

NUTRIGENÓMICA Y LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA



Autora: Rocío Vázquez Saldaña

Tutora: Fátima Nogales Bueno

Departamento de Fisiología

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

Sevilla, 2016



Trabajo Fin de Grado (Tipología Revisión Bibliográfica)
Grado en Farmacia

Nutrigenómica y la nutrición personalizada

Autora:

Rocío Vázquez Saldaña

Tutora:

Fátima Nogales Bueno

Departamento de Fisiología

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

Sevilla, 7 de Julio 2016



ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	2
2.1. Nutrigenómica, nutrigenética y epigenética	3
2.2. Herramientas de la nutrigenómica	4
3. Objetivos	7
4. Metodología	7
5. Resultados y discusión	8
5.1. Estudio de la influencia de los nutrientes sobre la expresión génica	14
5.2. Enfermedades a las que contribuye el uso de la nutrigenómica	11
5.3. La nutrición personalizada	17
5.4. La influencia de la nutrigenómica en la actualidad y cómo el papel del farmacéutico puede ayudar a su desarrollo	19
5.5. Los beneficios y riesgos que nos presenta la nutrigenómica en el futuro	21
6. Conclusiones	23
7. Bibliografía	24

RESUMEN

Las bases de nuestra salud, bienestar y longevidad están muy relacionadas con la diversidad bioquímica de los alimentos que tomamos. La nutrición actualmente se apoya en diferentes ciencias como la bioquímica, biología molecular, genética y fisiología general. El cambio de pasar de una epidemiología clásica a darle un enfoque molecular está directamente relacionado con el hecho de que los efectos de los alimentos en la salud no pueden ser completamente entendidos sin una comprensión más profunda de cómo los nutrientes actúan a nivel molecular.

La nutrigenómica se vincula al estudio del genoma, y a conseguir con la ayuda de la biotecnología y estudios biomoleculares, lograr conocer la influencia de los diferentes alimentos en los sistemas homeostáticos, permitiendo aproximaciones a estimar tanto riesgos como beneficios potenciales en fases previas a enfermedades y extender la influencia de la dieta en la salud, en función de la genética individual.

Además, la nutrigenómica contribuirá a optimizar el diseño de estrategias que consistan en nuevas recomendaciones dietéticas que consigan restaurar y mejorar la homeostasis metabólica, mejorar la salud, ayudar a conseguir un estado de bienestar permanente y prevenir las enfermedades que se relacionen de cierta manera con la dieta. La velocidad de penetración de esta nueva ciencia en la vida diaria vendría de la diversidad de los alimentos que ingerimos y de la propia complejidad de nuestro sistema metabólico. Hay que tener en cuenta que los procesos metabólicos que extraen la energía para mantener nuestras funciones vitales y hacer posible nuestro crecimiento de una manera apropiada, dependen de otros factores, como la actividad física, las características emocionales, y los socio-económicos.

INTRODUCCIÓN

Existen diferencias fenotípicas capaces de distinguir los diferentes tipos celulares en los seres vivos superiores debido a la variada expresión de los genes que se encargan de la codificación de proteínas. Esta expresión es regulada mediante una secuencia de pasos que incluye cinco puntos de control: Activación de la estructura génica, iniciación de la transcripción, procesamiento del transcrito primario en el núcleo, transporte del ARNm al citoplasma y su traducción a la proteína correspondiente (Ordovas y Mooser, 2004).

Desde los orígenes de la expresión génica se supuso que ésta no estaba influida de manera directa por los nutrientes, sino por la acción de hormonas, factores de crecimiento y citoquinas, pero más adelante se ha observado como la dieta es también un potente mecanismo capaz de modificar el ambiente celular de nuestros órganos y por consiguiente, del individuo (Mensink y Plat, 2002). Así, durante los últimos años han aparecido evidencias de que los nutrientes y otros componentes alimentarios son capaces de modificar la expresión génica, por lo cual nos encontramos ante una apertura hacia la posibilidad de modificar esta expresión en individuos sanos y en enfermos teniendo claro que la influencia principal de la dieta sobre el genoma se realiza a través del sistema endocrino (Gil, 2010).

Los diferentes nutrientes participan asociándose con las hormonas influyendo en la regulación de la expresión génica en respuesta a cambios nutricionales. También, otros compuestos abióticos o bióticos pueden participar en esta modulación, causando efectos indeseables y deseables en la salud (Guttmacher y Collins, 2003).

2.1. Nutrigenómica, nutrigenética y epigenética

Dentro del concepto global de la genómica nutricional encontraremos dos términos: nutrigenómica y nutrigenética (Figura 1).

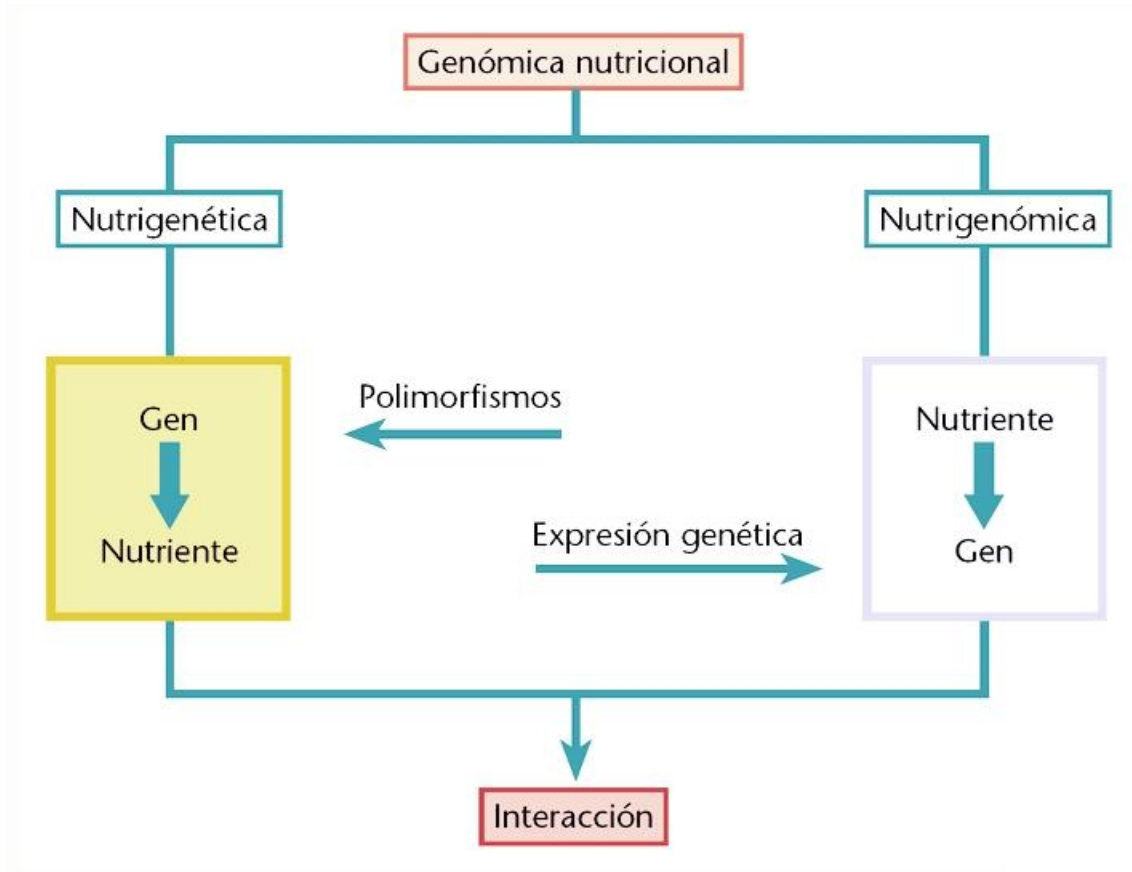


Figura 1. Nutrigenómica y nutrigenética (Tomado de Gómez-Ayala, 2007).

La nutrigenómica está relacionada con el efecto que producen los nutrientes en el genoma, proteoma y metaboloma (Bourges, 2003). Es la ciencia que explica los mecanismos moleculares por los que cualquier componente de los alimentos afecta a la salud de los individuos a través de la alteración de la estructura y expresión de sus genes, abriendo así, el camino hacia la “nutrición personalizada”. Ésta tiene como objetivo generar recomendaciones relacionadas con los riesgos y beneficios de la dieta o componentes específicos de ésta para el individuo mediante el uso de diferentes estudios del genotipo, el estado nutricional del individuo y de sus necesidades nutricionales particulares. Por ello, será capaz de proporcionar, en un futuro no muy lejano, un patrón de alimentación personalizada capaz de conducir a una mejoría de salud o de bienestar, ajustando de forma precisa la dieta del individuo con su dotación genética específica (De Lorenzo y cols., 2011).

