

Instituto Universitario de Ciencias de la Salud
Fundación H. A. Barceló
Licenciatura en Nutrición modalidad a distancia



Trabajo final de investigación

Nutrigenómica: avances sobre su aplicación en obesidad

AUTORES:

Karina Della Bianca

Susana Beatriz Diez

DIRECTORA:

Mg. Esther Santana

ASESORA METODOLÓGICA:

Mg. Sandra Cavallaro

AÑO 2018

Índice

Resumen	3
Abstract	4
Resumo	5
I. Introducción	6
1. Genómica Nutricional	6
1.1 Nutrigenómica y nutrigenética	7
1.2 Interacción gen-dieta	9
1.3 Variabilidad genética	12
1.4 Epigenética	13
1.5 Estudios de genómica nutricional	15
2. Obesidad	16
2.1 Comorbilidad	18
2.2 Factores implicados en el desarrollo de la obesidad	21
3. Genética y obesidad	23
3.1 La obesidad monogénica o mendeliana	25
3.2 La obesidad sindrómica	26
3.3 La obesidad poligénica	27
II. Objetivos	28
III. Métodos	28
IV. Resultados y discusión	29
V. Conclusión	36
VI. Referencias Bibliográficas	38
VII. Glosario	42

Resumen

En el siglo XXI, la preocupación por la interacción entre el genoma y la dieta ha permitido el desarrollo de la Genómica nutricional o Nutrición molecular, disciplina que aporta el conocimiento que permite hacer un diagnóstico y establecer un tratamiento nutricional basado en el genotipo individual.

La genómica nutricional incluye a la nutrigenómica y a la nutrigenética. La primera estudia el efecto que tienen los nutrientes y sustancias que ingerimos en los alimentos sobre la estructura y la expresión génica. La nutrigenética se encarga de dilucidar cómo las diversas variantes genéticas (polimorfismos) favorecen respuestas distintas a nutrientes específicos, lo que eventualmente lleva a diferencias en el estado de salud y enfermedad entre los individuos.

Este trabajo constituye una revisión sobre las interrelaciones entre los alimentos y los genes, con el objetivo de considerar los aspectos genéticos en la obesidad, así como analizar la influencia de los factores ambientales, las variantes genéticas y los factores epigenéticos sobre el desarrollo de la patogenia de la obesidad. Con este propósito se desarrolló una revisión bibliográfica actualizada, valorando la fisiopatología, las bases genéticas y la clasificación genética de la obesidad.

Palabras clave: nutrición; Genómica nutricional; nutrigenómica; nutrigenética; epigenética y obesidad

Abstract

In the 21st century, concern about the interaction between genome and diet has allowed the development of Nutritional Genomics or Molecular Nutrition, a discipline that provides the knowledge that allows to make a diagnosis and establish a nutritional treatment based on the individual genotype.

Nutritional genomics includes nutrigenomics and nutrigenetics. The first one studies the effect that the nutrients and substances that we eat in the food have on the structure and the gene expression. Nutrigenética is responsible for elucidating how the different genetic variants (polymorphisms) favor different responses to specific nutrients, which eventually leads to differences in health status and disease among individuals.

This work constitutes a review on the interrelations between food and genes, with the aim of encouraging reflection on an important member; obesity from a genetic point of view in order to evaluate the influence of environmental factors, genetic variants and epigenetic factors on the development of the pathogenesis of obesity. Thus, an updated bibliographic review was developed, assessing the pathophysiology, genetic basis and genetic classification of obesity as an introduction point.

Keywords: nutrition; Nutritional genomics; nutrigenomics; nutrigenética; epigenetics and obesity

Resumo

No século 21, a preocupação com a interação entre o genoma e a dieta permitiu o desenvolvimento de Genômica nutricional ou Nutrição molecular, uma disciplina que fornece o conhecimento que permite um diagnóstico e estabelece um tratamento nutricional baseado no genótipo individual.

A genômica nutricional inclui nutrigenômica e nutrigenetics. O primeiro estuda o efeito de nutrientes e substâncias que ingerimos em alimentos sobre a estrutura e a expressão gênica. Nutrigenetics é responsável por elucidar como as diferentes variantes genéticas (polimorfismos) favorecem diferentes respostas a nutrientes específicos, o que eventualmente leva a diferenças no estado de saúde e doença entre indivíduos.

Este trabalho constitui uma revisão sobre as inter-relações entre alimentos e genes, com o objetivo de considerar os aspectos genéticos na obesidade, bem como analisar a influência de fatores ambientais, variantes genéticas e fatores epigenéticos no desenvolvimento de patogênese de obesidade. Com este objetivo, foi desenvolvida uma revisão bibliográfica atualizada, avaliando a fisiopatologia, as bases genéticas e a classificação genética da obesidade.

Palavras-chave: nutrição; Genômica nutricional; nutrigenomia; nutrigenetics; Epigenética e obesidade

I. **INTRODUCCIÓN:**

El siglo XXI comenzó con la publicación de los resultados de uno de los proyectos de mayor envergadura, colaboración internacional y potenciales repercusiones sobre la salud que se hayan realizado en todos los tiempos, el Proyecto Genoma Humano.¹

Al mismo tiempo, las tasas de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) aumentaron considerablemente, a tal punto que en el año 2008 el 62% de las muertes y cerca del 50% de los enfermos a nivel mundial se debieron a ECNT.²

No sólo se han determinado la secuencia de varios miles de millones de pares de bases en el genoma humano, sino que se han desarrollado instrumentos y técnicas que permiten obtener resultados de análisis genéticos cada vez más rápidos y económicos.¹

Lo interesante de dicho proyecto radica en lograr la integración con las ciencias de la nutrición para entender cómo los diferentes factores, entre los que se encuentra la alimentación, influyen en el genoma y condicionan un estado de salud o enfermedad. Los conocimientos adquiridos permitirán conocer porqué los individuos responden de manera diferente a una misma dieta o a un mismo estilo de vida.

Algunos investigadores señalan que ha comenzado la revolución genómica y que las ciencias de la nutrición están pasando por un período de transición, desde lo clásico a lo molecular.

1. **Genómica nutricional**

La genómica nutricional es la aplicación de la biología de sistemas a la investigación nutricional, con el propósito de conseguir una mejor comprensión de la influencia de la nutrición en las vías metabólicas y en el control homeostático. Asimismo, ésta nueva disciplina puede aportar conocimientos sobre las alteraciones en la regulación de la fase temprana de una enfermedad relacionada con la dieta, y de hasta qué punto la carga genética individual contribuye a tal enfermedad.³

Como se observa en la figura 1, el concepto de genómica nutricional supone una mayor generalización, hace referencia al estudio conjunto de la nutrición y el

genoma incluyendo todas las demás ómicas derivadas de la genómica y que dependiendo de su nivel de actuación, se han denominado: transcriptómica (estudio del ARN), proteómica (estudio del proteoma) y metabolómica (estudio del metaboloma).^{1,4}

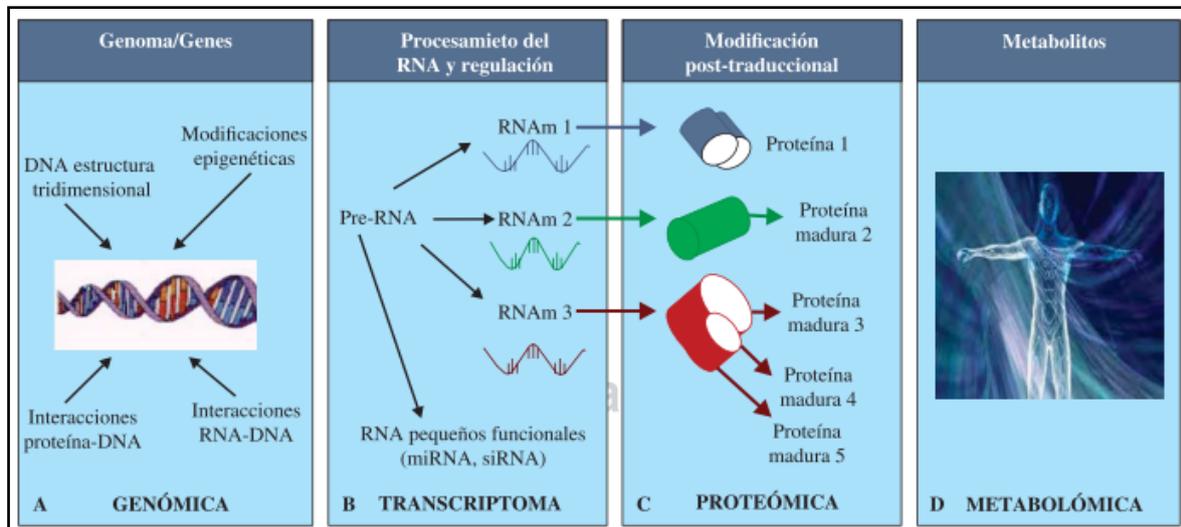


Figura 1. Factores nutricionales que pueden afectar cada paso del flujo de la información genética. Tomado de Martínez-López E y cols, 2013.

