

Nutrigenética y nutrigenómica: la revolución sanitaria del nuevo milenio. Implicancias clínicas en síndrome metabólico y diabetes tipo 2

Dr. Raúl Pisabarro*

Resumen

El creciente conocimiento de la interacción gene-nutriente revolucionará el manejo de las grandes epidemias sanitarias del siglo XXI: obesidad, síndrome metabólico y diabetes 2, cuyo piso común es el aumento de enfermedad cardiovascular y cáncer.

Hoy día, mediante la nutrigenética es posible prevenir o mejorar el manejo de estas enfermedades.

Esta nueva área en nutrición molecular puede dividirse en el accionar de ciertos nutrientes sobre la regulación de la expresión genética: nutrigenómica, y la repuesta de la estructura genética particular del individuo a ciertos nutrientes: nutrigenética.

En la presente revisión nos concentraremos en desarrollar algunos avances importantes de utilidad clínica alcanzados por la nutrigenética y nutrigenómica durante los últimos años.

Particularmente la interacción gene-nutriente conferida por los ácidos grasos de la dieta.

Interacción trascendente en la génesis de las epidemias sanitarias del nuevo milenio.

Expondremos trabajos y líneas de investigación propios con enfoque clínico práctico.

Palabras clave: NUTRICIÓN.
GENÉTICA.
GENÓMICA.
BIOLOGÍA MOLECULAR.
DIETOTERAPIA.

Introducción

La secuencia del genoma humano ha permitido el desarrollo de una nueva disciplina: la nutrigenómica y la nutrigenética. Esta nueva área en nutrición molecular puede dividirse en el accionar de ciertos nutrientes sobre la regulación de la expresión genética: nutrigenómica, y la repuesta de la estructura genética particular del individuo a ciertos nutrientes: nutrigenética.

Este portentoso avance permitirá adelantarse por décadas en el bloqueo de la expresión de enfermedades metabólicas como la diabetes, obesidad y dislipemias y cier-

tos cánceres; pero también acarreará problemas éticos y legales, por lo que deberá legislarse en la protección y confidencialidad para el paciente.

Nutrigenómica y nutrigenética

El concepto de interacción gene-nutriente en la expresión de enfermedad no es reciente. Desde la primera mitad del siglo XX se conocen la fenilcetonuria⁽¹⁾ y la galactosemia⁽²⁾, enfermedades monogénicas, condición que las hace fáciles de detectar y tratar con cambios en la dieta. Tanto la fenilcetonuria como la galactosemia pueden ser detectadas por screening poco después del nacimiento y ser manejadas con dietas bajas en fenilalanina y lactosa, respectivamente, evitando el retardo mental y otros daños.

Más reciente es el descubrimiento del gene de la metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), modulado por la ingesta de folato. Alteraciones de este gene, muy frecuentes en población caucásica (14%-18%) propenden al au-

* Profesor Agregado de Endocrinología y Metabolismo. Facultad de Medicina. Universidad de la República Oriental del Uruguay.

Correspondencia: Dr. Raúl Pisabarro

E-mail: pisabarro81@hotmail.com

Recibido: 4/4/05.

Aceptado: 6/2/06.

mento de la homocisteína plasmática, un importante factor de riesgo vascular. La detección del polimorfismo en grupos de riesgo permite prevenir eventos cardiovasculares. La simple suplementación de folato y vitamina B12, corrige los niveles de este marcador de riesgo.

En oposición, las enfermedades crónicas del nuevo milenio: obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad vascular y cáncer, expresan complejas interacciones poligénicas con el ambiente. La más importante interacción ambiental con nuestros genes la confieren los nutrientes ingeridos.

La incidencia de la interacción gene-nutriente en muchas enfermedades crónicas es cada vez más evidente⁽³⁾. Se estima que una nutrición saludable disminuiría 35% la incidencia global de cáncer. Los alimentos ingeridos contienen miles de sustancias biológicamente activas, muchas de las cuales pueden aportar un sustancial beneficio para la salud⁽³⁾. Muchos componentes de los alimentos, como sulforano, curcumanos, licopeno y polifenoles del té verde, se sitúan entre los más promisorios agentes protectores de cáncer evaluados hasta el presente⁽⁴⁾.

Hoy día es posible identificar polimorfismos que predisponen a enfermedad ante una nutrición no saludable. El riesgo de padecer enfermedades como diabetes tipo 2, enfermedad vascular y neurológica, cáncer, hemocromatosis, osteoporosis, metabolismo lipídico, función del sistema inmunológico y otras, puede disminuirse modificando la ingesta nutricional del individuo⁽⁵⁾.

Los avances en nutrigenética están permitiendo identificar subgrupos de riesgo en enfermedades poligénicas complejas como la obesidad, insulinoresistencia y diabetes 2⁽⁶⁾. Nuestro grupo ha demostrado recientemente la relación entre ingesta de grasa trans y saturada y diabetes 2 en portadores del polimorfismo PPARgamma2Pro12Ala, polimorfismo muy frecuente en población caucásica (15%-20%)⁽⁶⁾. Este hallazgo permite identificar subgrupos de alto riesgo para diabetes tipo 2.