Por otro lado, la nutrigenética estudia el efecto de la variación genética en la interacción entre dieta y enfermedad, incluyendo la identificación y caracterización de las variantes génicas relacionadas o responsables de las distintas respuestas a los nutrientes (Sales y cols., 2014).

Nutrigenómica y nutrigenética son entendidas de diferentes maneras, algunos aplican la definición al estudio de las interacciones entre nutrición y genoma, otras trasladan su aplicación a la promoción de la salud y prevención de enfermedades. Se debe diferenciar entre nutrigenómica y nutrigenética, pero todavía se usan los términos de forma intercambiable, ya que ambos acaparan el estudio de la interacción de los nutrientes con el genoma y se complementan entre sí (Palou, 2007).

Por último lugar, encontramos a la epigenética que estudia los cambios heredables en la expresión génica que ocurren sin cambio en la secuencia del ADN y constituyen también un mecanismo importante ya que activarán o inactivarán la expresión génica (Gil, 2010).

Estos conceptos han generado un gran interés y expectativa, aunque algunos investigadores apuntan a que todavía estamos lejos de alcanzar el completo desarrollo del perfilado genómico como medio para estudiar las interacciones entre el genoma y los factores ambientales, tales como la dieta. La nutrigenómica es un diamante en bruto y como tal, hay que explotarla hasta que nos proporcione su mayor riqueza (Palou, 2007).

2.2 Herramientas de la nutrigenómica

La nutrigenómica tiene una serie de puntos clave:

- Conocer todos los componentes de los alimentos que actúan en el genoma humano, de manera directa o indirecta, alterando la expresión o la estructura genética.
- Estudiar las circunstancias en las que la dieta es un factor de riesgo importante para el desarrollo de ciertas enfermedades en algunos individuos.
- Conocer los genes regulados por la dieta y sus variantes comunes normales, ya que con alta probabilidad tendrán un papel en el inicio, incidencia, progresión y/o severidad de las enfermedades crónicas.
- Tener en cuenta que el grado de influencia de la dieta en el balance entre los estados de salud y enfermedad puede depender de la composición genética a nivel individual.

- Realizar la intervención dietética basada en el conocimiento del requerimiento nutricional, estado nutritivo y genotipo (nutrición individualizada) que ayude a prevenir, mitigar y curar la enfermedad (Ordovas y Mooser, 2004).

Para estudiar la interacción entre los nutrientes y el genoma a diferentes niveles es necesario establecer diversos biomarcadores en función del nivel de análisis que queramos realizar (Tabla 1).

NIVELES DE ANÁLISIS DE INTERACCIÓN DE GENOMA-NUTRIENTES	DEFINICIÓN	TIPO DE ANÁLISIS
Genoma	Impresión genómica	Secuenciación de nucleótidos
Transcriptoma	Expresión del ARNm	Ensayos de hibridación
Proteoma	Conjunto(s) de proteínas celulares	EMS, cromatografía en gel, bidimensional, modificaciones postranscripcionales
Metaboloma	Metabolitos de bajo PM en células/órganos	Sistemas analíticos micrototales, IR y RNM

Tabla 1. Niveles de análisis de interacción de genoma-nutrientes (Tomado de Gil, 2010).

Así, los biomarcadores que actuarán como herramientas de la nutrigenómica son los que se describen a continuación (Gil, 2010):

- La Genómica analiza los genes del ADN mediante el uso de técnicas de secuenciación para la identificación de diferentes tipo de polimorfismos (mutación de una sola base que aparece en una secuencia presente en el ADN entre los individuos de una población) y otras mutaciones.
- La Transcriptómica trata de evaluar la influencia de los componentes de los alimentos sobre la expresión de diferentes ARNm o transcritos. Se realizan técnicas de evaluación de los ARNm presentes en un determinado tejido mediante microchips de ADN y RT-PCR cuantitativa.
- La Proteómica abarca el estudio del conjunto de proteínas celulares generadas por la lectura de los distintos ARNm. Se detecta la población de proteínas que se encuentran

presentes en una muestra mediante técnicas cromatográficas bidimensionales , y esto, permite determinar el papel de las proteínas dentro de las células, e incluso el papel de las moléculas con las que ellas interactúan, seguidas de análisis adicionales como la espectrometría de masas (EMS).

- La Metabolómica estudia la influencia de uno o varios nutrientes u otros componentes de los alimentos sobre los procesos metabólicos en las células. Para la investigación de las vías metabólicas, se usan biomarcadores no invasivos.

Todas estas técnicas se combinan para llegar a comprender la influencia de los nutrientes específicos a diferentes niveles, sobre el comportamiento metabólico de las células, los órganos y el organismo entero (Roberts y cols., 2001). Éstas, junto a la bioinformática, han visto impulsado su desarrollo para facilitar el estudio de las interacciones gen-nutriente a nivel celular, personal y poblacional (Palou, 2007).

A día de hoy, se está intentando mejorar la eficiencia de estas técnicas, intentando minimizar los costes de los recursos empleados en llevarlas a cabo. Con estas técnicas se pretende obtener datos representativos que permitan realizar mapas metabólicos y realizar las comparaciones necesarias, tanto en individuos como en poblaciones, para así no limitar su uso y que toda la población pueda ser beneficiaria de esta nueva ciencia, sin que la situación económica suponga una barrera para el acceso a ella (Roberts y cols., 2001).

OBJETIVOS

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo principal resaltar la importancia de la nutrigenómica desde un punto de vista científico, pero a la vez intenta reflejar las expectativas que ésta crea para un futuro próximo y la influencia que tendría en la vida cotidiana de los seres humanos. Para conseguir esto, estudiamos una serie de puntos que en conjunto conseguirán alcanzar nuestro objetivo principal.

- I. Investigar qué es la nutrigenómica, definiendo diferentes conceptos presentes en este campo para así conseguir toda la información posible acerca de ella, recopilando información a través de diferentes bases de datos.
- II. Estudiar la interacción de los nutrientes con receptores y factores de transcripción implicados en determinadas enfermedades que influyen en la vida del ser humano de hoy en día.
- III. En función del nuevo concepto de nutriente, nos adentraremos en la nutrición personalizada analizando su papel en la prevención de enfermedades.
- IV. Destacar la ayuda del farmacéutico a la nutrigenómica con el fin de conseguir una mejor aceptación de ella por parte del público al que se dirige.
- V. Reflexionar sobre los beneficios y riesgos que la nutrigenómica presenta en la actualidad.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica usando las bases de datos disponibles en la biblioteca de la Universidad de Sevilla, obteniendo información de artículos en revistas y capítulos de libros, todos ellos relacionados con la nutrigenómica. La herramienta de Internet ha sido clave para la aclaración y traducción de distintos conceptos presentes en algunos de los artículos. También se han utilizado las plataformas PubMed, Mendeley y ScienceDirect en la elaboración de la revisión empleando para ellos diferentes palabras clave como:

Nutrigenómica - Nutrigenética - Polimorfismo - Nutrición - Salud - Enfermedad - Prevención
Receptor - Genoma - Dieta

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Influencia de los componentes de la dieta sobre la expresión génica

Se ha constatado a partir de datos obtenidos por diferentes tipos de proyectos nutrigenómicos e investigaciones clínicas, que existen variaciones genéticas en los individuos que alteran las interacciones entre los componentes de la dieta y las respuestas metabólicas, lo que conduce a una mayor o menor susceptibilidad al desarrollo de determinadas enfermedades. Esta variación genética interindividual plantea si las mismas recomendaciones dietéticas, usualmente basadas en estudios epidemiológicos, son eficaces para todos los grupos raciales y étnicos (Sales y cols., 2014).

La nutrigenómica ha generado que se intente sustituir el enfoque reduccionista tradicional donde sólo se estudian los efectos de un solo nutriente sobre un sistema biológico, por otro más amplio con el que poder estudiar los efectos moleculares de uno o varios nutrientes en organismos biológicos concretos (Gibney y Walsh, 2013).