1.1 Nutrigenómica y nutrigenética

Dentro del marco amplio del concepto de genómica nutricional, podemos destacar dos subconceptos denominados nutrigenética y nutrigenómica.^{1,3}

La nutrigenómica estudia el efecto de los nutrientes en la regulación de la expresión de los genes, como también a nivel molecular, celular y sistémico.⁴

Por otra parte, la nutrigenética se encarga de estudiar las diferentes maneras de responder de los individuos a diferentes nutrientes de acuerdo a su conformación genética, es decir, estudia la interacción nutriente-genotipo; esto último es debido a la individualidad genética tal como lo representan las variaciones en la secuencia del DNA.⁴

El objetivo de la nutrigenética es proporcionar las bases para realizar recomendaciones dietéticas personalizadas teniendo en cuenta su perfil genético. Si bien ha sido utilizada por décadas en ciertas enfermedades monogénicas raras, tales como la fenilcetonuria o galactosemia, entre otras, el reto actual es llevar esta

disciplina a la prevención de enfermedades multifactoriales antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas.⁴

Desde hace muchos años, numerosos grupos de investigadores han insistido en destacar que la respuesta a una misma dieta no es homogénea en distintos individuos, sino que existen importantes diferencias interindividuales. Estos estudios han clasificado a los individuos en normo-respondedores, hipo-respondedores o hiper-respondedores en función de si su respuesta fenotípica a la dieta era la esperada, menor a la esperada o superior a la esperada, respectivamente. (Figura 2)

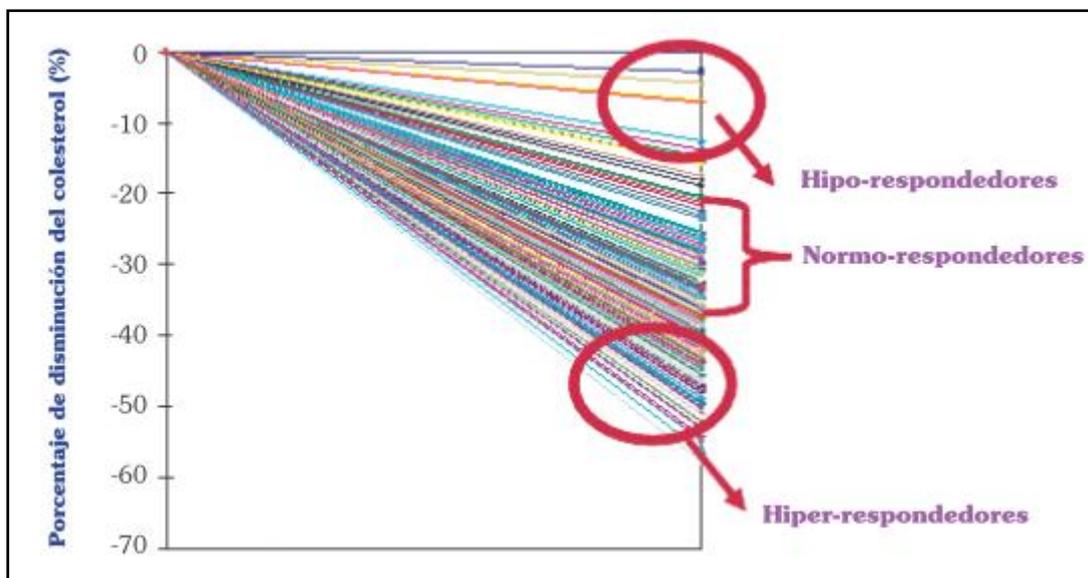


Figura 2. Variabilidad interindividual de la respuesta a la dieta. Ejemplo del % de disminución del colesterol plasmático en 100 individuos sometidos a la misma dieta durante el mismo tiempo. Tomado de Corella D, 2007.

Las bases conceptuales de ésta nueva área de investigación genómica pueden ser resumidas en cinco apartados:

1. Las sustancias químicas comunes presentes en la dieta pueden afectar el genoma del humano, de manera directa o indirecta, al alterar la expresión o estructura de los genes.
2. En algunas circunstancias, y en ciertos individuos, la dieta puede ser un factor de riesgo serio para determinadas enfermedades.
3. Algunos genes son regulados por la dieta (forma normal y variantes comunes) y es probable que jueguen un papel en el inicio, progresión y/o severidad de las enfermedades crónicas.
4. El grado en que la dieta puede influir en el balance entre el estado de salud y las enfermedades depende de la composición genética individual.
5. La intervención nutricional basada en el conocimiento de los requerimientos nutricionales, estado nutricional y genotipo (ej. nutrición personalizada) podría ser utilizada para prevenir, mitigar o curar enfermedades crónicas degenerativas.⁴

1.2 Interacción gen-dieta

Entre los principales mecanismos que podrían mediar en la regulación de la expresión génica, pueden citarse:

- Activación de factores de transcripción actuando como ligandos.
- Alteración de las concentraciones de substratos o intermediarios de rutas metabólicas.
- Influencia (positiva o negativa) sobre rutas de señalización.⁵

Haciendo uso de las tecnologías de la biología molecular, se ha establecido que el proceso por medio del cual los genes inician su expresión, conocido como transcripción, lo lleva a cabo la enzima RNA polimerasa, particularmente la II. Se ha demostrado que para que ésta enzima actúe requiere de la presencia de un grupo de proteínas conocidas como factores de transcripción.

Estas proteínas con la RNA polimerasa forman complejos que activan el proceso de transcripción. En la actualidad se han descubierto una amplia variedad de los factores mencionados, dentro de los cuales se encuentran algunos nutrientes.⁶

De ésta forma, se pudo verificar que ciertos nutrientes poseen la capacidad de activar factores de transcripción de dos maneras, tal como se observa en la figura 3:

1. *De manera directa*, es decir el nutriente interactúa de manera directa sobre el factor de transcripción, activándolo. Por ejemplo algunos ácidos grasos consumidos en la dieta se unen al factor de transcripción denominado receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) α , lo que ocasiona la activación de la expresión de genes que codifican para enzimas involucradas en la oxidación de ácidos grasos. Es decir, cuando mayor es el consumo de éste tipo de ácidos grasos en la dieta, se produce una mayor oxidación de grasa en el organismo con la finalidad de producir moléculas de adenosín trifosfato (ATP), que proveen de energía al organismo y evitan la acumulación de grasa.
2. *De manera indirecta*, en el cual un nutriente específico estimula la secreción de una hormona, y ésta a su vez, al unirse con su receptor, impulsa una serie de reacciones conocidas como transducción de señales, las cuales activan a un factor de transcripción específico. Por ejemplo la glucosa dietaria estimula la liberación de insulina, y ésta al unirse a su receptor activa a un factor de transcripción que se une a los elementos de respuesta a esteroides. La activación de éste factor de transcripción estimula la expresión de genes que codifican para enzimas de la síntesis de ácidos grasos. Por lo tanto cuando hay un incremento en la cantidad de glucosa ingerida en la dieta ésta estimula la síntesis de grasa corporal.⁶

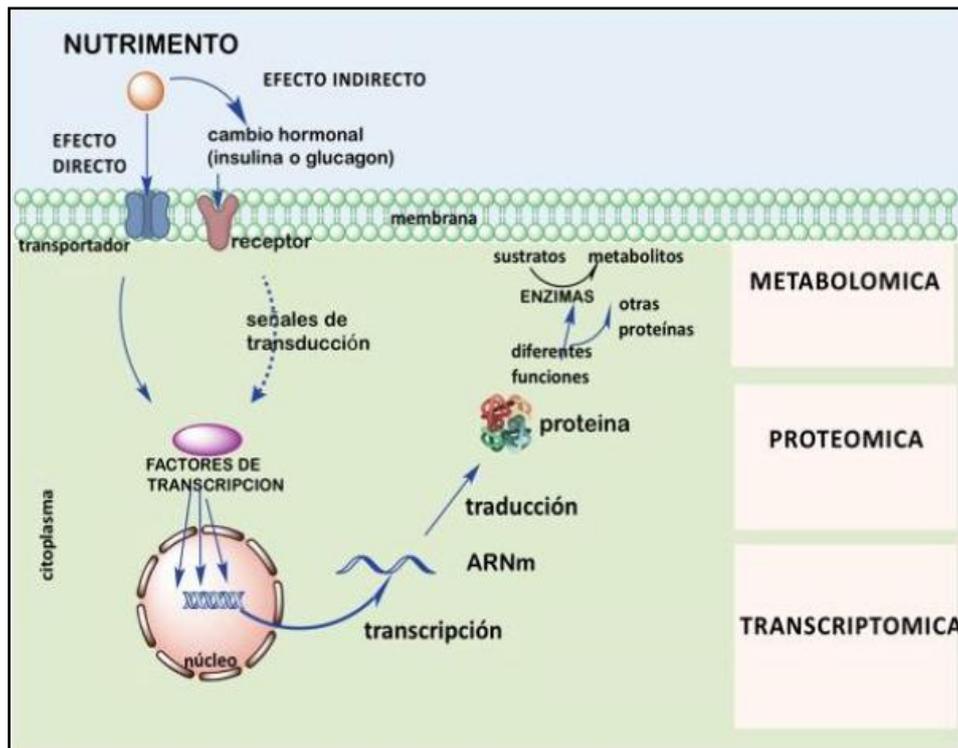


Figura 3. Activación de factores de transcripción. Tomado de Torres M, 2014

En la última década una gran cantidad de estudios epidemiológicos han demostrado que tanto en países desarrollados como en algunos en vías de desarrollo se ha incrementado de manera importante el consumo de hidratos de carbono y de grasa, y los estudios moleculares demuestran que éste incremento en el consumo excesivo de dichos nutrientes ha llevado a la activación de factores de transcripción que estimulan la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, disminuyendo al mismo tiempo la oxidación de ácidos grasos.⁶

De ésta manera, el impacto sería muy positivo a través de la prevención de ECNT.

1.3 Variabilidad genética

A menudo los individuos se preguntan porque no pueden disminuir su peso corporal cuando empiezan a implementar hábitos saludables, o porque no pueden disminuir los niveles de colesterol siguiendo cada paso recomendado por médicos y nutricionistas. Y es que cada individuo es único e irrepetible desde el punto de vista del genoma.