El concepto de nutrigenética está en la punta de la revolución sanitaria del nuevo milenio.

Dada la amplitud del tema, imposible de discutir en un breve capítulo, nos concentraremos en desarrollar algunos avances importantes de utilidad clínica alcanzados por la nutrigenética y nutrigenómica durante los últimos años en la interacción gene-nutriente conferida por los ácidos grasos de la dieta. Esta interacción es trascendente en la génesis de las epidemias sanitarias del nuevo milenio: obesidad, insulinoresistencia, diabetes tipo 2, riesgo vascular y cáncer.

Grasas dietéticas en la interacción gene-nutriente

Los ácidos grasos de la dieta son fundamentales para la preservación de la vida: confieren estructura para membranas y hormonas, son señales metabólicas intracelulares

sobre los genes, son fuente de energía acumulable, necesaria, desde el punto de vista teleológico, para épocas de hambruna. Estas señales metabólicas y estructuras de membrana difieren de acuerdo con las características fisicoquímicas de estos ácidos grasos.

Evidencias de la grasa dietética en la condición de insulinoresistencia

Ácidos grasos saturados de la dieta, su acción nutrigenética

La evidencia de que la grasa saturada propende sobrepeso e insulinoresistencia e hiperinsulinemia compensadora (IR-HC)^(7,8), y sus comorbilidades: estado inflamatorio crónico⁽⁹⁾, riesgo vascular⁽¹⁰⁾, diabetes 2⁽¹¹⁾ y ciertos cánceres⁽¹²⁾, es abrumadora. Los ácidos grasos saturados (AGS) propenden al sobreconsumo por acciones sobre los mecanismos centrales del control alimentario a nivel hipotalámico y los centros vinculados al placer y permiso del sistema endocanabinoide^(13,14). En ratas, que AGS determinan regulación descendente del receptor largo de la leptina en el hipotálamo⁽¹⁵⁾. Como una de las acciones fundamentales de la leptina es controlar el apetito, la disminución de su acción libera vías orexígenas y lipogénicas.

Esta acción nutrigenética, la promoción de sobreconsumo ante la ingesta de AGS, desde el punto de vista teleológico, ha sido fundamental para la preservación de la especie durante los tiempos de hambruna. Nosotros hemos hipotetizado que, desde el punto de vista teleológico, los AGS por sus características fisicoquímicas: estabilidad, conferida por el monoenlace, fuente de energía y poco espacio, dado también por el monoenlace, son ideales para depósito de energía de largo aliento, en oposición a los AGPI, que son inestables y ocupan mucho espacio por sus múltiples dobles enlaces y son más adaptados a funciones metabólicas complejas y estructura de membrana.

En ratas y en humanos se ha demostrado que los AGS de cadena larga se relacionan con insulinoresistencia⁽¹⁶⁾. En estudios randomizados, los pacientes con sobrepeso son más susceptibles de desarrollar insulinoresistencia frente a una dieta rica en AGS. En los pacientes con sobrepeso e insulinoresistencia predominan los AGS en la estructura de los triglicéridos plasmáticos⁽¹⁷⁾. Múltiples estudios han relacionado los ácidos grasos de la membrana de la célula muscular esquelética e intramiocitarios con insulinoresistencia^(18,19). Los AGS en la membrana eritrocitaria se relacionan con insulinoresistencia⁽²⁰⁾.

En el estudio KANWU⁽²¹⁾ se demostró que no se precisan grandes cantidades de AGS dietarios para generar insulinoresistencia, de hecho, en este inteligente estudio no se aumentó la cantidad de grasa ingerida sino que se varió la calidad de la misma.

Ácidos grasos trans y nutrigenética

Existe evidencia creciente de que los ácidos grasos vegetales hidrogenados (AGTrans) actúan en el mismo sentido peyorativo que los AGS, con posible mayor impacto metabólico en los cambios adversos en lipoproteínas⁽²²⁾. La hidroxilación de AGPI vegetales impide su efecto hipolipemiente y genera, por el contrario, disminución de HDL colesterol y aumento de LDL colesterol. Pero la información es todavía escasa en la relación AGTrans e IR-HC y diabetes 2⁽²³⁾. Nuestro grupo ha publicado recientemente evidencias de la relación AGTrans y diabetes 2⁽⁶⁾. En nuestro país, donde es habitual el consumo diario de galletería, bizcochería, confituras, panificados y fritos, si bien todavía no disponemos de una rotulación clara de los alimentos, nuestros estudios nos permiten estimar que el consumo AGTrans es muy alto, probablemente mayor de 15 g/día, en población urbana adulta⁽⁶⁾.