Son muchos los componentes de los alimentos que tienen un papel regulador en la fisiología individual por su interacción con el genoma la cual es una interacción dinámica a lo largo de la vida (Ordovas y Mooser, 2004).

El término nutriente se refiere a “todo aquel constituyente de la dieta, caracterizado (física, química y fisiológicamente), natural o diseñado, que se pueda usar como sustrato energético, precursor de moléculas u otros componentes necesarios para llevar a cabo la diferenciación, crecimiento, renovación, reparación, defensa y /o mantenimiento de la célula, o bien a todo aquel que funcione como molécula de señalización, cofactor, determinante de alguna función, estructura molecular y/o como promotor de la integridad celular”. Los nutrientes, por tanto, tienen una gran influencia en los procesos de transcripción, postranscripción y traducción del ADN (Afman y Muller, 2006).

La interrelación entre nutrición y expresión génica se presenta en un doble sentido. Por un lado, se considera la influencia que los nutrientes ejercen sobre la expresión génica y la síntesis de proteínas, y por otro lado, tendremos el papel que juega la expresión génica sobre los requerimientos nutricionales (Holtzman, 1988).

Son tres los aspectos fundamentales que deben ser abordados para comprender esta interacción (Bourges, 2003):

- Cuáles son los genes que son regulados por los factores nutricionales.
- Cómo la dieta y los nutrientes regulan la expresión de estos genes.
- De qué forma influye la expresión génica en el metabolismo y el aprovechamiento de los nutrientes.

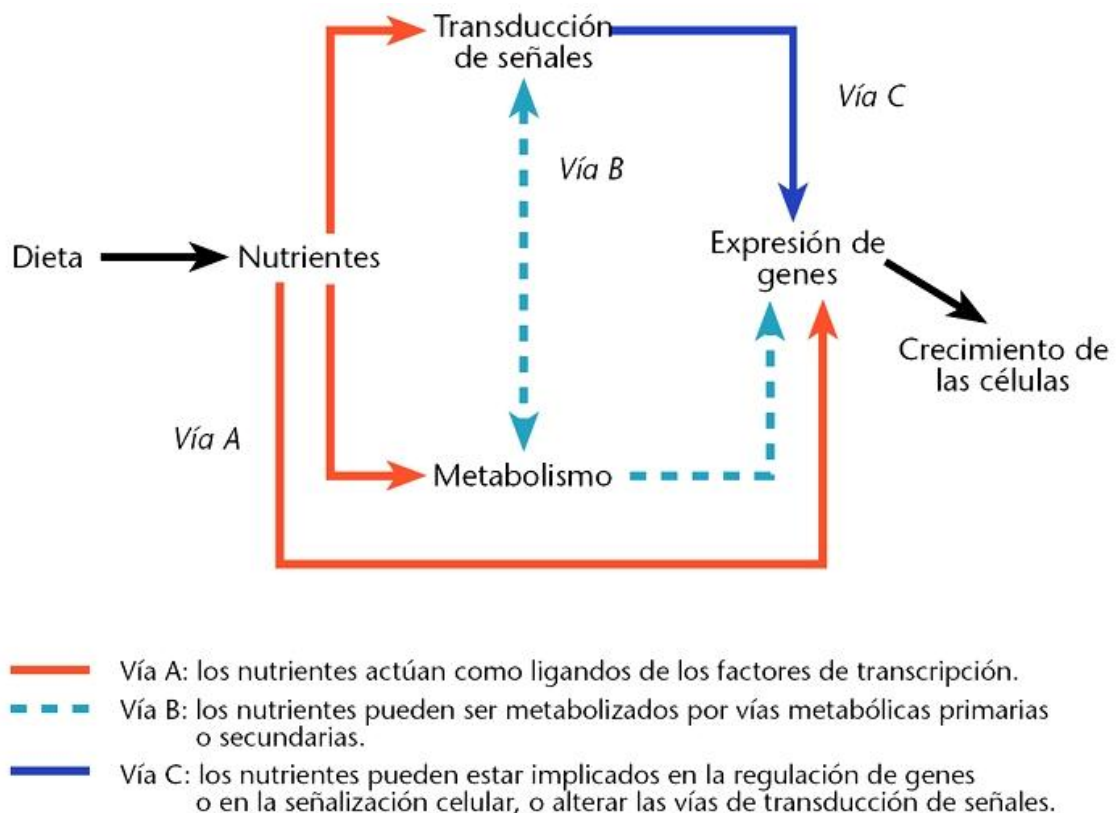


Figura 2. Influencia de los nutrientes en la expresión génica (Tomado de Gómez-Ayala, 2007).

Los componentes de los alimentos (Figura 2) intervienen en la expresión génica de forma directa o indirecta ya que pueden actuar como ligandos de receptores que son factores de transcripción para la expresión de determinados genes, pueden ser metabolizados por diferentes mecanismos y, de esta forma, alterar la concentración de sustratos o de metabolitos intermediarios que siguen diferentes vías. También, son muy útiles como moléculas señalizadoras (De las Cagigas y cols., 2002).

En cuanto a la relación entre nutrientes y expresión génica, se ha observado que los macronutrientes (carbohidratos, ácidos grasos, proteínas y/o aminoácidos) y los

micronutrientes (minerales y vitaminas) participan de manera coordinada junto a factores endocrinos en la regulación de la expresión génica en respuesta a cambios nutricionales (Guttmacher y Collins, 2003).

Los macronutrientes (lípidos, hidratos de carbono y proteínas) regulan numerosos genes implicados en su propio metabolismo, absorción o digestión. Por ejemplo, la glucosa modula la expresión génica de algunos transportadores como los GLUT-1 y GLUT-4, y de otros genes implicados en la síntesis y secreción de insulina, así como de genes metabólicos implicados en la glucólisis, la gluconeogénesis y la lipogénesis. Los ácidos grasos y varios eicosanoides modulan la expresión de diferentes genes responsables de la oxidación de los propios ácidos grasos en el hígado, el músculo y el tejido adiposo, de la síntesis de colesterol y de ácidos biliares, de la proliferación y diferenciación de los adipocitos, de la respuesta inmune y de la angiogénesis. Por último, los aminoácidos también regulan la expresión génica a través de múltiples mecanismos diferentes. Así, la glutamina y leucina pueden regular diferentes procesos de transcripción, traducción y degradación de determinadas proteínas (Gil, 2010).

En cuanto a los micronutrientes, los minerales como zinc, cobre y cadmio, modulan la expresión de varios genes entre los que se encuentran aquellos que codifican para las metalotioneínas, proteínas responsables de la captación y transporte de numerosos metales. También, el hierro interviene en la regulación postranscripcional de numerosos genes implicados en su absorción y metabolismo entre los que se encuentra el gen de la ferritina, el del receptor de la transferrina y el de la δ -aminolevulínico sintasa (Gil, 2010). Las vitaminas también son importantes y su deficiencia en la dieta se asocia a la aparición de enfermedad cardiovascular (vitaminas del complejo B, vitamina E, carotenoides), a cáncer (folato, carotenoides), defectos en el tubo neural (folatos), y en la masa ósea (vitamina D). Las deficiencias de vitaminas B6, B12 y folatos están asociadas a un aumento en las concentraciones de homocisteína, lo cual es un factor de riesgo y un marcador de enfermedad arterial coronaria. En concreto, la deficiencia de folato produce rotura de cromosomas por la incorporación de uracilos en el ADN (Bishop y Ferguson, 2015). Estas deficiencias en micronutrientes podrían explicar el por qué la cuarta parte de la población de EEUU, que consume menos de las cinco porciones al día recomendadas de vegetales y frutas, tiene aproximadamente dos veces más cáncer que el resto de población que realiza una ingesta más elevada (Tannenbaum, 1942).

5.2. Enfermedades a las que contribuye el uso de la nutrigenómica

El estudio de cómo la nutrigenómica se relaciona con las diferentes enfermedades se basa en la identificación de los genes claves implicados en el desarrollo de la enfermedad para averiguar el impacto de su variación sobre la salud y la enfermedad. Los beneficios potenciales de aprovechar el poder de la genómica para la prevención dietética de las enfermedades son enormes, y éste es el enfoque que se considera de futuro para la investigación nutricional en la era posgenómica (Mensink y Plat, 2002).

