

# Nutrigenómica y salud humana

**Autor:** Blázquez Morcillo, María de la Luz (Licenciada en Biología, Profesora de Biología-Geología en Educación Secundaria).

**Público:** Ámbito Nutricional. **Materia:** Nutrigenómica. **Idioma:** Español.

**Título:** Nutrigenómica y salud humana.

## Resumen

Los nutrientes que contienen los alimentos y los genes presentan una relación bidireccional. La expresión génica puede ser modulada por nutrientes y a su vez los genes utilizan los nutrientes para su expresión. Una cantidad determinada de vitamina D en sangre, un consumo moderado de chocolate y de frutos secos ayuda a reducir el riesgo de desarrollar algunas enfermedades. Del mismo modo un elevado consumo de carnes rojas incrementa la posibilidad de desarrollar dichas enfermedades. Igualmente la combinación de varios alimentos puede ayudar a prevenir los efectos cancerígenos de algunos de ellos.

**Palabras clave:** enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, cáncer, diabetes, chocolate, frutos secos, vitamina D, carnes rojas.

**Title:** Nutrigenomics and human health.

## Abstract

Nutrients that contain food and genes have a bidirectional relationship. Gene expression can be modulated by nutrients and genes in turn use the nutrients for their expression. A certain amount of vitamin D in blood, a moderate consumption of chocolate and nuts helps reduce the risk of developing some diseases. In the same way, a high consumption of red meat increases the possibility of developing these diseases. Also the combination of several foods can help to prevent the carcinogenic effects of some of them

**Keywords:** cardiovascular and neurodegenerative diseases, cancer, diabetes, chocolate, nuts, vitamin D, red meat.

Recibido 2018-02-13; Aceptado 2018-02-20; Publicado 2018-03-25; Código PD: 093056

Los nutrientes de nuestra dieta y nuestro propio material genético, se relacionan de manera bidireccional. Los nutrientes de los alimentos son capaces de modificar la expresión de diversos genes, lo que conlleva que haya un mayor o menor desarrollo de algunas enfermedades. Nuestros genes a su vez son capaces de utilizar o modificar los nutrientes de los alimentos, lo que conlleva que no se puedan hacer las mismas recomendaciones nutricionales a todas las personas, lo que hace que se deban trabajar con dietas personalizadas de cara a prevenir algunas enfermedades. Se estarán preguntando ¿de qué enfermedades se tratan?

Nos movemos en un amplio abanico de enfermedades que engloban cardiovasculares, diversos tipos de cáncer, diabetes o algunas enfermedades neurodegenerativas.

Con este artículo pretendo mostrar los mecanismos nutrigenómicos que desarrollan cuatro nutrientes frente a cuatro tipos de enfermedades. He realizado para ello una exhaustiva revisión bibliográfica.

Las enfermedades que voy a analizar son las mencionadas anteriormente y las voy a relacionar con tener unos niveles sanguíneos adecuados de 25-OH-vitamina D (el principal vitámero D que podemos encontrar en nuestra circulación), con el consumo frecuente de frutos secos, con el consumo de cacao o chocolate y con un consumo excesivo de carne rojas no procesada o hierro hemo.

## EL CONSUMO DE VITAMINA D:

Se ha demostrado mediante meta-análisis estar asociado con una menor incidencia de todas las enfermedades que voy a analizar en este artículo:

-La concentración sérica de 25 (OH) D se asoció inversamente con problemas cardiovasculares y mortalidad por enfermedades cardiovasculares en los estudios prospectivos de un meta-análisis de dosis-respuesta ( Zhang R et al, Am J Clin Nutr, 2017). Igualmente hay estudios del mismo tipo, que evidencian que bajos niveles de 25 hidroxivitamina D se asocian modestamente con riesgos de enfermedades cerebrovasculares, por eso es importante mantener el nivel de vitamina D ( Sun Q et al, Stroke, 2012)

-La vitamina D nos protege de diferentes tipos de cáncer, de hecho está muy bien considerada por su participación en la regulación del crecimiento celular. Se ha demostrado en diferentes tipos de cáncer como el de mama, próstata, colon, páncreas, pulmones entre otros. Un ejemplo de ellos es el metanálisis dosis-respuesta de los estudios prospectivos sugiere que el 25 (OH) D puede estar asociado con un riesgo reducido de cáncer de pulmón, en particular entre los sujetos con deficiencias de vitamina D (Chen GC et al, Cancer Causes Control,2015)