AGS y los AGTrans en la interacción gene-nutriente: el síndrome de insulinoresistencia e hiperinsulinemia compensadora (IR-HC) y sus comorbilidades

Las evidencias reseñadas arriba topografían a los AGS y posiblemente a los AGTrans en la génesis de grasa ectópica. La grasa ectópica es la verdadera frontera entre el ambiente adverso y el síndrome de IR-HC, y la simplificación de sus puntos cardinales para los clínicos: el síndrome metabólico.

El mecanismo más aceptado de cómo los AGS determinan insulinoresistencia a nivel intramiocitario es por bloqueo posreceptor (IRS 1) del receptor de insulina. Se piensa que probablemente esto ocurre mediante la configuración de AGS de cadena larga, al unirse a la AcilCoA⁽²⁴⁾. El bloqueo posreceptor de la vía metabólica intracelular de la insulina tiene como consecuencia una disminución de la codificación genética del receptor Glut 4, generando insulinoresistencia e inflamación (figura 1). Estos cambios están demostrados en roedores⁽²⁴⁾ y en humanos⁽²⁵⁾.

En obesos mórbidos, antes y seis meses después de practicarles cirugía de derivación, se les realizó una biopsia de cuádriceps para estudio histoquímico con el fin de detectar grasas intramiocitarias. También se realizó dosificación de RNA mensajero, para la codificación de Glut 4. A los seis meses, luego de un sustancial descenso ponderal, había desaparecido casi totalmente la grasa intramiocitaria y se había restaurado la señal de codificación para el receptor Glut 4 al mismo nivel que un grupo control, normopeso, sin insulinoresistencia. Este estudio, realizado por el grupo de Aldo Greco⁽²⁵⁾, ha sido uno de los más significativos en demostrar el rol de la grasa intramiocitaria en la codificación genética del receptor Glut 4.

Pero, además, los AGS y posiblemente los AGTrans inducen cambios en la fluidez de la membrana que puede

alterar la accesibilidad al receptor de insulina, la unión de la insulina al receptor y la acción insulínica (índice ácidos grasos poliinsaturados/ácidos grasos saturados bajo) y aumentan la gluconeogénesis hepática, lo que determina hiperinsulinemia compensadora^(26,27).

Nutrigenética: el predominio o exceso, o ambos, de AGS o AGTrans en la dieta se relacionan con apetito, obesidad e IR-HC, determinando un aumento de la enfermedad vascular, diabetes y ciertos cánceres. Los AGS y AGTrans están directamente relacionados con las grandes epidemias sanitarias del nuevo milenio.

Ácidos grasos poliinsaturados no hidrogenados: efectos protectores contra el síndrome de insulinoresistencia y sus comorbilidades

En la última década del año 2000 fue creciendo el concepto renovador de que la diabetes 2 era un problema en su inicio del metabolismo de los ácidos grasos dietéticos y, por lo tanto, de la estructura bioquímica de estos macronutrientes mediante un efecto nutrigenético. Pero faltaban grandes estudios que avalaran estas observaciones.

El año 2001 fue prolífico en publicaciones que relacionaban la ingesta de grasa a la incidencia de diabetes 2.

Desde el punto de vista básico se demostró en ratas que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPII) mejoran el síndrome metabólico a nivel genético, activando vías lipolíticas e inhibiendo vías lipogénicas⁽²⁸⁾.

En el estudio de Swinburn y colaboradores, un estudio randomizado que abarcó un año, donde se exploró el efecto a largo plazo de la reducción de grasa saturada en individuos con intolerancia a la glucosa, n=136, se demostró una reducción significativa de la evolución a la diabetes 2 al año (p=0,05), que se mantuvo durante cinco años de seguimiento⁽²⁹⁾.

En el Finnish Diabetes Prevention Study⁽³⁰⁾, un largo estudio de intervención randomizado, con n = 522, 172 hombres y 350 mujeres, todos con intolerancia a la diabetes (IGT), una condición prediabética, se demostró que mediante la disminución de AGS dietéticos y el aumento de la ingesta de fibra y el ejercicio disminuía significativamente el pasaje hacia la diabetes en estos pacientes de alto riesgo. La edad promedio fue de 55 años, el índice de masa corporal (IMC) de 31 kg/m² y el seguimiento de 3,2 años. La reducción del riesgo de diabetes 2 fue de 58%, p<0,001, a los cuatro años. Un importante hallazgo de este estudio fue que sólo hubo una modesta diferencia de peso (3 kg) entre el grupo intervenido y el grupo control pero sí una importante disminución del riesgo de diabetes, desplazando la atención hacia el tipo de nutrientes ingeridos y el ejercicio moderado.