Tradicionalmente, las enfermedades han sido clasificadas como monogénicas, cuando están determinadas por un solo gen, o como multifactoriales, cuando su expresión está determinada por una combinación de varios genes y otros factores no genéticos. Por esto, la comprensión de las interacciones genéticas que determinan el fenotipo de las enfermedades monogénicas ayudan a comprender las interacciones más complejas entre varios genes y factores ambientales implicados en la expresión fenotípica de enfermedades multifactoriales (Janssens y cols., 2006).

El importante papel que tiene la dieta en la etiología de la enfermedad fue reconocido en primer lugar para los casos de enfermedades monogénicas, y más adelante para las multifactoriales (Ghosh y Collins, 1996).

5.2.1 Enfermedades monogénicas

Desde la primera mitad del siglo XX se conocen la fenilcetonuria y la galactosemia, que se tratan de enfermedades monogénicas, las cuales son fáciles de detectar y tratar con cambios en la dieta. La galactosemia clásica es provocada por un defecto recesivo raro en la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) que lleva a la acumulación de galactosa en el plasma, dando lugar a alteraciones en la salud como el retraso mental (Heaney, 2013). Por otro lado, la fenilcetonuria es una alteración recesiva, por defecto en la enzima fenilalanina hidroxilasa lo cual provoca el aumento de la fenilalanina en plasma que causa daño neurológico (DiLella y cols., 1986).

Ambas pueden ser detectadas por screening al poco tiempo después del nacimiento y ser tratadas con dietas bajas en fenilalanina y lactosa para así evitar el retraso mental y otros daños (Gil, 2010).

5.2.2 Enfermedades multifactoriales

Las enfermedades multifactoriales como la enfermedad cardiovascular, el cáncer, la osteoporosis y las enfermedades neurológicas se encuentran asociadas al proceso de envejecimiento y son muy complejas pues están afectadas por numerosos factores y la mayoría tienen un gran número de genes implicados, es decir, son poligénicas. A continuación, hablaremos acerca de aquellas donde la nutrigenómica tenga un papel relevante (Moonesinghe y Khoury, 2010).

a) Cáncer

La nutrigenómica y el cáncer están muy relacionados entre sí, y no es de extrañar, debido a la cantidad de componentes esenciales y no esenciales que se consideran candidatos a provocar el desarrollo de un proceso neoplásico, y entre ellos, encontramos gran cantidad de compuestos procedentes de la dieta. No obstante, identificar qué componentes de la dieta constituyen un factor de riesgo para sufrir cáncer es muy difícil. Además, no se debe olvidar de que los procesos implicados en el desarrollo del cáncer se pueden ver modificados simultáneamente, como el proceso de detoxificación, reparación del ADN, proliferación celular, apoptosis, diferenciación y angiogénesis (Bishop y Ferguson, 2015).

A continuación veremos algunos ejemplos:

La metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es una enzima clave en las reacciones de metilación. Varios laboratorios han publicado que el polimorfismo C667T provoca una disminución de la actividad enzimática y se relaciona de forma inversa con la aparición de cáncer colorrectal y leucemia linfocitaria aguda (LLA) en los homocigóticos MTHFR TT. Por otro lado, una ingesta baja de folato, vitamina B12, vitamina B6 o metionina se asocia también con un mayor riesgo de cáncer en estas personas (Zuñiga y cols., 2007). Además, algunas mutaciones de MTHFR provocan el desarrollo de enfermedad cardiovascular (Schwahn y Rozen, 2001).

La N-acetil-transferasa (NAT) es una enzima detoxificadora de metabolitos con potencial carcinogénico de la dieta. Tiene dos isoformas, la NAT1 y la NAT2. Éste último polimorfismo se asocia a menor capacidad de acetilación y detoxificación (Hein y cols., 2000). Por ello, diferentes estudios han relacionado el genotipo NAT2 con una mayor probabilidad de la aparición de cáncer colorrectal en casos en los que el consumo de carne (especialmente, el de carne roja) es elevado (Roberts-Thomson y cols., 1996 ; Chen y cols., 1998).

Sin embargo, a día de hoy, no se dispone de toda la información necesaria que explique de forma determinante todos los mecanismos por los cuales la dieta puede influir sobre la aparición de cáncer. Sin embargo, existen evidencias de que ciertos componentes actúan como protectores frente al cáncer, mientras que otros serán factores de riesgo, e incluso inductores de esta enfermedad (Gil, 2010). A continuación, en la (Tabla 2) mostraremos como los micronutrientes intervienen en la aparición de diferentes tipos de cáncer:

Micronutriente	Fuente principal	Daño ADN	Nivel alteración	Tipo de Cáncer
Ácido fólico	Frutas y vegetales	Rotura cromosoma	Defecto	Colorrectal, LLA
Vitamina B12	Carne	Rotura cromosoma	Defecto	Mama, pulmón
Vitamina B6	Cereales, hígado, bananas	Rotura cromosoma	Defecto	Próstata
Vitamina C	Frutas y vegetales	Oxidación ADN	Defecto	Riñón, próstata, estomago, boca
Vitamina E	Aceites vegetales y frutos secos	Oxidación ADN	Defecto	Colorrectal, próstata
Hierro	Carne	Rotura ADN	Exceso	Colorrectal
Zinc	Carne, huevo y cereales	Rotura cromosoma	Defecto	Esófago
Niacina	Carne	Impide su reparación	Defecto	Boca, faringe, esófago
Selenio	Carne, vegetales y cereales	Oxidación ADN	Defecto	Próstata, pulmón, colorrectal, ovárico

Tabla 2. Alteraciones en las concentraciones de los micronutrientes y riesgo de cáncer (Tomado de Almendo, 2004).

Los macronutrientes también intervienen en diferentes procesos de cáncer, como por ejemplo, la ingesta de lípidos está relacionado con el desarrollo de cáncer de mama, pero no existe una base epidemiológica consistente que lo confirme. En cambio, este cáncer parece estar relacionado con los hidratos de carbono. También existen estudios que relacionan el consumo de alcohol como posible factor de riesgo de cáncer hepático. Los estudios que tratan de averiguar el papel de los macronutrientes en los procesos cancerígenos son más complejos que los de micronutrientes y no son determinantes a día de hoy (Kaput y Rodríguez, 2004).

b) Obesidad

Varios estudios han descubierto interacciones entre los macronutrientes de la dieta y diferentes polimorfismos en genes candidatos para la obesidad, como el del receptor β 3-

adrenérgico y PPAR- γ entre otros, aumentando el riesgo de obesidad en individuos predispuestos (Martínez y cols. 2003). En el caso de la obesidad, las interacciones entre el genoma y dieta ayuda a determinar la susceptibilidad a la ganancia de masa grasa en respuesta a factores de riesgo ambientales como la elevada ingesta de grasa en la dieta y/o al bajo grado de actividad física (Perusse, 2000).

Estas interacciones podrían también estar implicadas en la susceptibilidad de los sujetos obesos a desarrollar enfermedades asociadas con el Síndrome Metabólico (SM) como diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y enfermedad coronaria. Por esto, el estudio de los efectos de estas interacciones para los fenotipos relacionados con el SM es importante, ya que ayudaría a identificar individuos propensos a presentar SM junto a otras complicaciones asociadas y, a los individuos que no responden a las intervenciones dietéticas (Isomma y cols., 2001).

c) Enfermedades relacionadas con el Síndrome metabólico (SM) :

El resultado final de muchos de los polimorfismos relacionados con el Síndrome Metabólico depende de las características específicas de la población de estudio, como la etnia, la dieta y la actividad física, lo que indicaría posibles interacciones entre varios genes y los factores ambientales. (Grundy, 2005).

▪ Hipertensión

La hipertensión aparece como resultado de influencias genéticas y ambientales en la regulación de la presión arterial (PA). La angiotensina (ANG), sustrato del sistema renina-angiotensina (SAR), se produce en el hígado y se convierte en angiotensina I, y esta, a su vez, se convierte en la angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor por lo que tiene un papel importante en la regulación de la PA. Los niveles de angiotensina circulante en el plasma son altos en hipertensos y están relacionados con la PA (Caulfield y cols., 1995).

Existen dos polimorfismos descritos para el gen de la ANG, que incluyen la sustitución de treonina (Thr) por metionina (Met) en la posición 235 (Polimorfismo M235T) y de la guanina (G) por arginina (Arg) en la posición 6 del nucleótido (Polimorfismo G-6). El primero se da en una región no funcional del gen, mientras que el segundo se localiza en una región promotora, por lo cual tendrá una gran influencia en la hipertensión (Tiret y cols., 1998).