La particularidad genética de un individuo se determina principalmente en base a la existencia de polimorfismos genéticos.⁴

Un polimorfismo genético es la presencia de múltiples alelos de un gen en una población determinada. Es decir, es una variación en el ADN que se puede dar como resultado de cambios en la secuencia ó en el número de repeticiones del ADN. Aquellos polimorfismos que afectan a la secuencia codificante o reguladora y que producen cambios importantes en la estructura de la proteína o en el mecanismo de regulación de la expresión pueden traducirse, en consecuencia, en diferentes fenotipos.⁴

Para que verdaderamente pueda considerarse un polimorfismo, la variación debe presentarse al menos en el 1% de la población. Todas aquellas variaciones existentes en el DNA que son poco frecuentes (menor al 1% en una población) se las conoce como mutaciones.⁴

Estas variaciones incluyen cambios de base, inserciones, deleciones, diferencias en el número de copias de determinados fragmentos de ADN, etc. Sin embargo, las variaciones genéticas más comunes las representan los SNPs (polimorfismo de un sólo nucleótido) que consisten en la sustitución de un sólo nucleótido por otro dentro de la secuencia del DNA.^{1,4,7}

Las mutaciones implican algún cambio en el material genético, que puede ir desde un simple nucleótido a una pérdida importante del material genético, por lo tanto engloban también a los SNPs. Muchas mutaciones pueden traer consecuencias patológicas, sin embargo los SNPs se pueden considerar variaciones normales en la secuencia del ADN entre unos individuos y otros. Se podría decir que la mayoría de

los SNPs proceden de mutaciones silentes, representando más del 90% de todas las variaciones genómicas humanas.⁷

Todo parece indicar que ciertos alimentos con compuestos bioactivos son capaces de interactuar con regiones del genoma consiguiendo una acción protectora frente a mecanismos de iniciación de algunas patologías, mientras que otros pueden provocar el efecto contrario. Por lo tanto, a pesar de que existe un conjunto de recomendaciones alimentarias generales para toda la población, puede que no se adecuen a las necesidades de ciertos individuos debido a que la variabilidad genética condiciona diferentes requerimientos nutricionales y los distintos genotipos contribuyen a la mayor o menor predisposición a sufrir ciertas enfermedades.⁷

1.4 Epigenética

La epigenética es una rama de la genética que refiere a los cambios reversibles en el ADN que hacen que unos genes se expresen o no dependiendo de condiciones exteriores. Estudia fenómenos que no afectan la secuencia de ADN de los genes pero que si varían su expresión.⁸

Estos fenómenos se basan en modificaciones de la expresión genética mediadas por distintos mecanismos, como la metilación del ADN, la modificación de las histonas y la remodelación de la cromatina dependiente de ATP. Recientemente se ha descubierto la implicación de nuevos mecanismos epigenéticos como los complejos de proteína tipo Polycomb o la silenciamiento genético mediado por ARN no codificante (microARN).¹⁰

Estas modificaciones influyen en la accesibilidad al ADN y, por lo tanto, la transcripción. Una vez realizadas estas modificaciones, sus efectos pueden durar un largo período de tiempo e incluso pueden ser transmitidas a la siguiente generación.⁹

Los mecanismos de metilación del ADN y de modificación de las histonas son los más ligados a la nutrición y a la epigenética. La metilación del ADN consiste en la incorporación por medio de un enlace covalente de un grupo metilo en el carbono 5 de una de las bases nitrogenadas del ADN, concretamente la citosina, convirtiéndose ésta en una 5-metilcitosina. Aunque esta metilación no afecta a la estructura del ADN el grupo metilo provoca dos efectos: por un lado ocupa un

espacio importante alrededor de la estructura tridimensional del ADN, impidiendo la unión de éste con factores de transcripción implicados en la activación génica y la síntesis de las moléculas del ARN que posteriormente serán traducidos a proteínas, y por otra parte, atrae a proteínas que tienen gran afinidad por el grupo metilo y que están asociadas con la inactivación de genes y la compactación del ADN. En cuanto a las histonas, consisten en una cadena de aminoácidos plegada sobre sí misma formando una estructura tridimensional. Estas cadenas poseen unas colas terminales que sobresalen del nucleosoma, y que pueden sufrir modificaciones químicas (metilación, acetilación, fosforilación o ubiquitinación), alterando de ésta manera el grado de compactación del ADN.¹⁰

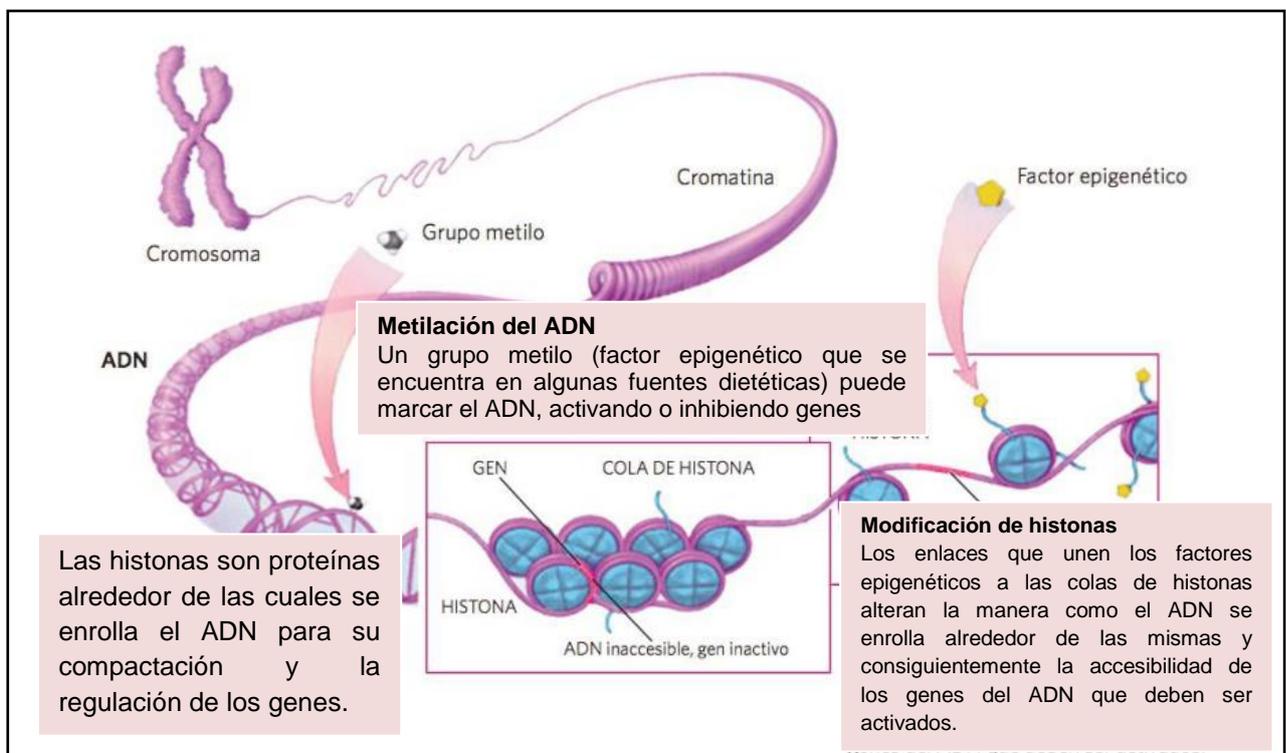


Figura 4. Mecanismos epigenéticos de control de la actividad del ADN. Tomado de Bah M, 2014.

1.5 Estudios de genómica nutricional

En la figura 5 se presenta un esquema de cómo proceder en el ámbito de la genómica nutricional.

En primer lugar, se debe extraer una muestra biológica de un individuo, a partir de la cual se tiene acceso a su ADN. Mediante modernos sistemas de análisis se determina su perfil genético en los genes de interés. Una vez conocido su perfil genético, se busca información en bases de datos conteniendo resultados de estudios que indican la combinación de alimentos más adecuada para prevenir o tratar las enfermedades de interés en el individuo. Según los alimentos indicados y las preferencias de la persona se le recomendaría la mejor dieta personalizada.

Sin embargo, éste proceso todavía no es una realidad, ya que si bien se dispone de la tecnología necesaria para realizar análisis genéticos rápidos y fiables, no se dispone de la información necesaria para saber cuál es la dieta más indicada en función del perfil genético; en consecuencia aún no se cuenta con los estudios necesarios.¹

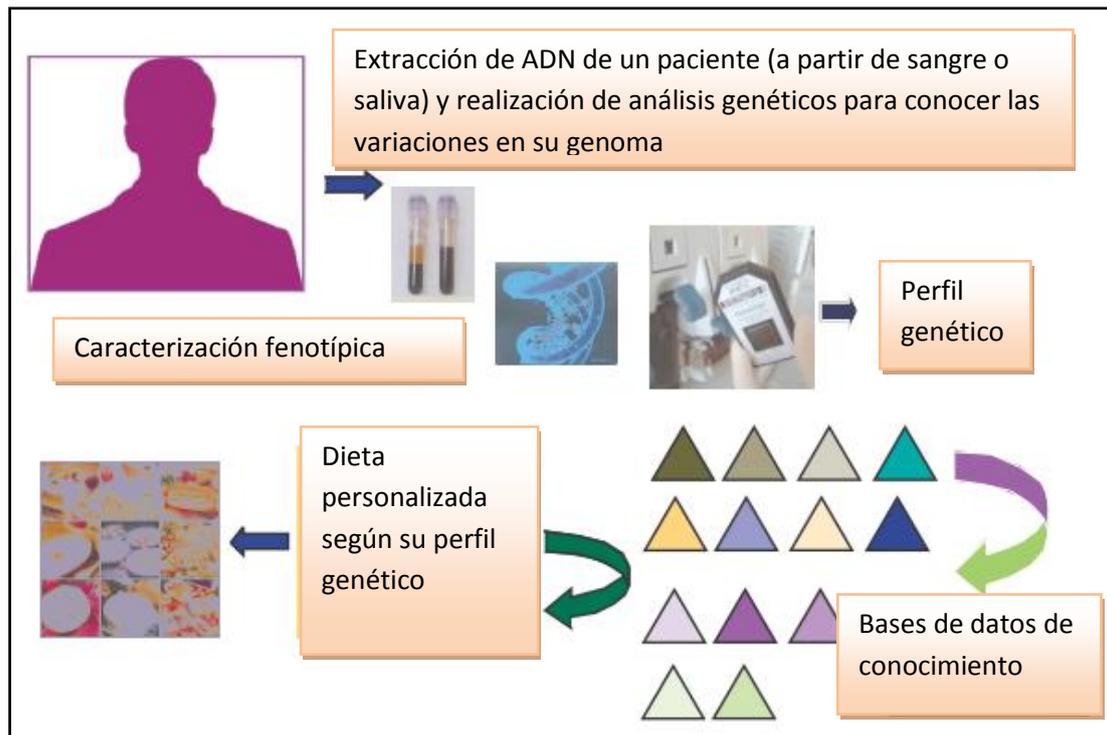


Figura 5. Esquema del proceso de determinación del genotipo, búsqueda de información relacionada y realización de consejo dietético con dieta personalizada en los estudios de genómica nutricional. Tomado de Corella D, 2007.