El estudio en mujeres de Iowa⁽³¹⁾, un estudio prospectivo de cohorte, siguió a 35.988 mujeres, cuya edad promedio era de 55-69 años, todas no diabéticas, selecciona-

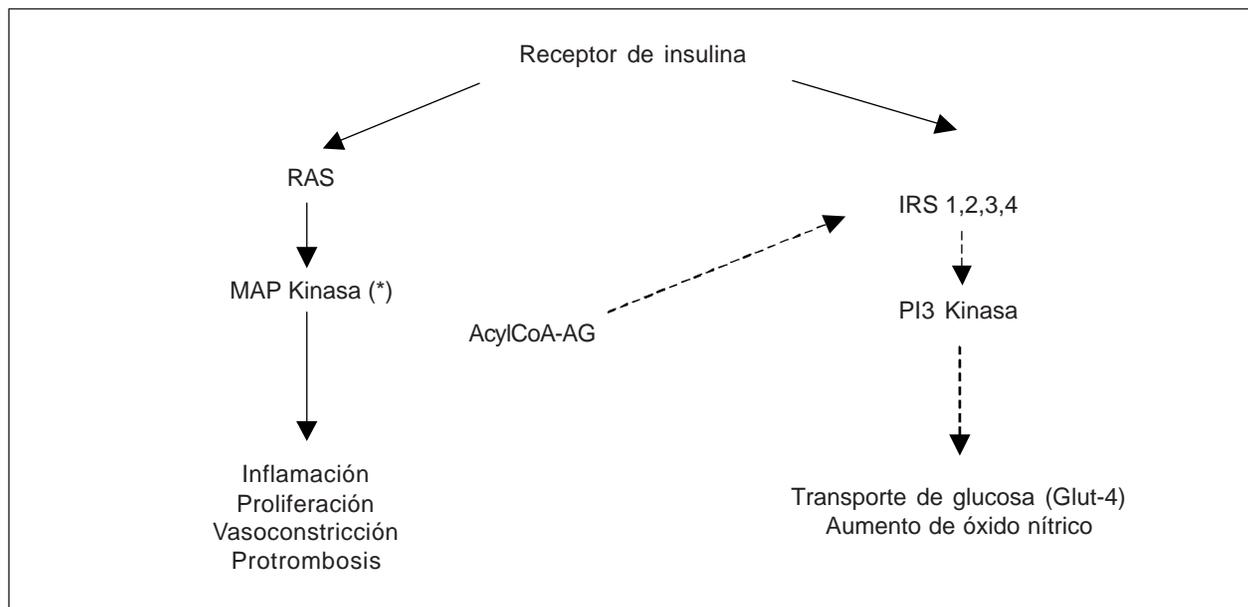


Figura 1. Simplificación del bloqueo sobre la vía metabólica determinado por los AGL intramiocitarios. Adaptado de Dresner and col., J Clin Invest 1999; 103: 253-9.
(*) Mitogenic Activated Protein Kinasa (kinasa mitogénica)

das para el envío de un cuestionario alimentario validado varias veces durante 11 años. Se detectaron 1.890 casos de diabetes 2 a lo largo del estudio. Se comprobó una relación directa entre ingesta de AGS y diabetes 2 e inversa con la ingesta de AGPI y grasa vegetal no hidrogenada (ciertas frutas, vegetales, granos, nueces, etcétera). La reducción de nuevos casos de diabetes 2 fue de 22%.

The Nurses' Health Study⁽²³⁾ siguió a 84.204 mujeres, más jóvenes que en el estudio de Iowa, cuya edad promedio fue de 34-59 años. Ninguna paciente era diabética al inicio del cohorte. El seguimiento fue de 14 años. Se realizó un cuestionario alimentario validado. Se detectaron 2.507 casos de diabetes 2 a lo largo del estudio. Este es el primero en demostrar en forma contundente una relación directa con diabetes 2 ante la ingesta de AGTrans, además de AGS. A su vez, en línea con otros estudios, se demostró una relación inversa con la ingesta de AGPI y grasa vegetal no hidrogenada con diabetes tipo 2.

Nutrigenética: estos estudios, que abarcan más de 120.000 pacientes, demuestran que los AGS y probablemente los AGTrans promueven la IR-HC y diabetes tipo 2 y, a su vez, subrayan el efecto protector de los AGPI sobre estas enfermedades.

¿Cómo actúan los AGPI sobre los genes?

La comprensión de estos complejos mecanismos permitirá en un futuro cercano identificar la susceptibilidad ge-

nética de individuos y grupos de riesgo ante los ácidos grasos de la dieta y mejorar las estrategias de prevención.

Interacción gene-nutriente: ácidos grasos de la dieta y PPAR

Los receptores peroxisome proliferator-activated (PPAR) son factores de transcripción activados por ligandos, que modulan fundamentalmente la homeostasis del metabolismo lipídico y glucídico a través de efectos genéticos.

Los PPAR modulan múltiples funciones: adipogénesis; homeostasis de la glucosa; biología vascular y aterosclerosis; efectos antiinflamatorios; inmunomoduladores y cáncer.

Sus principales ligandos naturales son los ácidos grasos de la dieta de cadena larga. Existen tres grupos de PPAR bien identificados: PPAR alfa, PPAR gamma y PPAR delta.