- Un meta-análisis nos muestra el riesgo de demencia si hay déficit de vitamina D (Isolder Sommer et al, BMC Geriatr.2017)

Los niveles bajos de vitamina D se vinculan a un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson. Un meta-análisis de miles de pacientes de Parkinson mostró que los niveles bajos de vitamina D aumenta el riesgo de Parkinson al doble ( Fyfe I et al,Nat Rev Neurol, 2015 ).De la misma manera la deficiencia de vitamina D se asocia con un riesgo significativamente mayor de demencia y enfermedad de Alzheimer en las personas mayores ( Dursun E et al, Neurol Sci.,2016).Por citar un último meta-análisis estudio caso-control (Lv Z et al, Neurol Sci.2014) nos muestra que los niveles bajos de 25 hidroxivitamina D se asocian con pacientes que tienen Parkinson

-Para finalizar la vitamina D, existen meta-análisis que reporten los efectos beneficiosos del consumo vitamina D en estudios prospectivos en humanos sobre menor incidencia en el desarrollo de diabetes ( Song Y et al, Diabetes Care.2013)

Los efectos nutrigenómicos de la vitamina D son los siguientes:

Los receptores de la vitamina D está presentes en gran variedad de de estirpes celulares (miocitos, cardiomiocitos, células beta-pancreáticas...) La vitamina que ingerimos en la dieta debe unir grupos hidroxilos y para eso pasa primero por el hígado donde es transformada en 25-hidroxivitamina D y a continuación por el riñón donde una hidroxilasa, la activa, pasando a ser 1,25-dihidroxivitamina D (en este momento se convierte en vitamina D activa)

La 1,25 dihidroxivitamina D consigue entrar en la célula unida a proteínas de unión DBP, una vez que lo hace se libera de las mismas y alcanza el núcleo donde se une a su receptor (VDR), este complejo heterodimeriza con el receptor del ácido cis retinoico y actúa como factor de transcripción nuclear

El heterodímero también aumenta la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial. Ambos procesos permiten una mayor vasodilatación.

La VDR-RXR promueve el aumento de la concentración de calcio en las células beta-pancreáticas, disminuyendo el riesgo de diabetes

El sistema 1,25 dihidroxivitamina D participa en la inhibición del crecimiento celular de diferentes maneras: detiene el ciclo celular (disminuyendo las ciclinas y la ciclina quinasa), interfiere con los factores del crecimiento celular( disminuye TGFβ, EGF,CGF y PDGF, ),aumenta la apoptosis (hace descender las proteínas anti-apoptática), disminuye las metástasis (bajando los niveles de metaloproteínas de la matriz) y por último reduce la inflamación (disminución de las interleucinas, TNF-α y COX-2)

La bajada de la respuesta proinflamatoria también está relacionada con la menor tasa de enfermedades neurodegenerativas.

## **EL CONSUMO EN EXCESO DE HIERRO HEMO:**

Puede aumentar la incidencia de los cuatro grupos de enfermedades que estamos estudiando, paso a detallar uno por uno, destacando el tipo de estudio de los cuales obtengo los datos:

- Un meta-análisis sugiere una asociación dosis-respuesta positiva significativa de la ingesta de hierro hemo y el desarrollo de cáncer colorrectal (Qiao L et al, Cancer Causes Control.2013)

Otro meta-análisis nos explica que el hierro ha sido sugerido como un factor de riesgo para diferentes tipos de cáncer principalmente debido a su actividad prooxidante, que se debe al daño oxidativo del ADN. Además, se ha demostrado que los sujetos con sobrecarga de hierro tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de hígado. (Fonseca-Nunes A et al Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014)

-Un primer meta-análisis de dosis respuesta de estudio prospectivo, nos muestra que el consumo de hierro hemo se asocia con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Fang X et al, Nutr Metab Cardiovasc Dis.2015).Otro meta-

análisis de estudios prospectivos sugiere que la ingesta de hierro hemo se asoció con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (Yang W et al, Eur J Nutr, 2014)

-Un estudio prospectivo nos habla del consumo de carnes rojas y el posterior riesgo de diabetes tipo 2 (Pan A. et al JAMA Intern Med. 2013)

-Del mismo modo se han encontrado estudios en este caso no son meta-análisis, que demuestran que un exceso de grupo hemo a través de la dieta aumenta el riesgo de padecer diabetes (Barton JC et al J Diabetes Res, 2017) y Parkinson (Subramanian Rajagopalan et al Journal of Neuroscience, 2016).