Datos recientes sugieren que el genotipo de la ANG, además de identificar a los individuos de alta probabilidad de desarrollar hipertensión, también influye en la respuesta de la PA a una terapia no farmacológica, usando como modelo la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertensión). Se realizó un estudio con participantes afroamericanos que tenían el polimorfismo AG, mientras que otros tenían el genotipo GG, aunque era un porcentaje menor. También intervinieron blancos los cuales presentaban un genotipo AA y se vio, que este genotipo era más sensible a sufrir hipertensión que los AG y GG (Hunt y cols., 1998).

El estudio consistió en proporcionarles a estos participantes de forma aleatoria una determinada dieta, por un lado, un grupo siguió una dieta similar a la que toman en América, la cual era la control, el segundo grupo siguió una dieta rica en frutas y verduras, que era parecida a la dieta control y el tercer grupo siguió la dieta DASH, la cual no incluía grasas saturadas y contenía sobre todo frutas, verduras y productos no grasos. En todos los grupos, la ingesta de sodio fue similar a lo largo de todo el estudio. Por último, el control de la PA se realizó de forma regular a todos los participantes y se vio cómo iba variando a lo largo del estudio (Sacks y cols., 1995).

Al final del estudio, se pudo ver la influencia de la dieta seguida por los grupos y determinar cuál era la más favorable en la regulación de la PA según su genotipo, el cual había sido previamente establecido. En este estudio, las variaciones genéticas en el polimorfismo de la angiotensina (AG, GG o AA) estaban demográficamente determinadas, ya que, los afroamericanos presentaban en su mayoría el genotipo AG y en menor porcentaje el GG y los blancos el AA. Se vio que la dieta DASH tuvo más efecto sobre los individuos con el genotipo AA que en aquellos con el genotipo GG, por lo cual, ya que el genotipo AA correspondía a los blancos, más propensos a desarrollar hipertensión, se muestra una correlación entre el genotipo de la ANG y la respuesta a la dieta DASH en estos casos. Sin embargo, para los del genotipo GG se observa que no existe relación alguna (Calhoun y cols. 2014).

Además, aparte del gen de la angiotensina, un polimorfismo en la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se ha estudiado y se ha visto que tiene un papel en la regulación de la PA, en enfermedades cardiovasculares, diabetes y en enfermedades renales, por lo que puede llegar a ser un gran modificador de los efectos de la dieta en la presión arterial. Un ejemplo, es el chocolate negro (en cuya composición encontramos el cacao puro en un alto porcentaje). Recientes estudios han demostrado que el cacao inhibe la actividad de la ECA, actuando así con efecto antihipertensivo (Persson y cols., 2011).

- Hipercolesterolemia familiar (HF) y enfermedad cardiovascular (ECV)

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno autosómico dominante del metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) muy frecuente, y constituye un buen ejemplo de cómo la dieta y otros factores ambientales influyen sobre la expresión de una enfermedad monogénica, pero la englobamos dentro de las enfermedades multifactoriales dado que es causada por múltiples mutaciones en el gen que codifica el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDLR), localizado en el cromosoma 19 (Hegele, 2002). Como consecuencia de estas mutaciones, el número de receptores LDL disminuye, incluso en algunos casos, llega a ser inexistente, con la consiguiente elevación de las concentraciones plasmáticas del colesterol transportado por las LDL (LDL-C) (Hobbs y cols., 1992).

La principal manifestación clínica de la HF es la arteriosclerosis prematura y acelerada, que favorece la incidencia de enfermedades cardiovasculares, especialmente, la cardiopatía isquémica (CI). Se descubrió que existen interacciones gen-ambiente (dieta) y gen-gen que protegen frente a la aterosclerosis prematura a los sujetos HF menos susceptibles, por lo que los pacientes con HF tienen un mayor riesgo de padecer ECV; este riesgo en ellos sería alrededor de 100 veces mayor, ya al comienzo de la vida, que el de los individuos normales (Nuno y Heuberger, 2014).

Hay que tener en cuenta otros factores importantes que pueden determinar los eventos graves y prematuros como la edad, el sexo, las concentraciones de colesterol LDL y un historial familiar de aterosclerosis prematura. La variabilidad del fenotipo clínico del HF demuestra que los factores ambientales y genéticos son muy importantes, incluso en las enfermedades monogénicas comunes. Por ello, la HF proporciona un excelente modelo para estudios futuros sobre las complejas interacciones gen-gen y gen-ambiente, pudiendo ayudar en un futuro a comprender los procesos que intervienen en las enfermedades crónicas (Hegele, 2002).

Las lipoproteínas se producen en su mayor parte, en el hígado y en el intestino y se encargan del transporte y la redistribución de los lípidos en el organismo. En el organismo se encuentran diferentes lipoproteínas en función de su densidad. Las más importantes son las LDL (Low density lipoprotein) y las HDL (High density lipoprotein), siendo la primera más perjudicial que la segunda. Por ello, se debe buscar una reducción del colesterol LDL como objetivo principal y de forma secundaria, aumentar el colesterol HDL (Wu y cols., 2002). Además, dentro de las lipoproteínas encontramos las apolipoproteínas que se encargan de estabilizar las concentraciones plasmáticas de los diferentes lípidos. Los alelos E2, E3 y E4 del

gen de la apolipoproteína E (APOE) están relacionados con los niveles de LDL-C plasmático. Teniendo esto en cuenta, se ha observado una bajada de las concentraciones plasmáticas de LDL-C en los sujetos portadores del alelo apo-E4 en el gen APOE. Debido a esta modificación, los portadores de este alelo reducen en un 24% su LDL-C, en lugar del 14% observado en los sujetos con apo-E2 y apo-E3 (Attila y cols., 2001). Esto no se cumple en los heterocigotos con hipercolesterolemia familiar (HF) portadores del alelo apo-E4; en ellos (Carmena y cols., 2000), la mutación del receptor LDL prevalece sobre el polimorfismo de la APOE por lo que la respuesta del colesterol plasmático a las dietas bajas en grasa y colesterol es limitada y similar a la observada en los portadores de los alelos E2 y E3. De la misma manera, los heterocigotos HF portadores del alelo E4 no presentan una respuesta significativa al tratamiento con estatinas respecto a los grupos E3 y E2 (Carmena y cols., 1993 ; Ordovas y cols., 1995). También, se dispone de información actual sobre la interacción entre el locus APOE y algunos factores del comportamiento, como el consumo de alcohol (Lussier-Cacan y cols., 2002), que demuestra que los varones portadores del alelo apo-E4 que consumen alcohol de manera rutinaria, presentan valores de colesterol LDL más altos (Corella y cols., 2001).

En cuanto a las enfermedades cardiovasculares (ECV), son la principal causa de mortalidad en países desarrollados como EEUU y uno de sus principales factores de riesgo es la hipercolesterolemia . Por ello, el estudio la resolución de las diferentes dislipemias contribuirá a prevenir y tratar las ECV (Lahoz y cols., 2001).

5.3. Nutrición personalizada

A lo largo de los últimos años, los gobiernos de los países desarrollados se han encargado de informar sobre cómo llevar a cabo una buena nutrición ya que, algunas enfermedades como la obesidad y otras patologías relacionadas, siguen aumentando su prevalencia. Por otra parte, las recomendaciones de ingesta se basan en estudios que no reflejan la individualidad de las poblaciones. Es decir, a menudo se asume que todos los individuos presentarán la misma respuesta a la intervención dietética y por tanto, se beneficiarán de la misma forma de las recomendaciones dietéticas y de las políticas nutricionales (Muller y Kersten, 2003). Sin embargo, los estudios nutrigenómicos demuestran que se necesita prestar atención a los requerimientos nutricionales de individuos concretos y no tanto de poblaciones. En resumen, debemos pasar de una nutrición poblacional a una individual (Gil, 2010).

Tanto la nutrigenómica como la nutrigenética se proyectan con altas expectativas en el campo de la investigación al ser unas herramientas capaces de cambiar el enfoque tradicional existente en cuanto a la prevención y el tratamiento de enfermedades (Holtzman, 1988). La nutrigenética avanzará junto a la nutrigenómica y se encargará de generar recomendaciones respecto al riesgo y beneficio de dietas específicas o componentes de la dieta sobre el individuo, por lo que también ha recibido el nombre de “nutrición personalizada” basándose en los hallazgos observacionales de mecanismos moleculares proporcionados por la nutrigenómica (Gibney y Walsh, 2013).