PPAR α se encuentra en grandes concentraciones en el miocito esquelético (siete veces más que en el tejido adiposo), en el cardiomiocito, célula beta, hepatocito, riñón y tejido vascular. Su función fundamental es promover la oxidación grasa en el tejido no adipocitario y controlar el depósito de grasa ectópica. Roger Unger ha demostrado que este efecto está permitido por la leptina⁽³²⁾. PPAR γ 2, en cambio, se halla fundamentalmente en el tejido adiposo, pero también está presente en el miocito esquelético, cardiomiocito, hepatocito, célula beta pancreática, riñón, tejido vascular y macrófagos. Su función fun-

damental es promover la síntesis de tejido adiposo subcutáneo, no endocrino, y disminuir el tejido adiposo ectópico (aunque no está claro su efecto en tejidos donde no tiene mucha densidad), tejido adiposo intraabdominal, cuyo adipocito tiene carácter endocrino y promueve lipotoxicidad e IR-HC.

Los AGPI (n-6 y n-3) de la dieta disminuyen la acumulación de triglicéridos en el músculo esquelético y, potencialmente, en el cardiomiocito y la célula beta⁽³³⁾ y mejoran la insulinosensibilidad⁽³⁴⁾. Los AGPI ejercen sus efectos mediante una coordinada supresión de la síntesis lipídica en el hígado, un aumento de la oxidación grasa en el mismo órgano y en el músculo esquelético, y un incremento global del depósito de glicógeno^(35,36). Para esta partición del metabolismo energético es necesaria la delta 6 desaturación de los AG 18:2 (n-6) y 18:3 (n-3)⁽³⁷⁾. Carbono a carbono, los AG n-3 son más potentes que los n-6 para lograr este cambio. La mejor relación n-6/n-3 para obtener este beneficio todavía es desconocida y es objeto de investigación. Apenas 2-5 g/día de n-3 disminuye el riesgo muerte por infarto de miocardio⁽³⁸⁾. Pero estos efectos protectores son demasiado rápidos para ser determinados sólo por la mayor fluidez de las membranas celulares, conferidas por los dobles enlaces de los AGPI. Se piensa que mediante la regulación de la expresión genética, conferida por estos nutrientes, se obtiene la impactante reducción de la IR-HC y sus comorbilidades⁽³⁹⁾. La identificación de los puntos de acción de los AGPI en la codificación de las moléculas transcriptoras está permitiendo el desarrollo de

nuevos fármacos, más apropiados para el tratamiento del síndrome metabólico.

En estudios en ratas se ha demostrado que los AGPI promueven, vía activación de PPAR α , la oxidación de grasa ectópica y disminuyen la lipogénesis⁽³⁵⁾.

Interacción gene-nutriente: oxidación de grasa ectópica mediante la activación de PPAR α por los AGPI

Los AGPI regulan directamente (vía ligando) PPAR α , miembro de la superfamilia de receptores esteroides que, como otros receptores esteroides, posee un dominio ligando ADN y un dominio ligante. PPAR α liga con fibratos, ácido linoleico conjugado y AGPI⁽⁴⁰⁾. Los AGPI, al ligar PPAR α promueven la beta oxidación en peroxisomas y mitocondrias, activando las enzimas claves peroxisoma Acil-CoA oxidasa, carnitin palmitoil transferasa, y la termogénesis, aumentando la actividad de la proteína desacoplada UPP-3⁽³⁵⁾. Este efecto, controlador de la grasa ectópica, es trascendente en la disminución de la IR-HC y sus comorbilidades, riesgo cardiovascular, diabetes 2 y ciertos cánceres.

Pero al mismo tiempo los AGPI codifican la disminución de la actividad de las moléculas transcriptoras que regulan la lipogénesis hepática. Este efecto probablemente también ocurra en el miocito esquelético, cardiomiocito y célula beta. La figura 2 muestra una simplificación del proceso.