2. Obesidad

Se puede definir a la obesidad como una enfermedad crónica que se puede controlar, pero no curar, en la cual hay un aumento excesivo de la grasa corporal,¹¹ que origina un aumento de peso con respecto a lo que correspondería según el sexo, talla y edad.^{12,13} Se considera un problema para la salud pública y ha dejado de ser una condición estética para convertirse en un factor de riesgo para la salud.¹¹ Si bien, las cifras han aumentado tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados, es mucho más frecuente en los niveles socioeconómicos bajos. Del mismo modo, la obesidad infantil también ha ido en aumento en estos últimos años, de forma tal que se caracterizó como un tema de epidemia global. Debido a la modificación del estilo de vida y al crecimiento de las riquezas, el avance de la tecnología y paralelamente al menor desgaste físico, el futuro no es próspero: la obesidad seguirá en aumento con el correr de las décadas.¹¹

Desde el punto de vista antropométrico, se considera que una persona es obesa cuando su peso (con las limitaciones que comporta sólo la valoración del peso) es superior al 120% del peso teórico o ideal, de acuerdo con las tablas de peso normal para una población determinada y teniendo en cuenta también la edad, el sexo y la altura del individuo.¹²

Si la evaluación del peso se realiza en función del índice de masa corporal (IMC), herramienta que correlaciona el peso con la altura, se podría decir que una persona padece de sobrepeso o es obesa cuando el IMC es igual o superior a 25 kg/m², o superior a 30 kg/m², respectivamente, tal como lo muestra la tabla1. Estos criterios son los que sigue la Organización Mundial de la Salud (OMS) quien define la obesidad como el acumulo excesivo de energía en forma de grasa, que tiene efectos adversos en la salud y en la duración de la vida.^{11,12}

Tabla 1: Clasificación de la obesidad según el IMC

Diagnóstico	IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	<18.5
Normopeso	18.5 – 24.9
Sobrepeso	25 – 29.9
Obesidad grado I	30 – 34.9
Obesidad grave ó grado II	35 – 39.9
Obesidad mórbida ó grado III	>40

La obesidad puede clasificarse de distintas formas, según el criterio que se evalúe, como se observa en la tabla 2.¹¹

Tabla 2: Clasificación de la obesidad:

Criterio	Tipo de obesidad	
Etiología	Determinada (2-5%)	
	Enfermedades endocrinas- lesiones hipotalámicas	
	Indeterminada (95-98%)	
	Factores genéticos y ambientales	
Anatomía según número de adipocitos	Hipertrófica (aumento del tamaño)	
	Hiperplásica/hipercelular (aumento de tamaño y número)	
Según distribución de masa grasa	Difusa/armónica	
	Localizada	Abdominal/androide
		Femoroglútea/ginoide

2.1 Comorbilidad

Aunque la obesidad no se registra como causa principal de muerte, se conoce el nivel de interacción y mediación que hay con las ECNT en consecuencia la influencia que tiene en la morbimortalidad generada por otras condiciones.¹¹

Diferentes estudios han demostrado un aumento en la mortalidad del paciente obeso.⁹

La OMS ha declarado ésta enfermedad como una epidemia mundial que constituye uno de los mayores problemas de salud actuales; ya que está ligada a patologías tales como la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, entre otras, que finalmente determinan una disminución de la expectativa de vida.¹⁴

La obesidad androide o central, especialmente, se acompaña con más frecuencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, manteniendo una clara evidencia de causa y efecto. Otras complicaciones de la obesidad como las articulares y las digestivas son también frecuentes y guardan relación con la magnitud de la obesidad más que con la distribución regional del tejido adiposo. Sin olvidar otras, como las enfermedades psicológicas, alteraciones de la fertilidad, cáncer o trastornos psicosociales.¹⁵

La aparición de enfermedades asociadas depende del grado de exceso de peso y de su localización. La prevalencia de estas comorbilidades crece conforme aumenta el IMC y el índice de cintura-cadera. Algunos estudios muestran un aumento progresivo del riesgo relativo de muerte por cualquier causa en relación con el IMC. Así, se ha establecido que existe una clara relación inversa entre el IMC y la mortalidad con valores de IMC inferiores a 25 kg/m². En individuos con IMC mayor a 35 kg/m², el riesgo relativo de muerte por cualquier causa es superior en comparación con el individuo de peso normal.¹⁵

La circunferencia de la cintura como representante de los depósitos de grasa intraabdominales también es un buen parámetro para definir la morbimortalidad. A partir de 94 cm en el hombre y de 80 cm en la mujer el riesgo se eleva, siendo prácticamente el doble cuando superan los 102 y 88 cm, respectivamente.¹¹

En general, se puede decir que las complicaciones de la obesidad afectan a casi todos los órganos y sistemas del organismo y repercuten de forma desfavorable sobre la salud en general, como se observa en la figura 6.

Las enfermedades vasculares que con mayor frecuencia se desarrollan en los pacientes obesos son la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, los accidentes cerebro vasculares y enfermedades venosas como la insuficiencia venosa de las extremidades inferiores.

Las enfermedades metabólicas que con frecuencia acompañan a la obesidad son la diabetes mellitus tipo 2, hiperlipemia, e hiperuricemia y el síndrome metabólico.

Entre las enfermedades digestivas que con mayor frecuencia se asocian a la obesidad hay que destacar la litiasis biliar, hepatopatías, hernia de hiato, pancreatitis, entre otras. El exceso de grasa tanto intraabdominal como subcutánea aumentan la presión sobre la pared torácica lo que supone un aumento del trabajo respiratorio.

El trastorno respiratorio más importante asociado a pacientes obesos es el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Por otra parte, el exceso de peso supone una sobrecarga para todo el cuerpo pero fundamentalmente para las articulaciones que lo soportan, como columna vertebral, caderas, rodillas y tobillos, por lo que el

riesgo de artrosis aumenta en los obesos y representa una parte muy importante de los costos atribuidos a la obesidad. Además de la artrosis, el dolor lumbar es habitual entre las personas obesas, limitándoles sus actividades diarias.

También, el exceso de peso y la obesidad aumentan el riesgo de padecer cánceres digestivos y de los órganos sexo-genitales. Por último, las personas obesas sufren muy a menudo más presión social, incluso discriminación por su aspecto físico, llegando a desarrollar alteraciones psicosociales y trastornos de la conducta.^{12,15}

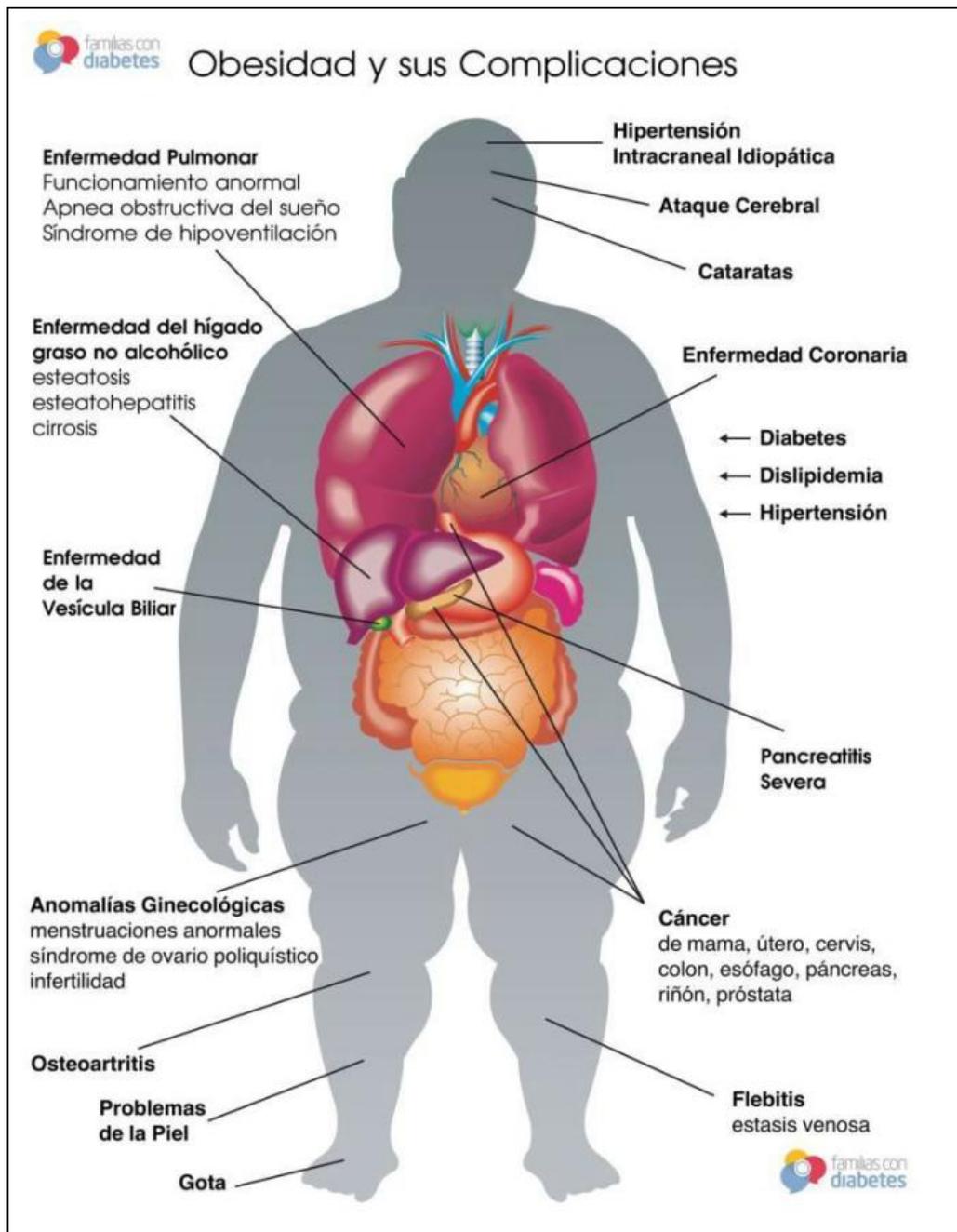


Figura 6. Las complicaciones de la obesidad. Tomado de Monereo Megías y cols, 2012.

