequilibrio del vínculo²⁸, lo que sugiere que la mutación funcional podría ser otra. Esta noción se ha visto reforzada por otro informe que muestra que el polimorfismo -629C/A no explica la asociación entre el polimorfismo TaqIB y el riesgo y la edad de aparición de infarto de miocardio

en los hombres islandeses. Por ello, el papel de un polimorfismo recientemente descrito (-971G/A) en este locus merece mayor atención²⁹.

Lipasa hepática (LIPC)

Un polimorfismo común en el precursor del gen LIPC, el -514C/T, se ha asociado a alteraciones en la actividad enzimática y en las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas. Sin embargo, este polimorfismo no ha sido bien documentado en relación a los fenotipos clínicos. Ji et al.³⁰ estudiaron este polimorfismo en 562 pacientes de raza blanca con CC de edad inferior a los 50 años y en personas elegidas de entre 642 comunidades de esta raza sin antecedentes históricos de CC. La frecuencia del alelo T en los hombres con CC incluidos en el estudio fue de 0,231, mientras que en el grupo control fue de 0,177, por tanto significativamente inferior (odds ratio = 1,39 [1,08-0,78], $P < 0,01$). En los participantes masculinos con CC, el alelo T se asoció a concentraciones más elevadas de colesterol HDL (CC: $0,95 \pm 0,24$ [DE]; CT: $1,04 \pm 0,41$; TT: $1,01 \pm 0,20$ mmol/l, P anova = 0,02), pero esta tendencia no era significativa en las mujeres. Además, en los pacientes masculinos con CC el alelo T era más frecuente en los que tenían concentraciones elevadas de triglicéridos (44,5 mmol/l) que en los que las tenían bajas (68% frente a 39%, odds ratio = 3,13 [1,54-6,67], $P = 0,001$). En los controles, el alelo T se asoció a una tendencia hacia concentraciones de colesterol HDL más



elevadas. En los varones, el colesterol total y el C-LDL eran significativamente más bajos en los homocigotos T que en los otros dos genotipos (colesterol LDL: $2,73 \pm 0,63$ frente a $3,56 \pm 0,95$ mmol/l; $P = 0,01$). Por ello, como en informes previos, el alelo T del polimorfismo -514 C/T de la lipasa hepática se asoció a cambios en los lípidos plasmáticos, que son aparentemente protectores. Estos autores observan, sin embargo, una paradójica predisposición a la CC en los varones que atribuyen a la descompensación del metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y al transporte inverso del colesterol. Esta interpretación es similar a la propuesta para la aparente paradoja entre las concentraciones de lípidos y el riesgo de CC observados para el alelo de la apolipoproteína e2 en el locus APOE¹⁷.

Una interpretación alternativa podría derivarse de un reciente informe, basado en los resultados del Framingham Study, que revela una significativa interacción entre este polimorfismo, la ingesta de grasa dietética y las concentraciones de colesterol HDL en plasma³¹. De ello nos ocuparemos más adelante.

Combinando la nutrigenómica y la nutrigenética: su aplicación a la prevención de las enfermedades cardiovasculares

La nutrigenómica y la nutrigenética son sistemas multidisciplinares emergentes y prometedores, cuyo objetivo es el estudio de las interacciones entre la nutrición, la genéti-

ca y las consecuencias para la salud, utilizando nuevos avances técnicos y conceptuales derivados, en parte, del proyecto del genoma humano. De forma similar a lo que ocurre en la práctica en los campos relacionados de la farmacogenómica y la farmacogenética³², los términos nutrigenómica y nutrigenética se utilizan en muchas ocasiones de manera arbitraria.

Sin embargo, hay importantes diferencias conceptuales en sus enfoques y objetivos^{33, 34, 35}. La nutrigenómica tiene que ver con la evaluación comprensiva en todo el genoma de los efectos de los factores dietéticos o de intervención. La nutrigenómica se ocupa de evaluar de forma sistemática cómo los nutrientes modifican la pauta de expresión general en las células y los tejidos de interés. En contraste con la nutrigenética, la nutrigenómica no se centra en las diferencias interindividuales en relación a los efectos de los nutrientes, sino que se ocupa más bien de las diferencias entre diferentes factores o condiciones dietéticos sobre las medidas cuantitativas de expresión y de su vinculación con fenotipos específicos. La nutrigenética, por otro lado, describe las interacciones entre nutrientes (o hábitos dietéticos) y las características de las personas, que hasta cierto punto vendrán determinadas por su carga genética. Así, la nutrigenética se basa en las observaciones de las respuestas dietéticas en las personas y analiza la hipótesis de que las diferencias interindividuales en las respuestas observadas puedan estar asociadas a la presencia o ausencia de marcadores biológicos específicos para cada persona, mayormente



polimorfismos genéticos, que pueden permitir predecir la respuesta de un individuo a la dieta.