Se prevé la futura entrada de la nutrigenómica en los mercados como un conjunto de alimentos recomendados basándose en sus beneficios para la salud y también, el desarrollo de una nueva legislación europea que relacione la nutrición con una mejor salud, donde la composición y las propiedades de los alimentos serán altamente consideradas. No obstante, se presentan numerosos desafíos, por ejemplo, uno de los principales será la estimación adecuada de los efectos de los alimentos seguros a largo plazo, la cual podrá mejorarse gracias al desarrollo de nuevos modelos basados en la nutrigenómica (Ferguson, 2009).

Por otra parte, el concepto de perfil nutritivo, que inicialmente se introducirá en la vida diaria y en los supermercados solo está basado en principio en unos pocos componentes alimenticios, aunque la lista de estos componentes será progresivamente ampliada en el futuro. Además la controversia emergente sobre la buena y la mala comida y de buenas y malas dietas se disipará (Muller y Kersten, 2003).

Los conocimientos actuales en nutrigenómica abren la puerta, a diversas recomendaciones dietéticas individuales que reduzcan los elementos de riesgos asociados a factores alimenticios. La nutrición personalizada está en continuo progreso, pero los consumidores se muestran con un alto grado de expectación y esperan que la genética juegue un papel importante en sus vidas diarias (Zenk y cols., 2014).

No obstante, surgirán consideraciones éticas que llevarán una necesidad de implementar caminos rigurosos y transparentes para acumular y manejar la información de forma que aseguren la protección de la privacidad de cada información individual recogida. En cuanto al ámbito social habría que considerar la enseñanza de esta ciencia con el objetivo de poder obtener un perfil de un mejor consumidor, más informado y consciente que se preocupe por mantener una dieta variada y equilibrada. Por esto, la primera barrera a traspasar será el público al que se dirige la nutrigenómica. La aceptación de los test genéticos y la nutrición personalizada en la prevención de enfermedades será clave para el éxito de la nutrigenómica

(Kundu y cols., 2012). Ésta, será facilitada por el apoyo de reportes de diferentes experiencias de personas que hayan sufrido enfermedades y hayan sido beneficiadas de la nutrición personalizada, lo cual generará una motivación en los demás consumidores a cambiar su comportamiento alimenticio, el cual es una barrera importante para el triunfo de cualquier intervención nutricional (Mead, 2007).

5.4. La influencia de la nutrigenómica en la actualidad y cómo el papel del farmacéutico puede ayudar a su desarrollo.

La nutrigenómica y la nutrición personalizada buscan explotar la información genómica en el contexto de guiar el proceso de decisiones clínicas (Cooper et cols., 2010). El estudio de la secuencia del genoma puede permitir a los médicos estimar el riesgo de padecer enfermedades e individualizar las modalidades de tratamiento. Al mismo tiempo, las bases moleculares en un alto número de enfermedades se han estudiado estando muchas de ellas relacionadas con específicos genotipos y/o patrones de expresión génica. Esto ha potenciado el riesgo de estratificación de pacientes para una gran variedad de desórdenes genéticos (Guttmacher y cols., 2010).

Actualmente, se está entrando en una era en la que la salud individual está llegando a ser una realidad al considerar el perfil genómico del individuo. Éste deberá ayudar a prevenir diferentes enfermedades, como las hereditarias, y también a personalizar las convencionales intervenciones terapéuticas. Estas intervenciones podrán hacerse en una etapa temprana de la enfermedad, e incluso en una etapa presintomática. Este tipo de intervenciones en una mutación específica ya es una realidad en algunos tratamientos de cáncer (Dancey y cols., 2012).

Al mismo tiempo, la tecnología genética-molecular ha desarrollado determinados métodos, realizando avances que han llevado a la industria genética a crecer rápidamente. Además, un considerable número de laboratorios privados, que realizan pruebas diagnósticas ahora proporcionan una gran variedad de servicios de pruebas genéticas (Ginsburg y Willard, 2009).

Hoy en día, los laboratorios genéticos ofrecen alrededor de 2000 test genéticos con aplicaciones diferentes, como por ejemplo, test para pruebas pre-embarazo que sean capaces de identificar mutaciones que dan lugar a la fibrosis quística y β -talasemia. También, en paralelo, hay test que proporcionan asesoramiento a las personas con respecto a los riesgos de padecer enfermedades multifactoriales como ECV, hipertensión, diabetes, osteoporosis, y algunos tipos de cáncer también están disponibles (Ahlgren y cols., 2013). Sin embargo, los

resultados de estos test todavía no son completamente fiables, ya que la nutrigenómica en las enfermedades multifactoriales sigue siendo estudiada y está en desarrollo (Evans y cols., 2009). Recientemente, los test que han aparecido, vienen en kits y para realizarlos se usan muestras de saliva o bucales y se venden en diferentes oficinas de farmacia. Éstos son muy diferentes a los test de embarazo y azúcar clásicos que también se han vendido durante años en las oficinas de farmacias ya que, no involucran ningún tipo de análisis genético o aislamiento del ADN. Varios laboratorios biotecnológicos en Europa y USA parecen haber entrado en contacto con las farmacias para en conjunto, poder proveer sus servicios al público. Entre los diferentes tipos de test genéticos desarrollados se encuentran (Kundu y cols., 2012):

- a) Test para la detección de un solo gen (desórdenes de Mendel).
- b) Test farmacogenómicos que sirvan para monitorizar el tratamiento de diferentes individuos optimizando así la respuesta del individuo a diferentes medicamentos.
- c) Test predictivos genómicos para enfermedades complejas como la ECV, osteoporosis y diabetes.
- d) Test nutrigenómicos que individualizan la dieta con el propósito de conseguir una pérdida de peso.

Los tests anteriores se clasifican a su vez en dos categorías principales (Imai y cols., 2011):

1. Test genéticos diseñados para diagnosticar enfermedades hereditarias y condiciones que están relacionadas a variantes genómicas específicas, por lo cual, encontraremos aquí los test (a) y (b). Para estos test, hay una evidencia científica que apoya las correlaciones genotipo-fenotipo, especialmente en el caso de desórdenes genómicos comunes.
2. Test genéticos diseñados para diagnosticar enfermedades multifactoriales caracterizadas por un incompleto conocimiento de sus correlaciones genotipo-fenotipo y que pueden estar altamente influenciadas por interacciones gen-ambiente lo cual no permite hacer una estimación precisa del riesgo de padecer una enfermedad basándonos en el perfil genético individual. En estos tests, que serían los de tipo (c) y (d), los perfiles de riesgos se calculan en base a los marcadores de riesgos con ayuda de ciertos algoritmos obteniendo diferentes perfiles de riesgo, incluso para el mismo individuo. En este caso, hay un peligro omnipresente de obtener un resultado falso-positivo o un falso-negativo, el cual podría causar una alarma innecesaria o de la otra manera, provocar una seguridad inapropiada.

Hay beneficios certeros que resultarán derivados de estos test genéticos. Por un lado, la preocupación y el interés por temas genéticos, hacen que el individuo sea más consciente del

poder que tiene para poder tomar decisiones que mejoren su calidad de vida. Por otro lado, la disponibilidad de estos test contribuye a la bajada de precios de las pruebas genéticas, como resultado de una competición comercial, con lo cual cada vez será más fácil acceder a ellos (Kundu y cols., 2012).

Además, debido a la complejidad de estos test genéticos, los farmacéuticos, que son los encargados de ofrecerlos en las diferentes oficinas de farmacias, deben recibir una noción básica sobre ellos, con el fin de poder dar los mejores consejos a sus pacientes y proporcionarles la adecuada atención farmacéutica que les corresponda en torno a sus necesidades, al tratarse de un tema novedoso y desconocido por parte del público general (Levin y cols., 2012). Este consejo individual servirá de guía al paciente en su prueba para así realizar una buena interpretación de los resultados obtenidos en el test y por tanto, poder actuar según la información obtenida realizando cualquier tipo modificación en su tratamiento o en su estilo de vida (Darst y cols., 2013).