Los efectos nutrigenómicos del hierro hemo son los siguientes:

Los alimentos ricos en hierro hacen que el hígado produzca mayor cantidad de hepcidina, la cual neutraliza la función de la ferroportina y por lo tanto la absorción de hierro de las células almacén, de esta manera se ve bloqueada, y por lo tanto baja la cantidad de hierro en el organismo. En el tubo digestivo el hierro no se desprende del grupo hemo al ser un sistema menos regulado y al haber mayor cantidad de hierro-hemo, este elemento entra y sale del enterocito asociado al grupo hemo, es decir, al existir menor cantidad de ferroportina, el hierro busca otra vía. ¿Qué consecuencias podemos encontrar? Un aumento de hierro libre conlleva que se formen especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno y un aumento del grupo hemo conlleva que se formen compuestos nitrosos, malondialdehído y 4-hidroxinonemal.

No debemos olvidar que la toxicidad del hierro se rige por la química de Fenton y Haber-Weiss, la cual nos explica que con pequeñas cantidades de hierro se pueden formar radicales hidroxilos a partir de superóxido y peróxido de hidrógeno.

Esto deriva en mutaciones en el ADN (que asociamos al desarrollo de cáncer), a un aumento de la disfunción endotelial, a una mayor alteración de la dinámica celular y a un incremento de las lesiones oxidativas de las células beta.

Además el hierro tiene un papel fundamental en el sistema nervioso, porque fabrica, degrada y almacena serotonina, dopamina y GABA. El transporte de los dos últimos se relaciona con el hierro, por lo tanto se dice que el hierro tiene funciones dopaminérgicas y gabaminérgicas. Si se altera ese metabolismo pueden aparecer enfermedades degenerativas como Parkinson y Alzheimer.

#### ***El consumo de chocolate:***

Se ha demostrado estar asociado con una menor incidencia en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, respecto al resto de enfermedades hay algunos estudios que nos vierten datos sobre el posible efecto positivo del consumo de chocolate.

-Los meta-análisis que me sirven para argumentar los efectos beneficiosos de los flavonoides en la reducción del riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares son los siguientes: el meta-análisis de estudio prospectivo nos demuestra como el consumo de chocolate reduce el infarto de miocardio (Larsson SC et al, Heart 2016) y un segundo estudio prospectivo nos dicen que el consumo habitual de chocolate reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares. (Kwok CS et al, Heart. 2015)

También encuentro otros estudios que argumentan que es beneficioso, como: El cacao presenta flavonoides, los cuales son muy importantes en la disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares (Gong F et al, Nutrients. 2017) y cerebrovasculares (Dong JY et al, Atherosclerosis. 2017), pero son estudios muy limitados

No he encontrado meta-análisis de estudios prospectivos que argumenten una relación entre el consumo de chocolate y la disminución del riesgo del desarrollo de las otras enfermedades. Hay algunos otros estudios como:

- Estudios sobre los polifenoles del chocolate, nos demuestran su efecto beneficioso respecto al desarrollo de la diabetes, ya que presentan una doble función protectora, por un lado de la disfunción endotelial y por otro lado del estrés oxidativo. (Mellor DD et al, Diabet Med. 2013)

- Existen diversos estudios que nos demuestran el efecto de los polifenoles en la prevención del cáncer (Braakhuis AJ et al Nutrients. 2016)

-Por último existen estudios que nos muestran el efecto de los polifenoles en la prevención de trastornos mentales, ya que son capaces de actuar como sustancias antioxidantes y proteger del estrés oxidativo, que se encuentra relacionado con las patologías del envejecimiento, como es el caso del Parkinson y del Alzheimer (Rosa Estrada-Reyes et al, salud mental, 2012)

Los efectos nutrigenómicos del chocolate son los siguientes:

Presenta un efecto antioxidante( neutralizando los RONS y por lo tanto se disminuye la tasa de mutación del ADN), es un modulador de las vías de señalización celular(modula las cascadas PI3K/MAPKS y por lo tanto se alteran menos la expresión de los genes relacionados con la diferenciación celular),potencia la función del NRF(que induce la transcripción de ARNm de enzimas antioxidantes y lo tanto se produce una disminución de RONS), mejora el metabolismo (mediante la quinasas de AMPcíclico, se activa el metabolismo basal, se promueve la captación de lípidos y su oxidación, activa factores de transcripción..) y modula enzimas que participan en la detoxificación.