De esta manera, aunque tanto la nutrigenética como la nutrigenómica se ocupan de evaluar los efectos de los nutrientes, utilizando tecnologías de biología molecular, las orientaciones de sus enfoques son diferentes. La nutrigenética abarca el estudio de las diferencias entre individuos en relación a su respuesta a un nutriente o pauta dietética en particular, mientras que la nutrigenómica se centra en el estudio de las diferencias entre nutrientes en relación a la respuesta de la expresión génica en un solo genoma. Por tanto, sus objetivos son distintos. La nutrigenética será de ayuda en el ámbito de la clínica o de la salud pública en cuanto a dar con el mejor consejo dietético para una persona. La nutrigenómica entrará en el marco de la investigación nutricional orientada a encontrar la mejor “recomendación” dietética entre una serie de alternativas nutricionales.

El área de la nutrigenética está moviéndose hacia la utilización del enfoque del “gen candidato”. Nuestros propios estudios y los de otros muchos investigadores se han centrado en la genética de la CC y las interacciones con los factores dietéticos, realizando para ello amplios estudios poblacionales bien diseñados, así como ensayos de tratamiento dietético^{28, 36-41}. Esos estudios deberían contribuir a apaciguar el encendido debate sobre la idoneidad del enfoque tradicional que recomienda dietas bajas en grasa y colesterol para toda la población frente a otras recomendaciones basadas en que algunas pobla-

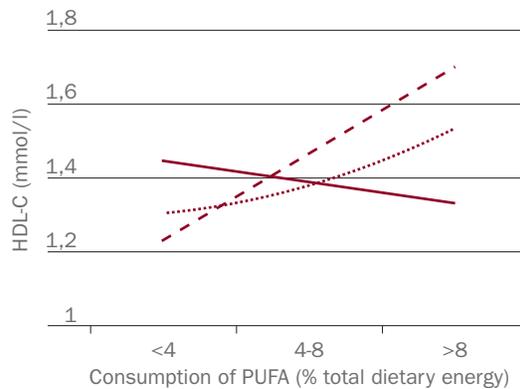
ciones con ingestas relativamente altas de grasas no saturadas presentan tasas bajas de ECV y otras afecciones crónicas⁴².

Ahora se puede comenzar a caracterizar, en las condiciones controladas de la investigación científica, a las personas que podrían responder mejor a un tipo de recomendación que a otro. Así, una estrategia de baja ingesta de grasas y colesterol puede ser particularmente beneficiosa en términos de reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol en los sujetos portadores del alelo apoE4 en el gen APOE. Con tal modificación dietética, los portadores de dicho alelo consiguen reducir en un 24% su colesterol LDL, en lugar del 14% observado en los sujetos con apoE2 y apoE3. Esta característica, sin embargo, no se cumple en los heterocigotos con hipercolesterolemia familiar (HF) portadores del alelo apoE4; en ellos⁴³ la mutación del receptor LDL parece prevalecer sobre el polimorfismo de la apoE y la respuesta del colesterol plasmático a las dietas bajas en grasa y colesterol es limitada y similar a la observada en los portadores de los alelos E2 y E3. En el mismo sentido, los heterocigotos HF portadores del alelo E4 responden significativamente menos al tratamiento con estatinas que los grupos E3 y E2^{21, 22}. También hay información reciente sobre la interacción entre el locus APOE y algunos factores del comportamiento, como el consumo de alcohol⁴⁴⁻⁴⁷. Los varones portadores del alelo apoE4 que consumen alcohol de forma habitual presentan valores de colesterol LDL más elevados.

El mismo tipo de estrategia se puede aplicar a otros lípidos plasmáticos, como el coles-



Figura 1. PUFA modula los efectos del polimorfismo APOA1 -75(G/A) sobre las concentraciones de colesterol HDL (HDL-C) en el estudio Framingham. Genotipos: — G/G; G/A; - - - A/A. El genotipo GG muestra el esperado descenso de las concentraciones séricas de HDL-C, con una mayor ingesta de PUFA. Inversamente, la presencia del alelo A se vincula a mayores concentraciones de HDL-C. (Datos proporcionados por Ordovás et al. 2002 a.).