2.2 Factores implicados en el desarrollo de la obesidad

En la actualidad se considera que la obesidad depende de varios factores, entre los que se encuentran la influencia del medio ambiente (hábitos alimentarios inadecuados y estilo de vida sedentario), alteraciones metabólicas y trastornos neuroendócrinos, factores sociológicos y componentes genéticos hereditarios. Muy posiblemente, la obesidad sea el resultado de la interacción de éstos factores.⁹

Sin embargo, varios estudios han demostrado que la susceptibilidad a padecer obesidad se relaciona en gran parte con la actividad de los factores ambientales sobre la expresión génica.^{12,15,16}

Algunos autores como Day et al (2011)¹⁶ creen que ésta susceptibilidad puede ser atenuada llevando a cabo un estilo de vida saludable, ya que ciertos genes relacionados con el riesgo de obesidad ven disminuida su actividad a través de una baja ingesta calórica y la realización de actividad física.

Por otra parte, Huang et al (2015)¹⁷, a partir de un estudio de cohortes confirmó que, además de que existe relación entre el sedentarismo y una mayor adiposidad, el ejercicio físico disminuye la asociación genética entre la actividad física y la obesidad.

Remely et al (2015)¹⁸, amplía éste concepto señalando que en función de la restricción energética, nuestro organismo se adapta. Los primeros días con una determinada dieta, los genes se expresan de una manera y al cabo de cierto tiempo, se activan o se reprimen de forma diferente.

Otros como Palou et al (2013)¹⁹, señalan además, que las alteraciones en la expresión génica pueden ser heredadas o adquiridas por la exposición a la dieta, la hipoxia, la inflamación, el ejercicio físico y particularmente a una edad temprana en la cual tiene lugar el desarrollo y las modificaciones genéticas pueden darse con una mayor facilidad.

A partir, de éstas afirmaciones, autores como Ordovás et al (2013)²⁰ y Youngson et al (2013)²¹, destacan la importancia de las modificaciones epigenéticas como son la metilación del ADN y las histonas, que en su mayoría son reguladas por factores ambientales como la ingesta dietética. Ambos coinciden en que el hecho de que la expresión génica se asocie muy frecuentemente con modificaciones de tipo epigenético, significa que las relaciones entre obesidad y epigenética tienen una gran importancia.

Por su parte, Slomko et al (2012)²², expresan que los principales factores nutricionales relacionados con la regulación epigenética son los grupos donantes de metilo, siendo trascendentales para mantener los niveles de metilación del ADN e

histonas. Por otra parte, señalan que los cambios en los porcentajes de macronutrientes y calorías ejercen un efecto directo en la expresión génica. Un ejemplo es que una dieta rica en grasa induce cambios en la metilación de un gran número de genes, sugiriendo además que la reversibilidad de las marcas epigenéticas es lenta.

Roman et al (2015)²³, se centra en el estudio de los polimorfismos, en los cuales se observan diferencias en la secuencia de nucleótidos. Muchos de ellos implican una alteración en la expresión génica. Para explicarlos, concentran su investigación en la importancia de la localización geográfica de los individuos, debido a las diferencias que existen en cuanto a la alimentación, cultura y estilo de vida.

Además de la dieta y el resto de factores ambientales mencionados, otros autores como Milagro et al (2013)²⁴ enfocan su investigación en otros factores como el estrés perinatal. Éste afecta la metilación del ADN del promotor de receptor de glucocorticoides, que se mantiene el resto de la vida y se acompaña de una menor expresión de los genes implicados.

3. Genética y obesidad

En 1.200.000 generaciones del ser humano, el genoma ha sido siempre el mismo y sólo en 2-3 generaciones con abundancia energética y modificación de los hábitos de vida, se ha producido el cambio en dieta, actividad física, figura corporal y prevalencia de enfermedades crónicas.¹⁴

Los genes definen una susceptibilidad a padecer una determinada enfermedad o condición, mientras que los factores ambientales como la dieta o el ejercicio físico modulan o determinan esta susceptibilidad. Respecto a la genética, se ha observado que los fenotipos asociados a la obesidad tienen una heredabilidad aditiva significativa.⁹

El grado de equilibrio entre la ingesta y el gasto energético es el que eventualmente determina el cambio en el peso corporal. Por ello, los estudios genéticos en éstos momentos se dirigen mayoritariamente al estudio de genes y vías metabólicas implicadas en el mantenimiento de éste equilibrio y en cómo se traducen las alteraciones en estas vías y/o genes a nivel del fenotipo asociado a la obesidad.⁹

Uno de los principales genes relacionados con el desarrollo de la obesidad es el gen FTO. Hasta el momento, éste gen es el que presenta una mayor evidencia de relación con la obesidad, aunque se estima que por sí mismo sólo influye en un 1% de la variación del peso corporal.⁹

El tratamiento de la obesidad ha sido objeto de numerosos cambios en las últimas décadas. Hasta la década de 1960, las dietas hipocalóricas eran prácticamente el único tratamiento recomendado, mientras que en la década de 1970 se vio la introducción de la terapia conductual con la promoción de un cambio en el estilo de vida y los hábitos alimentarios de los pacientes como una forma alternativa. En 1988 la Sociedad Americana de Medicina declaró que la terapia de comportamiento en sí no produce resultados favorables si no van acompañados por el tratamiento dietético y el incremento del ejercicio. Las investigaciones de los últimos 10 años en nutrición molecular se han orientado hacia el estudio de los genes y la formación de sus redes de conexión en relación con los nutrientes y al medio ambiente. Esto ha cambiado la perspectiva antigua de tratamiento la cual hace énfasis en el genoma humano y en el diseño de la dieta personalizada.²⁵

En el ser humano adulto se puede entender que la base genética explica entre el 30-40% la aparición de la obesidad.¹⁰ Aunque se han descrito casos de obesidad relacionados con una mutación concreta en un sólo gen (obesidad monogénica), la mayoría se deben a pequeñas modificaciones de muchos genes (polimorfismos), que no siguen una herencia mendeliana simple y que requieren la presencia de un ambiente determinado para manifestarse.¹⁵

3.1 La obesidad monogénica o mendeliana

La obesidad monogénica es aquella que resulta de la alteración de un sólo gen, implicado en la regulación de la ingesta principalmente, y con menor frecuencia, en alteraciones del gasto energético. Es poco frecuente y generalmente muy grave.¹⁵

Fisiológicamente, éste tipo de obesidad no es la causa de herencia más frecuente, debido a que tiene una incidencia muy baja, aproximadamente un 5% de los casos de obesidad mórbida en humanos que aparecen en la niñez y que generalmente suelen venir acompañados de diferentes trastornos neuroendócrinos, del desarrollo y alteraciones de la conducta. Hasta el día de hoy, unos 200 tipos de obesidad humana se han asociado a variaciones en un sólo gen. A partir de diversos estudios han surgido varios genes que podrían ser los responsables: leptina, receptor de leptina, proopiomelanocortina (POMC), receptor de melanocortina 4 (MC4R), receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR- γ), convertasa de prohormonas 1 (PC1) y receptor neurotrópico tipo 2 de tirosina quinasas (NTRK2). Estos genes regulan la síntesis de proteínas u hormonas implicadas en la regulación de la ingesta. Por lo tanto, si el gen está mutado y no se sintetizan éstas sustancias, los efectos anorexizantes desaparecen y la persona come más cantidad y con mayor apetencia. Sin embargo, éstos genes no solamente están implicados en manifestaciones monogénicas severas, sino que pueden estar presentes con elevada frecuencia en la población general y contribuir en cierta forma a aumentar el riesgo de obesidad.^{10,15}

Mutaciones en estos genes generan un cuadro de obesidad generalmente grave, de inicio muy precoz y con un incremento muy rápido de peso, acompañado de patrones de ingesta anómalos con tendencia a la voracidad y búsqueda continua de alimentos.¹⁰ Asimismo, estos individuos presentan fenotipos peculiares asociados a diferentes enfermedades endócrinas, generalmente alteraciones de la pubertad y disfunción gonadal.²⁶

3.2 La obesidad sindrómica

La obesidad sindrómica, desde el punto de vista de la etiología genética, se refiere a la obesidad observada en diferentes fenotipos patológicos asociados a otras enfermedades. Está relacionada con síndromes genéticos que muestran fenotípicamente la obesidad, es decir, la obesidad se manifiesta como un síntoma de la enfermedad. Como en el caso de la obesidad monogénica, la incidencia es baja y la etiología de la enfermedad es independiente del ambiente en el que se encuentra el individuo.¹⁰

Algunos de estos síndromes se asocian a anormalidades cromosómicas y otros son formas monogénicas. Un ejemplo es el Síndrome de Prader-Willi (PWS) que causa la obesidad sindrómica de herencia monogénica más común, con una incidencia aproximada de 1:15.000/ 30.000 nacidos vivos.²⁷

La mayoría se debe a la delección de una región del cromosoma 15 paterno presentando una pérdida de la expresión de los genes transmitidos por vía paterna, sin embargo, algunos casos se asocian a una disomía uniparenteral materna en esta misma región, causada por la presencia de dos cromosomas maternos sin el alelo de origen paterno. Esta situación puede ser debida a una trisomía 15 embriológica precoz, es decir, dos cromosomas 15 maternos y uno paterno, seguido de la pérdida del cromosoma paterno. El fenotipo PWS ocurre cuando éstos genes paternos están ausentes o afectados, teniendo como manifestaciones clínicas la obesidad generalizada moderada o intensa de comienzo temprano, entre el primero y el cuarto año de vida, caracterizada por estatura corta, conductas anormales, hiporreflexia, hipogonadismo, hiperfagia, retardo mental y comúnmente presentan alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa. Además, en estos pacientes hay una notable elevación de la leptina plasmática, una disminución en la secreción de la hormona del crecimiento (GH), y valores de ghrelina muy elevados con respecto a otros tipos de obesidad. Como se ha comentado anteriormente, el péptido de ghrelina tiene una función orexigénica, es decir, incrementa la ingesta de alimentos mediante vías periféricas y centrales. Estos pacientes no suelen superar los 30 años de edad.²⁸

3.3 La obesidad poligénica

Por último, la obesidad poligénica o común, resulta de la alteración de varios genes y su interacción con el medio ambiente, de ahí que los resultados obtenidos muestran una gran variación.

