

GENÉTICA Y NUTRICIÓN CLÍNICA

Zacarias Jiménez-Salas y Pedro César Cantú Martínez

Facultad de Salud Pública y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León (México)

E-mail: zismx@hotmail.com

Introducción

El estado de salud y enfermedad del individuo depende del equilibrio que exista entre sus características genéticas y su ambiente, siendo los nutrientes uno de los componentes más importantes del medio ambiente (1). Cada uno de estos factores, genéticos y ambientales, varían ampliamente entre individuos, por una parte, cada persona tiene características genéticas que lo diferencian de las demás y por otra, la ingesta de determinados nutrientes siempre dependerá de su disponibilidad y de que sean consumidos. Las observaciones anteriores deben considerarse al estudiar la relación que hay entre el estado nutricional y el riesgo de padecer una enfermedad.



Las características genéticas de la raza humana se han modificado muy poco desde la era paleolítica (hace aproximadamente 40,000 años). Suponiendo una tasa de mutación de 0.5% por cada 10^6 años, se puede asumir que desde entonces no se han producido cambios importantes en el genoma, lo que indica que nuestros genes son semejante a los del hombre de esa época. Sin embargo, los seres humanos de la actualidad se enfrentan a situaciones ambientales muy diferentes a las que se enfrentó en aquella época (2). A través de la historia se han presentado algunos parteaguas en los patrones de alimentación como lo son el inicio de la agricultura y la selección de razas animales para el consumo humano. Es evidente que, en los últimos 150 años, además de las variaciones en la alimentación también han ocurrido cambios en el estilo de vida así como la exposición a sustancias tóxicas que influyen en el metabolismo que es controlado genéticamente, lo que favorece la aparición de enfermedades que involucran componentes genéticos y nutricionales como cáncer, diabetes y obesidad entre otras. Por lo tanto, es muy probable que la aparición de las patologías señaladas respondan más a los cambios en la alimentación y estilo de vida que a modificaciones en el genotipo de la población.

El nutriólogo es un profesional de la salud experto en la ciencia de los alimentos y en la nutrición y su tarea es influir sobre la elección de los alimentos y por ende, sobre el estado de salud de los individuos y de la población. En su campo de acción, el nutriólogo clínico atiende pacientes con trastornos que involucran alteraciones genéticas y alimenticias como las que se presentan en la Tabla 1, por lo que es indispensable que el experto en nutrición se mantenga a la vanguardia en el conocimiento de la acción de los genes con la alimentación como factores de riesgo de aparición de enfermedades con la finalidad de buscar las formas más adecuadas de intervención y procurar la salud del individuo.

Tabla 1. Algunas patologías hereditarias con componentes nutricional

Errores innatos del metabolismo	Fibrosis quística
Diabetes	Obesidad
Alcoholismo	Defectos del tubo neural
Cáncer	Síndrome de Down
Enfermedades cardiovasculares	Osteoporosis
Hipertensión	Hipercolesterolemia familiar

En los últimos años, los grandes avances de la genética y de la biología molecular permiten comprender con mayor detalle un gran número de errores innatos del metabolismo. También se han hecho esfuerzos por entender el papel de los nutrientes en las enfermedades crónico-degenerativas, aunque esto se ha logrado en menor medida. Con el inicio de la era de la Genómica, desarrollada a partir del proyecto de genoma humano, se espera llegar a conocer detalladamente los defectos metabólicos específicos que originan las enfermedades genéticas, permitir el diseño de dietas individualizadas así como poder utilizar la manipulación de los genes, como estrategias para lograr o mantener el estado de salud de los individuos.

En este trabajo se presentan algunos aspectos de la relación entre la Genética y la Nutriología que se han ido desarrollando al tratar la interacción de los nutrientes con algunos procesos patológicos como los errores innatos del metabolismo así como las enfermedades crónico degenerativas, así como las perspectivas de desarrollo que se vislumbran en el campo de la nutrición a raíz de los avances en el campo de la genética y biología molecular.

La nutrición y los errores innatos del metabolismo

Las enfermedades genéticas se pueden deber a alteraciones cromosómicas, monogénicas, multifactoriales y mitocondriales. La interacción de los genes y los nutrientes que ha sido más estudiada es el grupo de defectos monogénicos llamados errores innatos del metabolismo (EIM).