## EL CONSUMO DE FRUTOS SECOS

Constituye un seguro de vida de cara a evitar enfermedades :

-Una mayor ingesta de frutos secos se asocia con menor riesgo de enfermedad cardiovascular, cáncer por enfermedades respiratorias, diabetes( Aune D et al, BMC Med. 2016) Este meta-análisis de dosis respuesta de estudios prospectivos, nos demuestra como una mayor ingesta de consumo de frutos secos puede reducir el riesgo de todas esas enfermedades.

-Hay revisiones sistemáticas y meta-análisis que hablan solo de la relación inversa entre frutos secos, cáncer y diabetes tipo 2. Un aumento en el consumo de los frutos secos reduce el riesgo de ambas enfermedades.(Wu L et al,Nutr Rev. 2015)

-El consumo de frutos secos reduce el riesgo de diabetes 2 y enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, según varios meta-análisis y revisiones sistemáticas.( Afshin A et al,Am J Clin Nutr. 2014) (Luo C et al. Am J Clin Nutr 2014)

- Del efecto sobre el parkinson, no hay meta-análisis aún que nos muestren la relación, señalo que algunos estudios ya nos indican que la deficiencia en omega3 puede aumentar el riesgo de desarrollo de dicha enfermedad.(Cardoso HD et al,Biochim Biophys Acta. 2014)

Los efectos nutrigenómicos de los frutos secos son los siguientes:

El consumo de frutos secos provoca cambios en la expresión de miRNA. Se conoce un polimorfismo con efecto protector y que está modulado por frutos secos. Hablamos del polimorfismo rs13702 T>C, regulado por el microARN410, que se ha estudiado en el ictus. El consumo de frutos secos bloquea la unión de ese microARN y se activa el gen de una lipoproteinlipasa (enzima protectora cardiovascular)

El omega 3 que nos encontramos en los ácidos grasos poliinsaturados del chocolate actúa:

-disminuyen los niveles de VLDL ya que consiguen aumentar los niveles de PPARs y bajar los de ChREB,HNF-4alfa y SREBP-1c

- relacionado con el metabolismo de las prostaglandinas E2(PGE2), tromboxanos A2(TXA2) leucotrienos B4(LTB4) y del ácido 12-hidroxicosatotetraenoico, ya que estos participan positivamente en la carcinogénesis, con lo cual los ácidos grasos omega-3 los suprimen de manera competitiva

-consiguen romper los heterodímeros NF- $\kappa$ B/I- $\kappa$ B de tal manera que el NF- $\kappa$ B se activa, accede al núcleo y desencadena una respuesta inflamatoria.

-una vez que es consumido en la dieta se une a las proteínas transportadoras FABP, para acceder al núcleo. Allí se unen o activan factores de transcripción, los hay de dos tipos PPAR (con varios subtipos) y los LXL y RXR, los cuales participan en el metabolismo de los lípidos, en procesos inflamatorios pero también modulan la proliferación y la diferenciación celular. De hecho la activación por los omega3 de los receptores PPAR tanto alfa como gamma se relacionan con efectos anticancerígenos.

La enzima ácido graso sintasa (FAS) cuando se sobreexpresa participa en procesos activadores de cáncer de mama, el omega 3 es capaz de reducir hasta cerca de un 40% de su expresión.Igualmente es capaz de disminuir el efecto de la proteína BAD relacionada con el cáncer de próstata.

Como hemos visto los nutrientes que consumimos están relacionados con el desarrollo de diferentes tipos de cánceres. Para acabar este artículo os cuento una curiosidad. Seguro que muchos habéis oído alguna vez decir que tomar un plato de pollo asado a la parrilla muy chamuscado es poco saludable, porque se potencian los efectos carcinogénicos de la carne

quemada, pero sabéis que esto cambia si lo tomamos junto a un plato de brócoli. Os cuento qué es lo que sucede en ese caso:

Cuando asamos carnes a la parrilla se producen dos tipos de reacciones.

Por un lado las gotas de grasa reaccionan con los carbones y se forman hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs, que son sustancias cancerígenas)

En segundo lugar los alimentos reaccionan a esas altas temperaturas y crean aminas heterocíclicas (HCAs, que también desencadenan cáncer)

Las principales sustancias pro-cancerígenas que se generan son el benzopireno, las aminas heterocíclicas y los compuestos N-nitroso.