En contraste con la obesidad monogénica, en el que cada mutación induce sólo una susceptibilidad, la obesidad poligénica requiere la presencia de otras variantes o bien de un medio ambiente obesógeno para determinar el fenotipo. Estudios recientes sobre genomas en familias, empiezan a establecer vínculos entre diferentes polimorfismos y el desarrollo de obesidad.²⁹

II. Objetivos:

El objetivo de éste trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica de las investigaciones científicas publicadas desde el año 2000 hasta la actualidad sobre nutrigenómica y obesidad para tener una visión actualizada de los avances en el tratamiento de la obesidad, con énfasis en el genoma humano y en el diseño de dietas personalizadas.

III. Métodos:

Se revisaron sistemáticamente publicaciones científicas que abordan ésta problemática en diferentes países del mundo, a partir del año 2000 hasta la actualidad, dado que las técnicas genéticas se han desarrollado a partir del siglo XXI.

En forma excepcional, se consideraron algunas referencias de fecha anterior cuando se las consideró relevantes y vigentes.

IV. Resultados y discusión:

Los artículos científicos revisados fueron agrupados por lugar geográfico en el que se realizó la investigación, por tema investigado y número de veces que fue citado.

Agrupación de los artículos por lugar geográfico de investigación		
Europa:12	EE.UU: 8	América Latina: 6
• España: 10		• México: 3
• Reino Unido: 2		• Cuba: 1
		• Argentina: 1
		• Chile: 1

Agrupación de los artículos por tema investigado	
Tema	N° de artículos
Nutrigenómica/nutrigenética	7
Nutrigenética y obesidad	15

<u>Número de citas para cada artículo científico</u>	
¹ Genómica nutricional	13
² Encuesta nacional de factores de riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina.	145
³ Nutrigenética	10
⁴ Genómica nutricional: Conceptos y expectativas.	14
⁵ Nutrigenómica: revisión del estado actual y aplicaciones	19
⁶ La nutrigenómica	21
⁷ Panorama actual de la Nutrigenómica. ¿Esperanza o Realidad?	10
⁸ Genética, nutrición y enfermedad	95
⁹ Genética en el tratamiento de la obesidad: nutrigenética y nutrigenómica en la era de la medicina personalizada y preventiva	9
¹⁰ The Dutch Famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease	143
¹⁴ Obesidad, una epidemia mundial. Implicaciones de la genética	95
¹⁶ Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies.	127
¹⁷ Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions.	33

¹⁸ Remely M, Lovrecic L, de la Garza A, Migliore L, Peterlin B, Milagro F et al. Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients.	30
²⁰ Predictors of obesity: the “power” of the omics.	17
²¹ What obesity research tells us about epigenetic mechanisms?	65
²² Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans.	99
²³ Genome-based nutrition: An intervention strategy for the prevention and treatment of obesity and nonalcoholic steatohepatitis.	15
²⁴ Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones	9
²⁵ Obesidad y Nutrigenómica	54
²⁶ The Genetics of in humans obesity	18
²⁹ Nutritional Genetics and Energy Metabolism in Human Obesity	6
³⁰ Nutrigenómica y Obesidad	54

La intervención de la nutrigenómica en el tratamiento de la obesidad basado en la expresión de genes tiene como objetivos:

- Identificar genes involucrados en el desarrollo de la obesidad y enfermedades relacionadas
- Identificar elementos de la dieta que son benéficos o perjudiciales para el desarrollo de la obesidad
- Establecer requerimientos individuales de nutrientes específicos basados en la composición genética de cada persona
- Conocer los mecanismos moleculares genómicos que controlan el equilibrio energético.²⁵

El sistema de control del peso corporal es complejo, siendo más de 250 los genes que han sido relacionados con la obesidad humana.³⁰

En la mayoría de los casos, la etiología de la obesidad es de origen poligénico o multifactorial. La herencia genética a través de genes específicos puede influir en la regulación del apetito (leptina, ghrelina, receptores de melanocortina, receptores de péptido Y), en la termogénesis y el metabolismo energético, así como en diferentes procesos, incluyendo la adipogénesis. Sin embargo existen variantes genéticas que parecen interactuar con la dieta de los sujetos.⁵

En todas las publicaciones científicas que se han revisado, los genes FTO, MC4R, el gen de la leptina y el gen del receptor de leptina, son los más citados, cuyas funciones y polimorfismos se describen en el siguiente cuadro.

Tabla 3: Genes asociados con la obesidad.⁹

Gen	Funciones	Polimorfismos	Posible intervención nutricional
FTO (asociado a la masa grasa y la obesidad)	Codifica la producción de una proteína nuclear con actividad de demetilasa de ácidos nucleicos. Interviene en: -reparación del ADN -homeostasis de la temperatura -regulación del almacenamiento de lípidos y del tejido adiposo. La proteína se localiza principalmente en el hipotálamo, en la región que controla el balance energético y los niveles de la misma están regulados por la ingesta y el ayuno.	Se han señalado por lo menos 20 polimorfismos asociados a la obesidad y con la susceptibilidad a la diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. Se asocian con la dificultad para sentir saciedad. Influye en el mecanismo de ingesta y saciedad y como consecuencia repercute en el aumento de tejido adiposo y masa corporal.	Incrementar la cantidad de fibra y repartir las comidas a lo largo del día
El gen de la leptina	La leptina es una hormona sintetizada principalmente por los adipocitos. Está presente en la circulación sanguínea y regula el contenido de grasa corporal y el balance energético. Los niveles circulantes de leptina son proporcionales a la cantidad de grasa almacenada en el organismo y su misión es regular el apetito, informando al cerebro la cantidad de grasa que tienen los adipocitos.	El gen LEP codifica a la leptina y cuando sufre mutaciones puede generar una proteína truncada con niveles no detectables en suero, dando lugar a obesidad severa de inicio temprano.	Brindar la cantidad de energía diaria que realmente necesita el individuo y no la que indica su cerebro.
El gen del receptor de la leptina (LEPR)	La leptina al llegar a sus órganos diana es reconocida por sus receptores situados en la membrana plasmática celular. Hasta el momento, se han encontrado receptores de leptina en casi todos los tejidos analizados, siendo muy abundantes en el hipotálamo.	Si bien las mutaciones en el gen LEPR son raras, los individuos que las presentan tienen un fenotipo similar al de los individuos con déficit de leptina: obesidad e hiperfagia.	Brindar la cantidad de energía diaria que realmente necesita el individuo y no la que indica su cerebro.
El gen MC4R	Codifica para una proteína llamada receptor de melanocortina 4, localizada principalmente en el hipotálamo, formando parte del sistema principal que regula la homeostasis energética. La principal función de éste receptor es desencadenar efectos anorexígenos (supresión del apetito).	Las mutaciones en MC4R reducen la función del receptor o la eliminan por completo, lo que incrementa considerablemente la sensación de apetito y lo convierten en la causa genética más común de la obesidad en humanos.	Restricción de calorías, a través del control de las porciones y de la selección de alimentos

Gracias a los test nutrigenéticos o nutrigenómicos se pueden llevar a cabo análisis genéticos que pueden determinar la presencia de polimorfismos que predisponen a diferentes enfermedades. Conociendo éstos resultados se puede idear una dieta personalizada que oriente sobre los alimentos indicados en función del perfil genético.⁹ De ésta forma, se evitan las recomendaciones generales que sólo tienen en cuenta aspectos individuales. La genómica nutricional nace como un complemento para adaptar las necesidades nutricionales de cada individuo y así mejorar la alimentación y la salud, aunque todavía falta mucho por investigar y descubrir, como identificar todos los SNPs ó conocer todas las interacciones nutriente-gen.⁹

Con el desarrollo de la nutrigenómica es posible activar genes de manera específica a través del consumo de nutrientes específicos que proporcionan algunos alimentos. De manera que se podría utilizar ésta estrategia con diferentes fines, como estimular la oxidación del exceso de ácidos grasos y glucosa, además de reducir las concentraciones de colesterol que se asocian con el desarrollo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Esto tendría un impacto muy importante en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas degenerativas.⁶

Con la nutrigenómica se abren nuevas expectativas de desarrollo de alimentos funcionales para el control de la obesidad basados en el conocimiento de la bioactividad específica de determinados nutrientes en relación con el sistema de control del peso corporal y sus mecanismos de acción. Aunque los estudios son todavía escasos y limitados, son ejemplos incipientes los siguientes:

a. *Ácidos grasos*: Los PUFA (ácidos grasos poliinsaturados) pueden activar el catabolismo hepático de ácidos grasos, inhibir la lipogénesis hepática y activar la expresión de proteínas desacoplantes, siendo de especial interés los isómeros de CLA (ácido linoleico conjugado). También se han descrito efectos de alimentos ricos en ácidos grasos de cadena media (laúrico) activando la termogénesis.

b. Isoprenoides: En particular los relacionados con la vitamina A activan la expresión de proteínas desacoplantes y favorecen la movilización de las reservas grasas en modelos animales.

c. Carbohidratos: El ratio glucosa/fructosa y el índice glucémico de los alimentos pueden ser factores con impacto sobre el sistema insulínico y de regulación del peso corporal.

d. Minerales: Se destacan diferentes estudios que sugieren un efecto anti-obesidad del calcio dietético.

e. Proteínas y aminoácidos: Se han descrito efectos específicos del triptófano y los aminoácidos aromáticos, y la posible importancia reguladora de los aminoácidos ramificados, y de la arginina e histidina, en el control del peso corporal, así como efectos saciantes de determinados péptidos de bajo peso molecular.