A pesar de las preocupaciones existentes acerca de cómo funcionarán estos tests en la práctica real, si se lleva a cabo una buena colaboración entre profesionales de la salud y los laboratorios encargados de fabricar estos test, de forma que se logre una excelente regulación legislativa, no hay duda de que será un gran avance en el campo sanitario (Dodson y Van Riper, 2011). También los farmacéuticos, junto a los médicos, deben animar a los pacientes a llevar una buena educación genética, y transmitirles sus conocimientos mediante la realización de seminarios en colaboración de diferentes universidades o instituciones que trabajen el campo de la nutrigenómica. Sin duda, en el futuro de la nutrigenómica, será la población la que determine su éxito (Reydon y cols., 2012).

5.5. Riesgos y beneficios de la nutrigenómica

La nutrigenómica y la nutrigenética han generado altas expectativas para el futuro debido a sus atractivas aplicaciones en la salud pública y en la salud individual. Se piensa que en un futuro, su uso estará al alcance de todo el mundo para que así todos podamos beneficiarnos de ella, pero no hay duda de que hay que seguir investigando para optimizar su rendimiento en cuanto a su uso para la prevención y tratamiento de enfermedades, así como para conseguir mantener un estado óptimo de salud (Gil, 2010).

Sin embargo, existen riesgos éticos-sociales y riesgos tecnológicos en cuanto al uso de la nutrigenómica. Éstos últimos se refieren a la cuestión de si es posible establecer todos los biomarcadores que determinen de forma exacta los riesgos de padecer una enfermedad o que permitan tratar la enfermedad de forma individual (Ruan y cols., 2007). Por ello, para tener una idea de la preocupación que causa la nutrigenómica en los expertos en este campo, en cuanto a la relación beneficio-riesgo, se realizó una encuesta online entre 126 investigadores de nutrigenómica que trabajaban en diferentes campos. En total se formaron cinco grupos:

- Investigadores que publicaron sus estudios clínicos entre 1998 y 2001.
- Miembros de sociedades, asociaciones y otras instituciones identificados como expertos en la nutrigenómica.
- Portavoces del cuarto Congreso de la Sociedad Internacional de Nutrigenética y Nutrigenómica.
- Autores de artículos relacionados con la interacción entre genoma-dieta publicados en revistas de nutrigenómica y nutrigenética.
- Autores de artículos en revistas de Nutrición Molecular.

La encuesta fue en inglés y constaba de diferentes enunciados acerca de los beneficios y riesgos que suponía la nutrigenómica, y en su mayoría extraídos de resultados de estudios clínicos. Los investigadores debían manifestarse en acuerdo o desacuerdo de ellos. (Stenne y cols. 2013). La mayoría estaba de acuerdo con todos los enunciados que hablaban sobre los beneficios de la nutrigenómica, y algunos también pensaban que la nutrigenómica aumentaría la adherencia a recomendaciones dietéticas gracias a las recomendaciones personalizadas. Una minoría sugirió que los beneficios potenciales de la nutrigenómica todavía no podían ser 100% establecidos. Por otro lado, el riesgo mayor se vio en el enunciado que se refería a que la nutrigenómica convertiría la comida en un nuevo concepto de medicación, por lo que impediría la autonomía de cada individuo a la hora de elegir su dieta y por tanto, existiría una discriminación a las personas que no cumplieran las recomendaciones dietéticas (Korthals, 2010).

No obstante, la mayoría no está de acuerdo con el enunciado anterior, pero presentan una gran preocupación por el contexto social y político donde se aplique la nutrigenómica ya que se debería conseguir la implantación de nuevas políticas públicas de salud que promovieran la nutrigenómica (Zenk y cols., 2014).

CONCLUSIONES

- La nutrigenómica es la ciencia que estudia como los componentes de la dieta interactúan con el genoma, siendo este, específico para cada individuo, y la nutrigenética estudia las variaciones genéticas y su interacción con la dieta de forma que usando ambas ciencias se puede llegar a prevenir y/o tratar diferentes enfermedades que son importantes en la actualidad.
- Tanto la nutrigenómica como la nutrigenética son más eficaces en la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades monogénicas que en la de las enfermedades multifactoriales debido a que en éstas, son múltiples los genes que interactúan entre sí y las variables ambientales que contribuyen a la etiología de estas enfermedades. Sin embargo, los estudios para la ECV y el cáncer son reveladores y prometedores.
- La nutrigenómica abre el camino a una “nutrición personalizada” con la que es posible prevenir de forma individual diferentes enfermedades. Sin embargo, gracias a ella, surge una nueva preocupación consciente, a nivel personal, acerca de cómo llevar a cabo la dieta. Esto potenciará la aparición de diferentes test nutrigenéticos con los que poder conocer cuál deberá ser la “nutrición personalizada” de cada individuo.
- Los profesionales de la salud (farmacéuticos, médicos...) serán los encargados de hacer consciente a la población de la importancia de la nutrigenómica y de favorecer su desarrollo. Por ello, sería recomendable que recibieran educación genética por parte de las instituciones que trabajan actualmente en ambas ciencias.
- Sin embargo, no hay que subestimar los riesgos que la nutrigenómica presenta por lo cual habrá que alcanzar el punto en el que los beneficios de la nutrigenómica sean mayores a los riesgos y además, tener en cuenta que no siempre tendrá la misma efectividad en todos los individuos que se sometan a ella.

BIBLIOGRAFÍA

- Afman L., Muller M. *Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease*. J. Am. Diet. Assoc. 2006; 106: 569–576.
- Ahlgren J, Nordgren A, Perrudin M, Ronteltap A, Savigny J, Trijp H, et al. *the Internet ethical and legal aspects of commercialization of personalized nutrition*. Gens nutr. 2013; 8(4): 349-355.
- Almendro V, Gascón P. *Nutrigenómica y cáncer. Nutrigenética y Nutrigenómica*. Monografías Humanitas. 2004; 9: 139-52.
- Attila G, Acarturk E, Eskandari G, et al. *Effects of apolipoprotein E genotypes and other risk factors on the development of coronary artery disease in Southern Turkey*. Clin Chim Acta. 2001; 312: 191-196.
- Bishop KS; Ferguson LR. *The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer*. Nutrients. 2015; 7(2): 922-947.
- Bourges RH. *La nutriología a partir de la “doble hélice”*. Rev invest Clin. 2003; 55: 220-226.
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. *Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort*. Hypertension. 2014; 63:451-458.
- Caulfield M, Lavender P, Newell-Price J, Farrall M, Kamdar S, Daniel H, et al. *Linkage of the angiotensinogen gene locus to human essential hypertension in African Caribbeans*. J Clin Invest 1995; 96: 687-692.
- Carmena R, Roederer G, Mailloux H, Lussier-Cacan S, Davignon J. *The response to lovastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia is modulated by apolipoprotein E polymorphism*. Metabolism. 1993; 42: 895-901.
- Carmena-Ramón R, Real JT, Ascaso JF, Ordovas JM, Carmena R. *Effect of apolipoprotein E genotype on lipid levels and response to diet in familial hypercholesterolemia*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2000; 10: 7-13.
- Chen J, Stampfer MJ, Hough HL, Garcia-Closas M, Willett WC, et al. *A prospective study of N-acetyltransferase genotype, red meat intake, and risk of colorectal cancer*. Cancer Res. 1998; 58: 3307-11.