Se han descrito numerosos EIM y aparecen distribuidos en cada uno de los procesos requeridos para una nutrición apropiada (digestión, absorción, excreción) como se ilustra en la Tabla 2.

Tabla 2. Errores innatos del metabolismo de algunos nutrientes (3)

Proceso digestivo	Defecto	Nutriente
Digestión	Intolerancia a la lactosa	Lactosa
	Deficiencia de tripsinógeno	Proteína
Absorción	Anemia perniciosa	Vitamina B ₁₂
	Mala absorción glucosa-galactosa	Glucosa, galactosa
Distribución	Abetalipoproteinemia	Lípidos
	Hipercolesterolemia familiar	Colesterol
Transformación	Fenilcetonuria	Fenilalanina
	Homocistinuria	Metionina
Almacén	Enfermedades por almacenamiento de glucógeno	Carbohidratos
	Enfermedad de Wolman	Colesterol
Excreción	Enfermedad de Hartnup	Aminoácidos neutros
	Cistinuria	Cisteína, aminoácidos dibásicos

Los EIM son muy raros, se pueden presentar con frecuencias desde 1 por cada 10,000 nacimientos, hasta frecuencias de uno o dos ordenes de magnitud inferiores. Se pueden deber a la ausencia completa o deficiencia parcial de una enzima o de un receptor en particular. Generalmente son de carácter autosómico recesivo aunque existen algunos de herencia dominante. Una de las principales manifestaciones que se presentan en los EIM es el retardo mental que aparece tras la acumulación de metabolitos no deseables que inciden a nivel neurológico. Velázquez, en 1997 (4) señala las diversas formas en que los EIM alteran el estado nutricional. Algunos provocan deficiencias de un nutriente aún cuando la sustancia es proporcionada en cantidades adecuadas en la dieta. Otros conducen a una toxicidad bioquímica ya que bloquear la vía catalítica de un nutriente dado ingerido en cantidades normales. Otros podrían interferir con la formación de un producto necesario a partir de un nutriente ingerido, y otros podrían alterar las vías de regulación metabólica por autorregulación que conduciría a la acumulación patológica de macromoléculas. En general, las consecuencias de los EIM dependen del sitio de la alteración metabólica y de su severidad.

El tratamiento de los EIM depende de la forma en que esté alterado el balance nutricional, que repercute en la modificación de la ingesta de nutrientes (5). Por ejemplo, si el defecto es a nivel de absorción intestinal del nutriente, el tratamiento efectivo sería proporcionarlo por administración parenteral en cantidades fisiológicas. Si el problema fuera toxicidad debida a una vía catabólica bloqueada para un aminoácido esencial, la terapia podría ser la restricción dietética para ese aminoácido. Si la alteración resulta de la deficiencia de una enzima la cual requiere una vitamina como cofactor, la suplementación de la vitamina podría reestablecer la actividad de la holoenzima suficiente para disminuir o abatir el problema. Si el problema lo origina un nutriente no esencial, éste podría ser eliminado de la dieta.

La fenilcetonuria y la orina de jarabe de arce son ejemplos de EIM (6). En la fenilcetonuria el error genético consiste en mutaciones en la enzima hidroxilasa de la fenilalanina o en la reductasa de la dihidrobiopterina que impiden la conversión del aminoácido fenilalanina en tirosina; esto trae como consecuencia una disminución de la tirosina y un incremento de fenilalanina y de productos alternos tales como fenilpiruvato; los pacientes presentan retraso mental, psicosis, convulsiones y un "olor a ratón"; el deterioro mental se puede prevenir con la administración de dietas con bajo contenido de fenilalanina y con cantidades adecuadas de tirosina. En el caso de la enfermedad de la orina de jarabe de arce, ésta se debe a mutaciones en el gen de la alfa-cetoácido descarboxilasa que conducen al incremento plasmático de los aminoácidos de cadena ramificada leucina, isoleucina y valina, así como sus cetoácidos; la enfermedad se observa en la primer semana de vida, el paciente presenta dificultades para alimentarse, puede vomitar y estar letárgico, se puede presentar lesión cerebral severa; el tratamiento consiste en sustituir las proteínas de la dieta por una mezcla de aminoácidos en la que se excluyan valina, leucina e isoleucina.