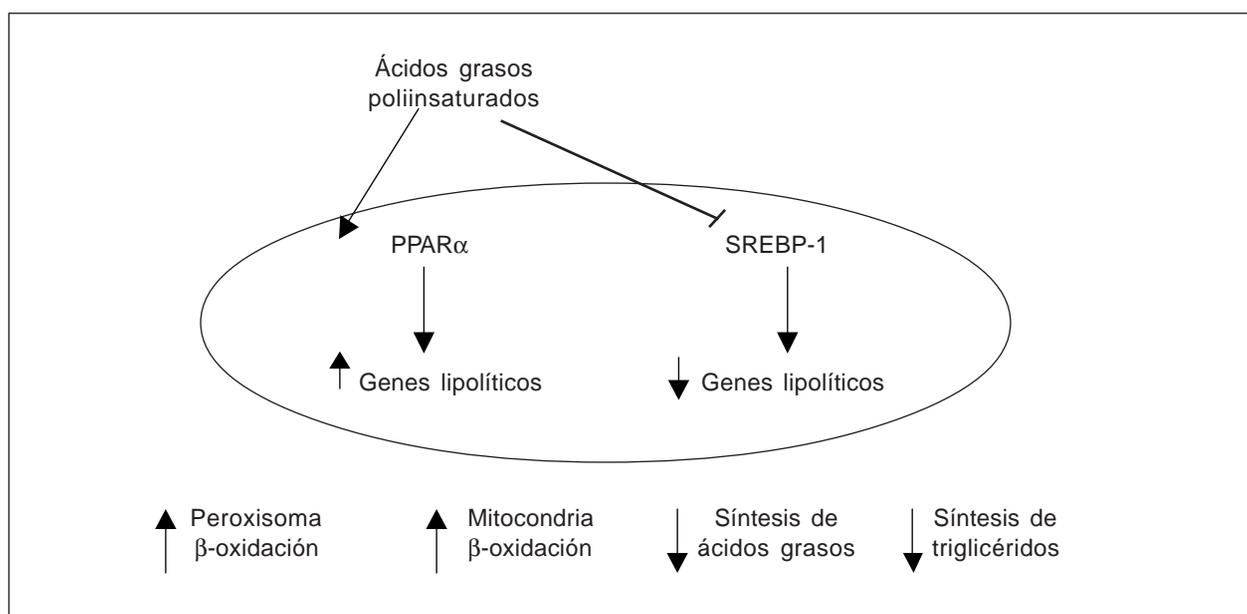


Figura 2. Mecanismo por el cual los AGPI regulan la esteatosis hepática y la producción de ácidos grasos de muy alta densidad-triglicéridos (VLDL-TG).

Adaptado de Steven D. Clarke Am Soc for Nutr Scie 2001, 1129-32

Adaptado de Donald B. Jump. Curr Opin Lipidol 2002, 13: 155-64

Interacción gene-nutriente: inhibición de la lipogénesis hepática mediante inactivación de Sterol Regulatory Element Binding Protein-1 (SREBP-1), Nuclear Factor Y (NFY) y Hepatic Nuclear Factor-4 (HNF-4) por los AGPI.

Este efecto, que involucra múltiples enzimas lipogénicas codificadas por las moléculas transcriptoras arriba descritas, aparece también en el ratón *knock out* para PPAR α ⁽⁴¹⁾ ante la ingesta sostenida de AGPI y parece depender de la inducción de la vía delta-6 desaturasa por PPAR α ⁽³⁷⁾.

Nutrigenética: de acuerdo con lo analizado hay fuertes evidencias de que la ingesta sostenida de AGS y AGTrans promueven la síntesis de TG ectópicos e IR-HC y sus comorbilidades: riesgo cardiovascular, diabetes 2 y ciertos cánceres, mientras que los AGPI promueven la oxidación de grasa ectópica.

Esto es un claro ejemplo de la importancia de la nutrigenética en la consideración de estrategias globales de prevención.

Nosotros hemos publicado recientemente un ejemplo de nutrigenética⁽⁶⁾.

Estudiamos los efectos de una dieta rica en ácidos grasos trans y saturados sobre el polimorfismo peroxisome proliferator receptor gamma2Pro12Ala (PPAR gamma2 Pro12Ala) en 56 pacientes consecutivos que consultan por sobrepeso.

Se excluyó a aquellos pacientes con diabetes 2 conocida, que recibieran fármacos con ingerencia sobre el metabolismo lipídico o glucídico, o ambos, y que hubieran hecho una dieta en el último año.

PPARgamma2 Pro12Pro protege del depósito de grasa ectópica y su lipotoxicidad y preserva la función de célula beta⁽⁴²⁾.

El polimorfismo Pro12Ala es muy frecuente en la población caucásica (15%-20%) en la literatura. Los estudios previos en relación con diabetes y obesidad en los portadores Ala han sido conflictivos⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. La hipótesis del estudio fue explorar, en individuos sin diagnóstico previo de diabetes, una posible minusvalía de la molécula transcritora con la variante Ala sobre la protección de grasa ectópica y una posible aceleración de lipotoxicidad sobre la función de la célula beta, frente a una alimentación cargada de grasa saturada y trans habitual en estos pacientes. Esta hipótesis se sustentaba en un posible rol censor de AG dietarios por la molécula transcritora PPARgamma2, hecho que explicaría la disparidad de datos previos en los trabajos anteriores sobre los portadores Ala, que no consideraron esta posibilidad.

Se halló 21% de polimorfismo, en línea con la literatura. Los pacientes que se alimentaban con exceso de grasas saturadas y trans presentaron 50% de alteraciones del metabolismo hidrocárbónico (glucemia alterada de ayuno o diabetes tipo 2, o ambos) en oposición a 10% de los

pacientes sin polimorfismo.