- Corella D, Tucker K, Lahoz C, et al. *Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: the Fra-mingham Offspring Study*. Am J Clin Nutr. 2001; 73: 736-745.
- Dancey JE, Bedard PL, Onetto N, Hudson TJ. *The genetic basis for cancer treatment decisions*. Cell. 2012; 148: 409-420.
- Darst BJ, Madlensky L, Schork JN, Topol EJ, Bloss CS. *Perceptions of genetic counseling services in direct-to-consumer personal genomic testing*. Clin Genet. 2013; 84(4): 335-9.
- De las Cagigas A, Ferreira R y Hurtado MA. *Biología molecular y Nutrición*. Rev Cubana Aliment Nutr. 2002; 16(1): 69-76.
- De Lorenzo D, Serrano JC, Portero M, Pamplona R. *Nutrigenómica y Nutrigenética: hacia la nutrición personalizada*. 1ª ed. Barcelona: Libbooks; 2011.
- DiLella AG, Kwok SC, Ledley FD, Marvit J, Woo SL. *Molecular structure and polymorphic map of the human phenylalanine hydroxylase gene*. Biochemistry. 1986; 25(4): 743-749.
- Dodson C, Van Riper M. *Analysis of clinicians' attitudes towards pharmacogenomics*. Per Med. 2011; 8(5): 533-540.
- Evans DM, Visscher PM, Wray NR. *Harnessing the information contained within genome-wide association studies to improve individual prediction of complex disease risk*. Hum Mol Genet. 2009; 18(18): 3525-3531.
- Ferguson LR. *Nutrigenomics Approaches to functional foods*. J Am Diet Assoc. 2009; 109(3): 452- 458.
- Ghosh S, Collins FS. *The geneticist's approach to complex disease*. Annu Rev Med. 1996; 47: 333-353.
- Gibney MJ, Walsh MC. *The future direction of personalized nutrition: my diet, my phenotype, my genes*. Proc Nutr. Soc. 2013; 72 (2): 219-225.
- Gil, A. *Tratado de Nutrición Tomo 1: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*, 2ª ed. Madrid: Acción Médica Panamericana; 2010.
- Ginsburg GS, Willard HF. *Genomic and personalized medicine: foundations and applications*. Transl Res. 2009; 154(6): 277-287.
- Gómez-Ayala AE. *Nutrigenómica y nutrigenética. La relación entre la alimentación, la salud y la genómica*. Offarm. 2007; 26(4): 78-85.
- Grundy SM. *Point: the metabolic syndrome still lives*. Clin Chem. 2005; 51: 1352-1354.
- Guttmacher AE, Collins FS. *Welcome to the genomic era*. N Engl J Med. 2003; 349(10): 996-998.
- Guttmacher AE, McGuire AL, Ponder B, Stefánsson K. *Personalized genomic information: preparing for the future of genetic medicine*. Nat Rev Genet. 2010; 11(2): 161-165.

- Heaney RP. *Dairy intake, dietary adequacy, and lactose intolerance* Adv Nutr. 2013; 4(2): 151-156.
- Hegele RA. *Environmental modulation of atherosclerosis end points in familial hypercholesterolemia*. Atheroscler Suppl. 2002; 2(3): 5-7.
- Hein DW, Doll MA, Fretland AJ, Leff MA, Webb SJ, et al. *Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000; 9(1): 29-42.
- Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. *Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia*. Hum Mutat. 1992; 1: 445-66.
- Holtzman NA. *Genetic variation in nutritional requirements and susceptibility to disease: policy implications*. Am J Clin Nutr. 1988; 48: 1510-16.
- Hunt SC, Cook NR, Oberman A, Cutler JA, Hennekens CH, Allender PS, et al. *Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension: trials of hypertension prevention, phase II*. Hypertension. 1998; 32(3): 393-401.
- Imai K, Kricka LJ, Fortina P. *Concordance study of 3 direct-to-consumer genetic-testing services*. Clin Chem. 2011; 57(3): 518-521.
- Isomma B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lathi K, Nissen M, et al. *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. Diabetes Care. 2001; 24: 683-689.
- Janssens AC, Aulchenko YS, Elefante S, Borsboom GJ, Steyerberg EW, van Duijn CM. *Predictive testing for complex diseases using multiple genes: fact or fiction*. Genet Med. 2006; 8(7):395-400.
- Kaput J, Rodriguez RL. *Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era*. Physiol Genomics. 2004; 16:166-77.
- Korthals M. *Uncertainties of nutrigenomics and their ethical meaning*. J Agr Environ Ethic. 2010; 23(5): 435-454.
- Kundu S, Karssen LC, Janssens AC. *Analytical and simulation methods for estimating the potential predictive ability of genetic profiling: a comparison of methods and results*. Eur J Hum Genet. 2012; 20(12): 1270-1274.
- Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA, et al. *Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study*. Atherosclerosis. 2001; 154(3): 529-537.
- Levin E, Riordan S, Klein J, Kieran S. *Genetic counseling for personal genomic testing: optimizing client uptake of post-test telephonic counseling services*. J Genet Couns. 2012; 21(3): 462-468.

- Lussier-Cacan S, Bolduc A, Xhignesse M, et al. *Impact of alcohol intake on measures of lipid metabolism depends on context defined by gender, body mass index, cigarette smoking, and apolipoprotein E genotype.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(5): 824-831.
- Martinez JA, Corbalan MS, Sanchez-Villegas A, Forga L, Marti A, Martinez-Gonzalez MA. *Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism.* *J Nutr.* 2003; 133(8): 2549-2554.
- Mead MN. *Nutrigenomics. The genome- food interface.* *Environ Health Perspect.* 2007; 115(12): 583-589.
- Mensink RP, Plat J. *Post-genomic opportunities for understanding nutrition: the nutritionist's perspective.* *Proc Nutr Soc.* 2002; 61(4): 401-4.
- Moonesinghe R, Liu T, Khoury MJ. *Evaluation of the discriminative accuracy of genomic profiling in the prediction of common complex diseases.* *Eur J Hum Genet.* 2010; 18(4): 485-489.
- Müller M., S. Kersten *Nutrigenomics: goals and strategies.* *Nat Rev Genet.* 2003; 4(4): 315-322.
- Nuno NB, Heuberger R. *Nutrigenetic associations with cardiovascular disease.* *Rev Cardiovasc Med.* 2014; 15(3): 217-225.
- Ordovas JM, Mooser V. *Nutrigenomics and nutrigenetics.* *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15(2): 101-108.
- Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Rodriguez C, Park JS, Cole T, et al. *Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy.* *Atherosclerosis.* 1995; 113: 157-166.
- Palou A. *From nutrigenomics to personalised nutrition.* *Genes Nutr.* 2007. 2(1):5-7.
- Persson IA, Persson K, Hägg S, Anderson RG. *Effects of cocoa extract and dark chocolate on angiotensin-converting enzyme and nitric oxide in human endothelial cells and healthy volunteers. A nutrigenomics perspective.* *J. Cardiovas Pharmacol.* 2011; 57(1): 44-50.
- Perusse L, Bouchard C. *Gene-diet interactions in obesity.* *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(5):1285-1290.
- Reydon TA, Kampourakis K, Patrinos GP. *Genetics, genomics and society: the responsibilities of scientists for science communication and education.* *Per Med.* 2012; 9(6): 633-643.
- Roberts MA, Mutch DM, German JB. *Genomics: food and nutrition.* *Curr Opin Biotechnol.* 2001; 12: 516-22.
- Roberts-Thomson IC, Ryan P, Khoo KK, Hart WJ, McMichael AJ, et al. *Diet, acetylator phenotype, and risk of colorectal neoplasia.* *Lancet.* 1996; 347: 1372-74.

- Ruan E, Pico C, Dommels Y, Wybranska I, Hesketh J, Jaap Keijer. *Nutrigenomic approaches for benefit-risk analysis of foods and food components: defining markers of health*. British Journal of Nutrition. 2007; 98: 1095-1100.
- Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, Svetkey LP, Vollmer WM, McCullough M, et al. *Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure*. Ann Epidemiol. 1995; 5(2): 108-118.
- Sales NMR, Pellegrini PB, Goersch MC. *Nutrigenomics: definitions and advances of this new science*. J. Nutr. Metab. 2014.
- Schwahn B, Rozen R. *Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences*. Am J Pharmacogenomics. 2001; 1(3): 189-201.
- Stenne R, Hurlimann T, Godard B. *Benefits associated with nutrigenomics research and their reporting in the scientific literature: researchers' perspectives*. Account Res. 2013; 20: 167-183.
- Tannenbaum A. *The genesis and growth of tumors: III. Effect of high-fat diet*. Cancer Res. 1942; 2: 468-474.
- Tiret L, Blanc H, Ruidavets JB, Arveiler D, Luc G, Jeunemaitre X, et al. *Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study. Projet d'Étude des Gènes de l'Hypertension Artérielle Sévère à modérée Essentielle*. J Hypertens. 1998; 16(1): 37-44.
- Wu JH, Lo SK, Wen MS, Kao JT. *Characterization of apolipoprotein E genetic variations in Taiwanese: association with coronary heart disease and plasma lipid levels*. Hum Biol. 2002; 74: 25-31.
- Zenk SN, Schulz AJ, Israel BA, Mentz G, Miranda PY, Opperman A, et al. *Food shopping behaviours and exposure to discrimination*. Public Health Nutr. 2014; 17(5): 1167-76.
- Zúñiga-Noriega JR, Velazco-Campos MR, Aguirre-Rodríguez A, Martínez-de Villarreal L, Garza-González E, Maldonado-Garza HJ, et al. *Polimorfismo C677T del gen MTHFR y el riesgo al desarrollo de cáncer gástrico distal en una población mexicana* Rev Gastroenterol Mex. 2007; 72(4): 355-358.