La nutrición y las enfermedades crónicas

En contraste con la rareza de aparición de los EIM, hay otras enfermedades mas comunes que son de naturaleza multifactorial. Es innegable que patologías como la obesidad, cáncer, diabetes, enfermedades cardíacas, etc. tienen componentes genéticos no muy bien documentados dada su naturaleza multigénica y son fuertemente influenciadas por el ambiente. Como ya se describió, el genotipo de la raza humana se fijó hace 40,000 años y en ese tiempo las características ambientales a las que estaba expuesto el hombre eran muy diferentes a las actuales; el promedio de vida era menor, el estilo de vivir era menos sedentario y el tipo de alimentación difiere sustancialmente del actual. Tenía una alimentación con mayores cantidades de proteínas, calcio, potasio y ácido ascórbico y con menor cantidad de sodio que en la actualidad (7). Hoy en día, la alimentación se caracteriza por un mayor aporte energético, mayor consumo de ácidos grasos saturados, omega 6 y trans, aunada a una disminución del gasto energético y del consumo de azúcares complejos, fibras y ácidos grasos omega 3. Esta forma de alimentación moderna puede contribuir a la aparición de enfermedades en las personas genéticamente predispuestas. Esto explica parcialmente la aparición de las enfermedades de la era moderna tales como la diabetes, obesidad y algunos tipos de cáncer entre otras, que se deberían entonces a los cambios

importantes sufridos en nuestra alimentación, sobre todo en los últimos 150 años, la exposición a sustancias tóxicas producto del desarrollo industrial así como el incremento del promedio de vida debido a los adelantos en la medicina.

Un ejemplo de las enfermedades crónicas de origen multifactorial y debidas tal vez a la participación de varios genes es la obesidad. Los cambios culturales, la urbanización del México actual, y del mundo en general, se reflejan en cambios en el estilo de vida donde se presenta una disminución del gasto energético por una baja en la actividad física; a la par con la urbanización también se han presentado modificaciones en los patrones de alimentación entre otros factores. La obesidad se presenta debido a que el organismo recibe una mayor cantidad de energía que la que consume, y dadas las características de prevalencia en México, actualmente se le considera una pandemia (8).

Los estudios para demostrar las bases genéticas de la obesidad se basan en estudios clínicos, estudios en gemelos, estudios en familias y estudios moleculares en animales de experimentación (9). A nivel molecular se han identificado varios genes involucrados con la obesidad en roedores, sin embargo la participación de estos genes en la obesidad humana es controversial ya que se considera una enfermedad poligénica multifactorial. La obesidad en animales puede ser producida por genes únicos y algunos ejemplos se muestran en la Tabla 3 (10). Cada uno de los genes producen componentes con características funcionales muy diversas por lo que se concluye que la obesidad es un cuadro patológico por el que puede llegar a través de diversas vías. En particular, basta señalar el gran revuelo que causó el descubrimiento del gen ob que produce a la leptina una hormona que al parecer estimula la señal de saciedad en ratones, sin embargo al parecer esta forma de obesidad no es la mas frecuente en humanos (11,12).

Tabla 3. Algunos genes involucrados con la obesidad en animales

Gen	Localización cromosómica		Proceso en el que interviene
	Ratón	Humano	
OB	6	7q32	Codifica para la leptina.
OB-R	4	1p31	Es el gen del receptor de la leptina
Fat	8	11p15.1	Interviene en la formación de proinsulina.
Tub	7	11p15.4 6p21.3 19q13.1	Ratones "tubby" (gordito) presentan obesidad y diabetes. En humanos se llaman TUB, Tulp1, Tulp2
AY	2	20q11.2	Mutaciones en ratones que causan obesidad, diabetes y pelo amarillo. En humanos se llama ASP

Perspectivas y Conclusiones

En la actualidad el campo de la genética y la biología molecular es ampliamente fértil dados los avances científicos y en materia de tecnología. En este sentido, se espera que los esfuerzos encaminados a desarrollar estos campos repercutan en una mejor comprensión de las enfermedades genéticas y su relación con la Nutriología, así como la interacción de los nutrientes con la expresión de los genes (13).