No obstante, los efectos pueden depender considerablemente de las combinaciones y condiciones (matriz del alimento, biodisponibilidad, interacciones, procesado, etc.) en que se dispongan los nutrientes de interés y, de hecho, actualmente no es posible predecir la acción de éstos nutrientes de modo suficientemente preciso para el desarrollo de alimentos funcionales.³⁰

V. Conclusión:

Es importante destacar que las investigaciones realizadas en las últimas décadas bajo el proyecto genoma humano permitieron relacionar la genética con la nutrición, creando nuevas disciplinas con un gran potencial: la nutrigenética y la nutrigenómica. Todos los estudios científicos mencionan la importancia de la aplicación de ambas en el desarrollo de dietas que se adapten al perfil genético de cada persona, personalizando la nutrición, con el fin de impedir ó retrasar el desarrollo de algunas enfermedades, lo que se traduce en beneficio para la salud.

También acuerdan en los siguientes aspectos:

- Hay genes que todavía no han sido suficientemente estudiados como para conocer su vinculación con la obesidad o alguna otra patología.
- Todavía no existen bases consensuadas y universalmente aceptadas para difundir sobre intervenciones nutrigenómicas estandarizadas.
- Los individuos deberán modificar sus hábitos alimentarios, afrontar la idea del padecimiento de posibles enfermedades y se deberá velar por el resguardo de la información.
- En la actualidad, hay poco conocimiento al respecto por parte de la población y un acceso casi nulo a los estudios y tratamientos implicados.
- La investigación realizada hasta el momento se ha llevado a cabo en países del primer mundo (Estados Unidos, Europa)

A raíz de éste avance, se desprenderán otros puntos de investigación por parte de empresas para el desarrollo e innovación, ya sea de insumos genéticos, farmacéuticos como alimenticias.

En el eje educativo es necesario plantear la necesidad de formar profesionales calificados, con conocimientos sólidos y actualizados sobre la temática. Se deberá

contemplar el estudio del diseño curricular universitario para las carreras de grado y pos grado, ya que en la actualidad no se cubren dichos aspectos.

Sin lugar a dudas, la nutrigenómica es el paso a una nutrición preventiva y predictiva, y en un futuro no muy lejano, puede llegar a mostrar resultados exitosos si se conjugan todas las disciplinas involucradas en la salud humana.

VI. Referencias bibliográficas

¹Corella D. Genómica nutricional. Rev alimentación, nutrición y salud. 2007;14(4):2-14. Disponible en http://www.institutodanone.es/assets/ans_4_2007.pdf. Consultado abril 20, 2017

²Ferrante D y cols. Encuesta nacional de factores de riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de corte transversal. Rev Argent Salud Pública. 2011;2(6):34-41

³Ordovás J, Carmena R. Nutrigenética. 2010

⁴Martínez-López E y cols. Genómica nutricional: Conceptos y expectativas. Rev de Endocrinología y Nutrición. 2013;21(1):22-34. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er131d.pdf>. Consultado abril 05, 2017

⁵Ridner E y cols. Nutrigenómica: revisión del estado actual y aplicaciones. Actualización en Nutrición, SAN. 2009;10(2):115-123. Disponible en http://www.revistasan.org.ar/pdf_files/trabajos/vol_10/num_2/RSAN_10_2_115.pdf. Consultado mayo 15, 2017

⁶Torres M. La nutrigenómica. Universidad Nacional Autónoma de México.2014

⁷Fernandez J, Benito J. Panorama actual de la Nutrigenómica. ¿Esperanza o Realidad? Rev nutrición clínica y dietética hospitalaria. 2008;28(3):38-47. Disponible en http://www.nutricion.org/publicaciones/revistas/nutricion-28-3_38_47.pdf. Consultado marzo 03, 2017

⁸Instituto Tomás Pascual Sanz y Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Genética, nutrición y enfermedad. Madrid (España). Ed EDMISA. 2008

⁹Blas A, Canales E. Genética en el tratamiento de la obesidad: nutrigenética y nutrigenómica en la era de la medicina personalizada y preventiva [tesina de grado]. Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2015

¹⁰Kyle UG, Pichard C. The Dutch Famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Rev Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*: July 2006 - Volume 9 - Issue 4 - p 388–394. Disponible en doi:10.1097/01.mco.0000232898.74415.42. Consultado junio 06, 2017

¹¹Torresani M, Somoza M. Lineamientos para el cuidado nutricional. 4^a ed. Buenos Aires, Argentina. Eudeba. 2016

¹²Foz M, Formiguera X. Obesidad. 1^a ed. Barcelona, España Hartcourt-Brace. 1998

¹³Moreno B, Moreno S, Alvarez J. La Obesidad en el Tercer Milenio. 3^a ed. Madrid, España Médica Panamericana. 2006

¹⁴Hernández Triana M, Ruiz Álvarez V. Obesidad, una epidemia mundial. Implicaciones de la genética. *Rev Cubana de Investigación Biomédica*. 2007;26(2). Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002007000300010. Consultado mayo 05, 2017.

¹⁵Monereo Megías S, Iglesias Bolaños P, Guijarro de Armas G. Nuevos Retos en la Prevención de la Obesidad: Tratamientos y Calidad de Vida. 1^a ed. Bilbao, España Fundación BBVA. 2012

¹⁶Day F, Loos R. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. *Rev. J. Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011;4(4):222-238 Disponible en <https://doi.org/10.1159/000332158>. Consultado junio 06, 2017

¹⁷Huang T, Hu F. Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions. *BMC Med Genomics*. 2015; 8 Suppl 1:S2

¹⁸ Remely M, Lovrecic L, de la Garza A, Migliore L, Peterlin B, Milagro F et al. Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients. *Rev. Br J Pharmacol*. 2015;172(11):2756-2768. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1111/bph.2015.172.issue-11>. Consultado mayo 15, 2017

¹⁹Palou A, Bonet ML. Challenges in obesity research. *Nutr Hosp.* 2013;28 Suppl 5:144-153. Grupo Aula medica. Madrid, España

²⁰Ordovás Muñoz J. Predictors of obesity: the “power” of the omics. *Rev.PubMed Journals Nutr Hosp.* 2013;28 Suppl 5:63-71. Disponible en <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.sup5.6919>. Consultado julio 07, 2017

²¹Youngson N, Morris M. What obesity research tells us about epigenetic mechanisms. *Rev. Philos Trans R SocLond B Biol Sci.* 2013;368(1609): Disponible en <https://dx.doi.org/10.1098%2Frstb.2011.0337>. Consultado julio 07, 2017

²²Slomko H, Heo H, Einstein F. Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans. *Rev Endocrinology.* 2012;153(3):1025-1030. Disponible en <https://doi.org/10.1210/en.2011-1759>. Consultado junio 06, 2017

²³Roman S, Ojeda Granados C, Ramos López O, Panduro A. Genome-based nutrition: An intervention strategy for the prevention and treatment of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Rev World J Gastroenterol.* 2015;21(12):3449-3461. Disponible en <https://dx.doi.org/10.3748%2Fwjg.v21.i12.3449>. Consultado junio 06, 2017

²⁴Milagro F, Martínez J. Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones. *Rev. De Endocrinología y Diabetes.* 2013;6(3):108-114. Disponible en <http://dadun.unav.edu/bitstream/10171/29685/1/RevChilMartinez2013.pdf>. Consultado julio 07, 2017

²⁵Rodríguez León O, Alvarado Carrillo V, Torres González L, Pizano Nava M. Obesidad y Nutrigenómica. 2007. Disponible en <http://entretextos.leon.uia.mx/num/14/PDF/E14-Art9.pdf>. Consultado junio 23, 2017

²⁶Stephen O'Rahill, Sadaf Farooqi. The genetics of human obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1471):1095–1105. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1642700>. Consultado 29 mayo, 2017

²⁷Delrue M, Michaud J. Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clinical Genetic*. 2004; 66(2):83-93. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0009-9163.2004.00300.x/abstract;jsessionid=CFEFBC5F91981EA3ABA538B9A5E91E51.f02t04>. Consultado junio 10, 2017.

²⁸Miguel Soca P, Cruz Lage L, García Niebla L. *Obesidad sindrómica*. Ciencias Holguín, 2009

²⁹Carole A. Conn & Roger A. Vaughan & William S. Garver. *Nutritional Genetics and Energy Metabolism in Human Obesity*. *Rev Curr Nutr Rep*. 2013;2:142–150. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/257806170_Nutritional_Genetics_and_Energy_Metabolism_in_Human_Obesity. Consultado junio 25, 2017

³⁰Palou A, Bonet ML, Picó C, Rodríguez AM. *Nutrigenómica y Obesidad*. *Rev Med Univ Navarra*. 2004; 48(2):36-48. Disponible en https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/37450478/Nutrigenomica_y_obesidad.pdf. Consultado agosto 16, 2017

³¹Bah Mariama. *Bases genéticas de la obesidad: nutrigenética, epigenética, metagenoma y obesidad [tesina de grado]*. Zaragoza, España: Universidad de Zaragoza; 2014

VII. Glosario

Glosario 1. TÉRMINOS SOBRE GENOMICA NUTRICIONAL

Genómica/Genoma: es el conjunto de genes contenidos en los cromosomas, lo que puede interpretarse como la totalidad del material genético que posee un organismo o una especie en particular. La secuencia de ADN que conforma el genoma humano contiene la información codificada, necesaria para la expresión, altamente coordinada y adaptable al ambiente, del proteoma humano, es decir, del conjunto de las proteínas del ser humano. En definitiva, el proteoma fundamenta la particular morfología y funcionalidad de cada célula.