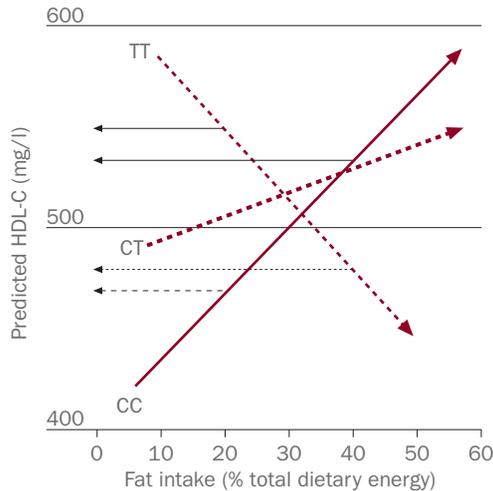


terol HDL. Las concentraciones de HDL son también moduladas por los factores dietéticos, genéticos y del comportamiento. También hemos informado recientemente³⁸ de que el efecto de la ingesta dietética de PUFA sobre las concentraciones de HDL-C está modulado por un polimorfismo genético común en la región precursora del gen APOA1 (fig. 1). De esta manera, los sujetos portadores del alelo A en el polimorfismo -75 G/A muestran un aumento de las concentraciones de HDL-C con ingestas mayores de PUFA, mientras que los homocigotos del más frecuente alelo G obtienen la esperada reducción de las concentraciones de HDL-C a medida que la ingesta de PUFA aumenta. Así, podría prede-

cirse que los sujetos con bajas concentraciones de HDL-C y portadores del alelo A en el polimorfismo APOA1 -75 G/A podrían beneficiarse de las dietas que contienen altos porcentajes de PUFA. En cualquier caso, es importante hacer énfasis en que no es todavía el momento apropiado para utilizar esta información en la práctica clínica y, aun cuando llegue ese momento, las recomendaciones no estarán basadas en un solo gen y éstas tendrán que contemplarse en el contexto de la salud y de la nutrición globales. En este ejemplo concreto, un incremento de PUFA debería ser relativo, y sería necesario reemplazar otros componentes dietéticos para evitar un aumento en la ingesta energética. De ma-



Figura 2. El genotipo LIPC -514 (asociado al gen que codifica la lipasa hepática), la grasa dietética y las concentraciones de colesterol HDL (HDL-C) en el estudio Framingham. Sujetos que son portadores del genotipo CC (→) experimentan un incremento del HDL-C con mayores ingestas de grasa. Inversamente, Para los portadores del genotipo TT (←) la tendencia es descendente, (↔) genotipo CT. Se presentan dos escenarios diferentes que muestran las asociaciones hipotéticas que se esperan de los estudios llevados a cabo en poblaciones que consumen muy poca grasa a través de la dieta (←), aproximadamente un 20% de la energía dietética total) o con una dieta alta en grasa (→) aproximadamente un 40% de la energía dietética total). En un caso (bajo consumo de grasa) el genotipo TT parecerá ser protector (mayores concentraciones de HDL-C), mientras que en el otro caso (alto consumo de grasa), el genotipo TT irá asociado a menores concentraciones de HDL-C. Datos proporcionados por Ordovás et al., 2002 b).



nera similar, la ingesta de antioxidantes tendrá que ajustarse en consonancia con el objetivo de hacer frente al posible incremento de la oxidación de PUFA.

Nuestro grupo de investigación ha informado³⁹ recientemente sobre otro ejemplo muy interesante de interacción gen-dieta, entre la ingesta de grasa, específicamente de origen animal, y la variabilidad en el gen de la lipasa hepática, que codifica una enzima

clave implicada en el transporte inverso de colesterol (fig. 2).

Nuestros datos ponen de manifiesto que los sujetos portadores del genotipo CC (el más común entre los sujetos caucásicos) “reaccionan” a mayores contenidos de grasa en sus dietas incrementando las concentraciones de HDL-C, lo que podría interpretarse como un “mecanismo de defensa” para mantener la homeostasis del metabolismo de las lipopro-



teínas. Por lo contrario, los portadores del genotipo TT no son capaces de “compensar” y, de hecho, presentan descensos en las concentraciones de HDL-C.

Estos datos podrían identificar a un segmento de población particularmente susceptible a la aterosclerosis inducida por la dieta. Además, tomando en consideración la mayor frecuencia del alelo T entre ciertos grupos étnicos (por ejemplo, no caucásicos) estos datos podrían arrojar un poco de luz sobre la deficiente capacidad de ciertos grupos étnicos para adaptarse a nuevos entornos nutricionales, como se ha visto claramente en los casos de los nativos americanos y de los indios asiáticos²⁸.