Los pacientes con polimorfismo pero que se alimentaban con bajo porcentaje de estas grasas, no presentaban alteraciones del metabolismo hidrocárbónico.

Otro hallazgo fue una apetencia descontrolada por los alimentos con alto contenido de ácidos grasos trans.

Este es el primer trabajo que sugiere un efecto lipotóxico a nivel de la célula beta, en portadores Ala frente a un consumo excesivo de grasas trans.

Dada la elevada frecuencia de polimorfismo en población caucásica, y al hecho irrefutable del ubicuo consumo de AGTrans, su detección permitirá prevenir alteraciones metabólicas.

En una nueva investigación, con un número mayor de participantes (datos todavía no publicados), hemos confirmado el descontrol alimentario de los portadores Ala frente a la ingesta de AGTrans y AGS, lo que plantea un posible control central ejercido por PPARgamma2, posiblemente menoscabado en los portadores Ala.

En suma, estamos en los albores de una verdadera revolución en el manejo integral de nuestros pacientes, al integrar los datos crecientes de la interacción gene-nutriente. En los próximos años será posible, en base al estatus genético del paciente, establecer tratamientos nutricionales adecuados que prevengan con décadas de antelación las pandemias con las que comienza el siglo XXI: obesidad, diabetes 2, riesgo vascular y cáncer.

Summary

The increased knowledge of gene-nutrient interaction will change the management of sanitary epidemics of the XXI century: obesity, metabolic syndrome and type II diabetes, all of which lead to heart disease and cancer.

Currently, these diseases may be prevented and the management of these diseases could improve by means of nutrigenetic.

This new field of molecular nutrition comprises two aspects: the action of certain nutrients on the regulation of genetic regulation (nutrigenomic) and the way that genetic structure of individuals responds to some nutrients (nutrigenetic).

This paper focuses on some discoveries related to clinical uses reached by nutrigenetic and nutrigenomic in the last years, particularly the gene-nutrient interaction conferred to fatty acids. The paper shows our researches with a practical clinical approach.

Résumé

Le traitement des grandes épidémies sanitaires du XXI^e siècle se verra révolutionné par le développement des connaissances sur l'interaction gène nutriment: obésité,

syndrome métabolique et diabète 2, dont le facteur commun est l'augmentation de la maladie cardio-vasculaire et du cancer.

De nos jours, à travers la nutrigenétique il est possible de prévenir ou d'améliorer le traitement de ces maladies.

Ce nouveau domaine en nutrition moléculaire peut se diviser en deux: l'action de certains nutriments sur le réglage de l'expression génétique: nutrigenomique, et d'autre part, la réponse de la structure génétique propre à chaque individu face à certains nutriments: nutrigenétique.

Dans cette révision-ci, on visera surtout à montrer certains progrès importants d'utilité clinique atteints par la nutrigenétique et nutrigenomique pendant les dernières années. En particulier, l'interaction gène-nutriment déterminée par les acides gras de la diète. Interaction importante dans la genèse des épidémies sanitaires de ce siècle. On exposera des travaux et des lignées de recherche propres avec une optique clinique pratique.