El brócoli junto al resto de las crucíferas, son capaces de metabolizar esos compuestos químicos. ¿Pero qué les confiere esta capacidad a las crucíferas? Los **glucosinolatos**, son unas sustancias aromáticas con efectos anticancerígenos. Cuando se catabolizan originan compuestos bioactivos como los índoles (desintoxican al organismo) y los isotiocianatos, entre los que destacan los sulforafanos (quimiopreventivos). Son las sustancias más importantes, sin menospreciar a la quercetina (antiflamatoria y ralentizadora del crecimiento celular), la luteína (disminuye riesgos cardiovasculares), la fibra...

Los isotiocianatos tienen efecto inhibitorio:

- ya que son capaces de evitar la hipermetilación y por lo tanto son capaces de inhibidor al gen GSTP1.

- Son capaces de inhibir a las ADN citosina 5 metil trnasferasa (DNMT) que agregan un grupo metilo a las citosinas de dinucleótidos CpG

- también inhiben a la histona deacetilasa (HDAC), aumentando el grado de acetilación de las histonas y promoviendo la expresión de genes supresores de tumores, es decir, induce la apoptosis de las células tumorales sin afectar al resto de células.

- la sulforafano estimula la producción de enzimas de la fase II de detoxificación del metabolismo ( el metabolismo de las sustancias ajenas al organismo pasa por una primera fase en la que aumentan su reactividad como sustancias muy lipófilas y por una segunda fase en la cual reaccionan con grupos polares que facilitan su eliminación. En ambas fases participan enzimas)

- Activa la vía de señalización del Nrf2 que aumenta la actividad antioxidante protegiendo del estrés oxidativo de las sustancias carcinogénicas

- Inhibe la producción de citoquinas de efecto inflamatorio y por tanto dificulta el desarrollo de tumores al ser antiangiogénica.

## Bibliografía

- Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, Gu H, Wang Y, Wang Y, Liu G. *Am J Clin Nutr*. 2017 Apr;105(4):810-819. doi: 10.3945/ajcn.116.140392. Epub 2017 Mar 1.
- Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis. Chen GC, Zhang ZL, Wan Z, Wang L, Weber P, Eggersdorfer M, Qin LQ, Zhang W. *Cancer Causes Control*. 2015 Dec;26(12):1719-28. doi: 10.1007/s10552-015-0665-6. Epub 2015 Sep 10.
- Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klerings I, Hammer R, Holzer P, Gartlehner G. *BMC Geriatr*. 2017 Jan 13;17(1):16. doi: 10.1186/s12877-016-0405-0.
- Parkinson disease. Reduced level of dietary vitamin D is associated with PD. Fyfe I. *Nat Rev Neurol*. 2015 Feb;11(2):68. doi: 10.1038/nrneurol.2014.265. Epub 2015 Jan 13.
- Iron and cancer risk--a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jan;23(1):12-31. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0733. Epub 2013 Nov 15.
- Dietary intake of heme iron and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Fang X, An P, Wang H, Wang X, Shen X, Li X, Min J, Liu S, Wang F. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Jan;25(1):24-35. doi: 10.1016/j.numecd.2014.09.002. Epub 2014 Sep 30.
- Changes in red meat consumption and subsequent risk of type 2 diabetes mellitus: three cohorts of US men and women. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. *JAMA Intern Med*. 2013 Jul 22;173(14):1328-35. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.6633
- Habitual chocolate consumption and risk of cardiovascular disease among healthy men and women. Kwok CS, Boekholdt SM, Lentjes MA, Loke YK, Luben RN, Yeong JK, Wareham NJ, Myint PK, Khaw KT. *Heart*. 2015 Aug;101(16):1279-87. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307050. Epub 2015 Jun 15.
- High-polyphenol chocolate reduces endothelial dysfunction and oxidative stress during acute transient hyperglycaemia in Type 2 diabetes: a pilot randomized controlled trial. Mellor DD<sup>1</sup>, Madden LA, Smith KA, Kilpatrick ES, Atkin SL. *Diabet Med*. 2013 Apr;30(4):478-83. doi: 10.1111/dme.12030.
- Reducing Breast Cancer Recurrence: The Role of Dietary Polyphenolics. Braakhuis AJ, Campion P, Bishop KS. *Nutrients*. 2016 Sep 6;8(9). pii: E547. doi: 10.3390/nu8090547.
- Los flavonoides y el Sistema Nervioso Central. Estrada-Reyes, Rosa; Ubaldo-Suárez, Denisse; Araujo-Escalona, Ana Gabriela. *Salud Mental*, vol. 35, núm. 5, septiembre-octubre, 2012, pp. 375-384
- Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, Tonstad S, Vatten LJ, Riboli E, Norat T. *BMC Med*. 2016 Dec 5;14(1):207.