Por último, los datos proporcionan algunas pistas acerca de por qué los estudios de asociación genotipo-fenotipo no llegan a obtener resultados concordantes. En teoría, este polimorfismo en el gen de la lipasa hepática mostrará resultados llamativamente diferentes en los estudios de asociación dependiendo del entorno dietético de los estudios poblacionales, como se muestra en la figura 2.

Todos estos conocimientos facilitarán el camino hacia unas recomendaciones dietéticas que, basadas en factores genéticos, contribuyan a reducir el riesgo de ECV de forma más eficaz que con las actuales recomendaciones universales. El mismo concepto es claramente aplicable a otros trastornos relacionados con la edad. Sin embargo, deberíamos tener en cuenta que este estadio es sólo el comienzo de un interesante y revelador periplo³⁷. Los conocimientos actuales son sólo una “prueba de concepto” que demuestra que

este enfoque debería llevarnos a la consecución de nuestro objetivo de prevenir la ECV o de dar con terapias más seguras y eficaces. Es importante tener en cuenta que no existe nada que se parezca a una “bala de plata” para hacer frente a un conjunto de rasgos tan multifactorial y complejo como la ECV. Los ejemplos que presentamos aquí y los que se han dado a conocer en otras publicaciones^{56, 48} representan sólo la pequeña punta del iceberg de la información que es preciso reunir para formular unas recomendaciones seguras y eficaces basadas en la genética, y se necesitarán otros enfoques que podrán ser incorporados dentro del concepto de la biología de sistemas^{49, 50}.

Agradecimientos

Financiado por el Instituto de Salud Carlos III, RCMN (C03/08), Madrid, España, y por la beca nº HL54776 del NIH/NHLBI y los contratos 53-K06-5-10 y 58-1950-9-001 del USA Department of Agriculture Research Service.

Referencias bibliográficas

1. Tinker A. The social implications of an ageing population. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 729-735.
2. World Health Organization. World Health Report 2000. Health Systems: Improving Performance. Geneva: WHO, 2000.
3. Birmingham K. New data show life is longer, better, but more expensive. *Nature Medicine* 2000; 6: 722.



4. Kirkwood TB. Evolution of ageing. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 737-745.
5. McCrae T. Osler's Principles and Practice of Medicine. London: Appleton; 1912; 836.
6. World Health Organization. World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: WHO, 2002.
7. Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1951; 41: 279-286.
8. Kaplan NM. The deadly quartet and the insulin resistance syndrome: an historical overview. *Hypertens Res* 1996; 19 (Suppl 1): S9-S11.
9. Mandell BF. Who is conducting the deadly quartet? *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 927.
10. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
11. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
12. Rainwater DL, Kammerer CM, VandeBerg JL. Evidence that multiple genes influence baseline concentrations and diet response of Lp(a) in baboons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2696-2700.
13. Rainwater DL, Kammerer CM, Carey KD, Dyke B, VandeBerg JF, Shelledy WR, Moore PH Jr, Mahaney MC, McGill HC Jr, VandeBerg JL. Genetic determination of HDL variation and response to diet in baboons. *Atherosclerosis* 2002; 161: 335-343.
14. Rainwater DL, Kammerer CM, Cox LA, Rogers J, Carey KD, Dyke B, et al. A major gene influences variation in large HDL particles and their response to diet in baboons. *Atherosclerosis* 2002; 163: 241-248.
15. Baroukh N, Ostos MA, Vergnes L, Recalde D, Stals B, Fruchart J, et al. Expression of human apolipoprotein A-I/C-III/A-IV gene cluster in mice reduces atherogenesis in response to a high fat-high cholesterol diet. *FEBS Lett* 2001; 502: 16-20.
16. Deckelbaum RJ, Fisher EA, Winston M, Kumanyika S, Lauer RM, Pi-Sunyer FX, et al. Summary of a scientific conference on preventive nutrition: pediatrics to geriatrics. *Circulation* 1999; 100: 450-456.
17. Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA, et al. Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 529-537.
18. Attila G, Acarturk E, Eskandari G, et al. Effects of apolipoprotein E genotypes and other risk factors on the development of coronary artery disease in Southern Turkey. *Clin Chim Acta* 2001; 312: 191-196.
19. Wu JH, Lo SK, Wen MS, Kao JT. Characterization of apolipoprotein E genetic variations in Taiwanese: association with coronary heart disease and plasma lipid levels. *Hum Biol* 2002; 74: 25-31.
20. Ewbank DC. Mortality differences by APOE genotype estimated from demographic synthesis. *Genet Epidemiol* 2002; 22: 146-155.
21. Carmena R, Roederer G, Mailloux H, Lussier-Cacan S, Davignon J. The response to lovastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia is modulated by apolipoprotein E polymorphism. *Metabolism* 1993; 42: 895-901.
22. Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Rodriguez C, Park JS, Cole T, Schaefer EJ. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis* 1995; 113: 157-166.
23. Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein-TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1323-1329.
24. Carmena-Ramón R, Ascaso JF, Real JT, Nájera G, Ordovas JM, Carmena R. Association between the TaqIB polymorphism in the CETP gene locus and plasma lipoprotein levels in familial hypercholesterolemia *Metabolism* 2001; 50: 651-656.
25. Brousseau ME, O'Connor Jr JJ, Ordovas JM, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqI B2B2 genotype is associated with higher HDL cholesterol levels and lower risk of coronary heart disease