Bibliografía

1. **Segal S, Berry GT.** Disorders of galactose metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7 ed. New York: MacGraw-Hill, 1995: 967-1000.
2. **Scriver CR, Kaufman S, Eisenmuth RC, Woo SLC. S.** The hyperphenylalaninemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7 ed. New York: MacGraw-Hill, 1995: 1015-76.
3. **American Institute for Cancer Research. World Cancer Research Fund.** Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington American Institute for Cancer Research, 1997.
4. **Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, Luber RA, Malone WA, Bone CW, et al.** Progress in cancer chemoprevention: development of diet-related progress chemopreventive agents. *J Nutr* 2000; 130 (2S Suppl): 467S-471S.
5. **Elliott R, Ong TJ.** Nutritional genomics. *BJM* 2002; 324(7351): 1438-42.
6. **Pisabarro RE, Sanguinetti C, Stoll M, Prendez D.** High incidence of type 2 diabetes in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Pro12Ala carriers exposed to a high chronic intake of trans fatty acids and saturated fatty acids. *Diabetes Care* 2004; 27(9): 2251-2.
7. **Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, Most MM, Lefevre M, De Lany JP, et al.** Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002; 25(8): 1283-8.
8. **Grundy SM, Abate N, Chandalia M.** Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 9B): 25S-29S.
9. **Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W.** Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1362-8.
10. **Shaefer EJ.** Lipoprotein, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 75: 191-212.
11. **McGarry JD.** Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(1): 7-18.
12. **Slattery ML, Potter JD, Duncan D, Berry TD.** Dietary fats and colon cancer: assessment of risk associated with specific fatty acids. *Int J Cancer* 1997; 73: 670-7.
13. **Blundell Green SM, Wales JK, Lawton CL, Blundell JE.** Comparison of high-fat and high-carbohydrate foods in a meal or snack on short-term fat and energy intakes in obese women. *Br J Nutr* 2000; 84(4): 521-30.
14. **Blundell JE, MacDiarmid JI.** Fat as a risk factor for overconsumption: satiation, satiety, and patterns of eating. *J Am Diet Assoc* 1997; 97 (7 Suppl): S63-9.
15. **Harte RA, Kirk EA, Rosenfeld ME, LeBoeuf RC.** Initiation of hyperinsulinemia and hyperleptinemia is diet dependent in C57BL/6 mice. *Horm Metab Res* 1999 ; 31(10): 570.
16. **Greco A, Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV.** The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993; 328: 238-44.
17. **Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, et al.** Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 46: 983-8, 1997.
18. **Phillips DI, Caddy S, Ilic V, Fielding BA, Frayn KN, Borthwick AC, Taylor R.** Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in non-diabetic subjects. *Metabolism* 1996; 45: 947-50.
19. **Manco M, Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Gniuli D, De Gaetano A, et al.** Insulin resistance directly correlates with increased saturated fatty acids in skeletal muscle triglycerides. *Metabolism* 2000; 49(2): 220-4.
20. **Enriquez YR, Giri M, Rottiers R, Christophe A.** Fatty acid composition of erythrocyte phospholipids is related to insulin levels, secretion and resistance in obese type 2 diabetics on Metformin. *Clin Chim Acta* 2004; 346(2): 145-52.
21. **Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, et al.** Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001; 44(3): 312-9.
22. **Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Shaefer EJ.** Effects of different forms of dietary hydrogenated fats and serum lipoprotein cholesterol levels. *N Eng J Med* 1999; 340: 1933-40.
23. **Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, et al.** Dietary fat intake and risk of type 2 Diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1019-26.
24. **Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, et al.** Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 1999; 103: 253-9.
25. **Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, et al.** Insulin resistance in morbid obesity. Reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes* 2002; 51(1): 144-51.
26. **Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al.** Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996; 97: 2859-65.
27. **Massillon D, Barzilai N, Hawkins M, Prus-Wertheimer D, Rossetti L.** Induction of hepatic glucose-6-phosphatase gene expression by lipid infusion. *Diabetes* 1997; 46: 153-7.
28. **Clarke SD.** Polyunsaturated fatty acids regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve de metabolic syndrome *J Nutr* 2001; 131: 1129-32.
29. **Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ.** Long-Term (5-year) effect of a reduced fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care* 2001; 24: 619-24.
30. **Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al.** Prevention of

- type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001; 344(18): 1343-50.
31. **Meyer K, Kushi L, Jacobs DR, Folsom AR.** Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1528-35.
 32. **Unger RH, Zhou YT, Orci L.** Regulations of fatty homeostasis in cells. Novel rol of leptin. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 23-7.
 33. **Baur LA, O'Connor J, Pan DA, Kritketos AD, Storlien LH.** The fatty acid composition of skeletal muscle membrane phospholipid its relationship with the type of feeding and plasma glucose levels in young children. *Metabolism* 1998; 47: 106-12.
 34. **Duplus E, Giorian M, Forest C.** Fatty acid regulation on gene transcription. *J Biol Chem.* 2000; 275: 30740-52.
 35. **Clarke SD.** Polyunsaturated fatty acids regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl 1): S59-S66.
 36. **Jump DB, Clarke SD.** Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 63-90.
 37. **Nakamura MT, Cho HP, Clarke SD.** Regulation of delta-6 desaturase expression and its role in the polyunsaturated fatty acids inhibition of fatty acid synthase gene expression in mice. *J Nutr* 2000; 130: 1561-5.
 38. **Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, et al.** Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5): 890-7.
 39. **Moris TA, Bao DQ, Burke V, Pudey IB, Watts GF, Beilin LJ.** Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 817-25.
 40. **Matsui H, Okumura K, Kawakami K, Hibino M, Toki Y, Ito T.** Improve insulin sensitivity by bezafibrate in rats: relationships to fatty acid composition of skeletal muscle triglycerides. *Diabetes* 1997; 46: 348-53.
 41. **Ren B, Thelen AP, Peters JM, González F, Jump DB.** Polyunsaturated fatty acids suppression of hepatic fatty synthase and S14 gene expression does not require peroxisome proliferators-activated receptor alpha. *J Biol Chem* 1997; 272(43): 26827-32.
 42. **Juhl CB, Hollingdal M, Porksen N, Prange A, Lonnqvist F, Schmitz O.** Influence of rosiglitazone treatment on beta-cell function in type 2 diabetes: evidence of an increased ability of glucose to entrain high-frequency insulin pulsatility. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3794-800.
 43. **Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl M-C, Nemesh J, et al.** The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000; 26: 76-80.
 44. **Mancini FP, Vaccaro O, Sabatino L, Tufano A, Rivellese AA, Riccardi G, et al.** Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-g2 is not associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1466-8.
 45. **Hegele RA, Cao H, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ, Anderson CM.** Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A and type 2 diabetes in Canadian Oji-Cree. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2014-9.