En 1990 comenzó formalmente uno de los proyectos científicos mas ambiciosos del hombre: El proyecto del Genoma Humano (14). Este es un esfuerzo internacional que tiene entre sus objetivos conocer la secuencia de las aproximadamente 3 billones de bases que integran el DNA humano e identificar la totalidad de los genes que integran las células humanas (genoma). En Febrero del 2001 se publicó el primer borrador del genoma humano, cuyo

ensamblaje y conocimiento completo se espera que culmine en 2003. Se espera que al conocer la secuencia completa del genoma humano se pueda tener acceso a los genes y sus elementos que los regulan, lo que será de gran importancia para estudiar los genes involucrados con las enfermedades humanas y también para analizar los polimorfismos, que serán fundamentales en los estudios poblacionales.

En el campo de la nutrición se puede esperar que los beneficios sean: un mayor conocimiento de la relación entre los genes y los nutrientes en las enfermedades monogénicas, una mejor comprensión de los procesos genéticos asociados a las enfermedades de origen multifactorial. Al ingresar a la era de la Genómica también se buscará utilizar el conocimiento del genoma humano para que se desarrollen pruebas genéticas predictivas de las enfermedades hereditarias multifactoriales más comunes. Los individuos tendrán la opción de utilizar esas pruebas predictivas para aprender más acerca de su susceptibilidad individual y de tomar decisiones para reducir aquellos riesgos para los cuales las intervenciones pueden ser una opción.

Referencias

1. Velázquez A. 1994. La herencia y el ambiente en la nutrición. Cuadernos de Nutrición 17 (2): 21-28.
2. Eaton SB, Konner M. 1995. Paleolithic Nutrition. New. Engl J, Med. 31: 283-289.
3. Rosenberg LE. 1984. Inborn errors of nutrient metabolism: Garrod's lessons and legacies; en Velázquez A, Bourges H (Eds): Genetic factors in Nutrition. Ed. Academic Press, pp 61-72.
4. Velázquez A. 1997. Gene-Nutrient Interactions in single-gene defects and polygenic disease: Methodologic considerations. En: Simopoulos AP (Ed): Genetic variation and dietary response en World Rev Nutr Diet Basel Karger, vol 80. pp 145-164.
5. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G (eds). 1995. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and treatment. Berlin, Springer.
6. Rodwell VW. 2001. Catabolismo de los esqueletos de carbono de los aminoácidos. En : Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW (Eds): Bioquímica de Harper. Editorial El Manual Moderno pp 375-399.
7. Viña JL, Torres L. 2001. Nutrición y expresión génica. En: González de Butriago JM, Medina-Jiménez JM (Eds): Patología Molecular. Ed. McGraw-Hill Interamericana pp 433-445.
8. López-Alvarenga JC, González-Barranco JG. 1999. Epidemiología de la Obesidad en México. Nutrición y Obesidad. 2: 87-90.
9. Ramos-Carricarte A. 1999. Genética de la Obesidad. Revista de Endocrinología y Nutrición. Vol 7: 97-99.
10. Zavala C. 1997. Genética de la Obesidad. Cuadernos de Nutrición. 20 (6): 33-40.
11. Harris RB. 2000. Leptin: much more than a satiety signal. Annu. Rev. Nutr. 45-75
12. Jiménez-Salas Z. 2000. Leptina y Obesidad. Revista electrónica de Salud Pública y Nutrición RESPyN. Vol 1 No 3. <http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn>.
13. Patterson RE, Eaton DL, Potter JD. 1999. The genetic revolution: change and challenge for the dietetics profesion. JADA. 99 (11): 1412-1420.
14. Collins FS, Galas D. 1993. A New five year plan for the U.S. Human Genome Project. Science. 282: 43-46.



Revista de la Facultad de Salud Pública y Nutrición
Ave. Dr. Eduardo Aguirre Pequeño y Yuriria ,
Col Mitras Centro, Monterrey, N.L. México 64460
Tels. (8)348-4354, 348-6080, 348-6447
respyn@uanl.mx



Universidad Autónoma de Nuevo León
webmaster@uanl.mx



Educación para la vida