- end points in men with HDL deficiency: Veterans Affairs HDL Cholesterol Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1148-1154.
26. Liu S, Schmitz C, Stampfer MJ, et al. A prospective study of TaqIB polymorphism in the gene coding for cholesteryl ester transfer protein and risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2002; 161: 469-474.
27. Dachet C, Poirier O, Cambien F, et al. New functional promoter polymorphism, CETP/-629, in cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene related to CETP mass and high density lipoprotein cholesterol levels: role of Sp1/Sp3 in transcriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 507-515.
28. Tai ES, Ordovas JM, Corella D, Deurenberg-Yap M, Chan E, Adiconis X et al. (2003) The TaqIB and -629C > A polymorphisms at the cholesteryl ester transfer protein locus: associations with lipid levels in a multiethnic population. The 1998 Singapore National Health Survey. *Clinical Genetics* 2003; 63: 19-30.
29. Le Goff W, Guerin M, Nicaud V, et al. A novel cholesteryl ester transfer protein promoter polymorphism (-971G/A) associated with plasma high density lipoprotein cholesterol levels: interaction with the TaqIB and -629C/A polymorphisms. *Atherosclerosis* 2002; 161: 269-279.
30. Ji J, Herbison CE, Mamotte CD, et al. Hepatic lipase gene -514 C/T polymorphism and premature coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 105-113.
31. 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 HDL metabolism: evidence of a strong dose-effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation* 2002; 106: 2315-2321.
32. Lindpaintner K. The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* 2002; 1: 463-469.
33. Peregriin T. The new frontier of nutrition science: nutrigenomics. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 1306.
34. Muller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Reviews Genetics* 2003; 4: 315-322.
35. Trayhurn P. Nutritional genomics - 'Nutrigenomics'. *Br J Nutr* 2003; 89: 1-2.
36. Ordovas JM. (2002) Gene-diet interaction and plasma lipid responses to dietary intervention. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 68-73.
37. Ordovas JM. Cardiovascular disease genetics: a long and winding road. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 47-54.
38. Ordovas JM, Corella D, Cupples LA, Demissie S, Kelleher A, Coltell O et al. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 38-46.
39. Ordovas JM, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Couture P, Coltell O 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.
40. 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.
41. Perez-Martinez P, Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Gomez P, Marin C, Moreno 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.
42. Hu FB. The Mediterranean diet and mortality - olive oil and beyond. *N Engl J Med* 2003; 348: 2595-2596.
43. Carmena-Ramón R, Real JT, Ascaso JF, Ordovas JM, Carmena R. Effect of apolipoprotein E genotype on lipid levels and response to diet in familial hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 7-13.
44. Lussier-Cacan S, Bolduc A, Xhignesse M, et al. Impact of alcohol intake on measures of lipid metabolism depends on context defined by gender, body mass index, cigarette smoking, and apolipoprotein E genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 824-831.
45. Corella D, Tucker K, Lahoz C, et al. Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: the Fra-



- mingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 736-745.
46. Corella D, Guillen M, Saiz C, et al. Environmental factors modulate the effect of the APOE genetic polymorphism on plasma lipid concentrations: ecogenetic studies in a Mediterranean Spanish population. *Metabolism* 2001; 50: 936-944.
47. Corella D, Guillen M, Saiz C, et al. Associations of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the apoe locus. *J Lipid Res* 2002; 43: 416-427.
48. Vincent S, Planells R, Defoort C, Bernard MC, Gerber M, Prudhomme J et al. Genetic polymorphisms and lipoprotein responses to diets. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 427-434.
49. van Ommen B, Stierum R. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13: 517-521.
50. 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: 2078S-2083S.