Ómica: es un neologismo proveniente del inglés (Omics) que en Biología Molecular se utiliza como sufijo para referirse al estudio de la totalidad o del conjunto de algo, como genes, organismos de un ecosistema, proteínas, o incluso las relaciones entre ellos

Transcriptoma: cambios a nivel de la expresión de los genes, empleando técnicas que permiten analizar las moléculas de ARN

Proteómica: Nivel de expresión y cuantificación de proteínas, equivalente proteínico del genoma

Metabolómica: Efecto que tienen los metabolitos en una célula, tejido u organismo completo.

Glosario 2. TERMINOS SOBRE GENETICA.

Gen: es considerado la unidad de almacenamiento de información genética y unidad de la herencia genética, pues transmite esa información a la descendencia. Los genes se disponen, pues, a lo largo de ambas cromátidas de los cromosomas y ocupan, en el cromosoma, una posición determinada llamada locus. El conjunto de genes de una especie se denomina genoma. Los genes están localizados en los cromosomas en el núcleo celular

Cromosoma: son cada una de las estructuras altamente organizadas, formadas por ADN y proteínas, que contiene la mayor parte de la información genética de un individuo.

ADN: Sigla de ácido desoxirribonucleico, proteína compleja que se encuentra en el núcleo de las células y constituye el principal constituyente del material genético de los seres vivos

ARN: Sigla de ácido ribonucleico, ácido nucleico que participa en la síntesis de las proteínas y realiza la función de mensajero de la información genética. El ARN está presente en los seres vivos bajo formas diversas.

Proteína: Las proteínas están formadas por aminoácidos. Las proteínas de todos los seres vivos están determinadas mayoritariamente por su genética, es decir, la información genética determina en gran medida qué proteínas tiene una célula, un tejido y un organismo. Las proteínas desempeñan un papel fundamental para la vida y son las biomoléculas más versátiles y diversas. Son imprescindibles para el crecimiento del organismo y realizan una enorme cantidad de funciones diferentes

Enzima: son moléculas de naturaleza proteica que catalizan reacciones químicas, siempre que sean termodinámicamente posibles: una enzima hace que una reacción química que es energéticamente posible pero que transcurre a una velocidad muy baja, sea cinéticamente favorable, es decir, transcurra a mayor velocidad que sin la presencia de la enzima. En estas reacciones, las enzimas actúan sobre unas moléculas denominadas sustratos, las cuales se convierten en moléculas

diferentes denominadas productos. Casi todos los procesos en las células necesitan enzimas para que ocurran a unas tasas significativas. A las reacciones mediadas por enzimas se las denomina reacciones enzimáticas

Transcripción: La transcripción del ADN es el primer proceso de la expresión génica, mediante el cual se transfiere la información contenida en la secuencia del ADN hacia la secuencia de proteína utilizando diversos ARN como intermediarios. Durante la transcripción genética, las secuencias de ADN son copiadas a ARN mediante una enzima llamada ARN polimerasa la cual sintetiza un ARN mensajero que mantiene la información de la secuencia del ADN. De esta manera, la transcripción del ADN también podría llamarse síntesis del ARN mensajero

SNP: Un polimorfismo de un solo nucleótido o SNP (Single Nucleotide Polymorphism, pronunciado snip) es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G) de una secuencia del genoma. Los SNPs por si mismos no proporcionan información sobre genes específicos; simplemente indican una localización cromosómica que es probable que esté estrechamente asociada con un fenotipo dado

Genotipo: se refiere a la información genética que posee un organismo en particular, en forma de ADN. Normalmente el genoma de una especie incluye numerosas variaciones o polimorfismos en muchos de sus genes. El genotipo, junto con factores ambientales que actúan sobre el ADN, determina las características del organismo, es decir, su fenotipo.

Fenotipo: la expresión del genotipo en función de un determinado ambiente. Un fenotipo es cualquier característica o rasgo observable de un organismo, como su morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas, fisiología y comportamiento. El fenotipo está determinado fundamentalmente por el genotipo, o por la identidad de los alelos, los cuales, individualmente, cargan una o más posiciones en los cromosomas.

Glosario 3. TERMINOS SOBRE OBESIDAD

Enfermedades crónicas no trasmisibles (ECNT): son enfermedades de larga duración cuya evolución es generalmente lenta. Estas enfermedades representan una verdadera epidemia que va en aumento debido al envejecimiento de la población y los modos de vida actuales que acentúan el sedentarismo y la mala alimentación

Epidemia: Enfermedad que ataca a un gran número de personas o de animales en un mismo lugar y durante un mismo período de tiempo.

Grasa corporal: en el organismo se distingue la masa grasa, que corresponde a las células adiposas, y la masa magra, que corresponde a los músculos. El cuerpo siempre contiene grasa, es algo fisiológico. Para medirla, se pueden utilizar diferentes métodos: la medida del pliegue cutáneo (se mide el espesor de un pinzamiento de la piel en distintos lugares del cuerpo, lo que permite evaluar la grasa subcutánea) o la impedanciometría bioeléctrica (se pasa por el cuerpo una corriente eléctrica, cuya resistencia está vinculada a la tasa de materia grasa). Pero también se puede utilizar una fórmula empírica derivada del índice de masa corporal (IMC) que permite calcular el porcentaje de grasa corporal

Masa adiposa: El tejido adiposo o tejido graso es el tejido de origen mesenquimal (un tipo de tejido conjuntivo) conformado por la asociación de células que acumulan lípidos en su citoplasma: los adipocitos

Masa magra: la masa magra es toda la masa de nuestro cuerpo que no es grasa, pudiendo ser no solo hueso, sino también músculos y otros tejidos (como por ejemplo los órganos). Es decir, es la masa corporal libre de grasa

Morbimortalidad: Proviene de la ciencia médica y combina dos conceptos como la morbilidad y la mortalidad. La morbilidad es la presencia de un determinado tipo de enfermedad en una población y la mortalidad es la estadística sobre las muertes en una población determinada, es decir, son aquellas enfermedades causantes de la muerte en determinadas poblaciones, espacios y tiempo.

Antropometría: Estudio de las proporciones y las medidas del cuerpo humano

Índice de masa corporal (IMC): Una medida de la obesidad se determina mediante el índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m}^2\text{]}$)

Enfermedad metabólica: Las enfermedades metabólicas congénitas (también conocidas como errores innatos del metabolismo o metabolopatías congénitas) son un grupo de trastornos genéticos poco comunes con los cuales el cuerpo no es capaz de transformar los alimentos adecuadamente

Metabolismo: Conjunto de los cambios químicos y biológicos que se producen continuamente en las células vivas de un organismo

Obesidad androide: La obesidad androide o central localiza la grasa en el tronco. El tejido adiposo se suele acumular en la mitad superior del cuerpo, sobre todo en la región abdominal. Este tipo de obesidad es más frecuente en hombres y sus complicaciones implican un mayor riesgo cardiovascular y alteraciones metabólicas

Obesidad ginoide: La obesidad ginoide también es llamada obesidad gluteofemoral, periférica, imoide o, comúnmente, de tipo pera. Este tipo de obesidad se caracteriza por la acumulación de grasa en caderas y muslos y es más frecuente en mujeres.

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2): es un trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia (nivel alto de azúcar en la sangre) en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina; en contraste con la diabetes mellitus tipo 1, en la que hay una falta absoluta de insulina debido a la destrucción de los islotes pancreáticos.

Dislipidemias: es la alteración de los niveles de lípidos en la sangre. Los lípidos son un conjunto de moléculas que circulan en la sangre, dentro de las que se encuentran el colesterol total, el colesterol LDL, el colesterol HDL y los triglicéridos.

Hipertensión arterial: es el aumento de la presión arterial de forma crónica. Es una enfermedad que no da síntomas durante mucho tiempo y, si no se trata, puede desencadenar complicaciones severas como un infarto de miocardio, una hemorragia o

trombosis cerebral, lo que se puede evitar si se controla adecuadamente. Las primeras consecuencias de la hipertensión las sufren las arterias, que se endurecen a medida que soportan la presión arterial alta de forma continua, se hacen más gruesas y puede verse dificultado al paso de sangre a su través. Esto se conoce con el nombre de arterosclerosis

Enfermedades cardiovasculares: es un término amplio para problemas con el corazón y los vasos sanguíneos. Estos problemas a menudo se deben a la aterosclerosis. Esta afección ocurre cuando la grasa y el colesterol se acumulan en las paredes del vaso sanguíneo (arteria)

Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS): Síndrome de apnea e hipopnea obstructivas del sueño (SAHOS) El SAHOS es una enfermedad causada por episodios repetitivos de cierre (apneas) o estrechamiento (hipopnea) de las vías respiratorias altas a nivel de la faringe, con el trabajo de los músculos respiratorios preservado

Hipogonadismo: El hipogonadismo (hipo-: carencia o defecto de; -gónada: órgano sexual) es un trastorno en que los testículos u ovarios no son funcionales o hay incapacidad genética del hipotálamo para secretar cantidades normales de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas). Las características sexuales masculinas o femeninas no están desarrolladas: huesos finos, músculos débiles, vello leve, la voz se reduce un poco a su tono grave. Es una de las diversas causas de esterilidad.

Hiperfagia: término que proviene del griego hiper- (abundancia, exceso) y -fagia (comer), es una situación caracterizada por un aumento excesivo de la sensación de apetito e ingestas descontroladas de alimentos, sin razón aparente.

Obesigéno: El ambiente obesogénico está relacionado con un ambiente de muchas comodidades, que conlleva al sedentarismo y acceso a alimentos muy energéticos.