

REVISIÓN

CONTROVERSIAS EN EL MANEJO DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA.

Ana Colmenares.

Departamento de Pediatría, Hospital Dr. Patrocinio Peñuela-I.V.S.S. San Cristóbal, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(1): 4-13

RESUMEN

La talla baja idiopática (TBI) es un diagnóstico de exclusión que abarca un amplio y heterogéneo grupo de niños aparentemente sanos pero con talla inferior a -2 desviaciones estándar. En los Estados Unidos está aprobado el uso de hormona de crecimiento (HC) en niños con TBI, a diferencia de la mayoría de países Europeos. La respuesta terapéutica de los niños con TBI tratados con HC es muy variable y dependiente de múltiples factores al inicio y durante el tratamiento, por lo cual el beneficio de su uso no ha podido establecerse de forma consensual. Esta revisión recoge información actualizada sobre los más recientes estudios publicados en pacientes con TBI tratados con HC hasta alcanzar talla final, los diferentes factores asociados a la respuesta terapéutica, los efectos metabólicos, psicosociales y efectos adversos de la HC, y sobre otras opciones terapéuticas a considerar tales como HC con análogos de la GnRH, inhibidores de aromatasa e IGF1 humana recombinante.

Palabras clave: Talla baja idiopática, talla baja familiar, hormona de crecimiento, talla final.

ABSTRACT

Idiopathic short stature (ISS) is an exclusion diagnostic which includes a broad and heterogeneous group of supposedly healthy children with height below -2 standard deviations. In the United States, treatment with growth hormone (GH) is approved for children with ISS, as opposed to the majority of European countries. The final height of children with ISS whom are treated with GH is highly variable and dependent on multiples factors at the beginning and during the treatment. For this reason, the indication of GH therapy in ISS children is not consensual. This revision contains actual data about the most recently published studies in patients with ISS treated with GH until final height, associated factors to height gaining, metabolic, psychosocial and adverse events, and finally, other therapeutic options such as GH combined with GnRH analogues, aromatase inhibitors and recombinant human IGF1.

Key words: Idiopathic short stature, familial short stature, growth hormone treatment, final height.

INTRODUCCIÓN

Pocos temas en endocrinología generan tanta discusión y polémica como la Talla Baja Idiopática (TBI), lo cual pudiera atribuirse a la poca evidencia científica relacionada con el tema. Diez años después de la aprobación del uso de la hormona de crecimiento (HC) en niños con TBI en los Estados Unidos, aún no ha sido aprobado su uso en Europa. Este hecho puede atribuirse a varios factores: 1. Falta de una definición universal de la TBI, 2. Diversidad de trastornos subyacentes a la TBI, 3. Inclusión en la mayoría de estudios con TBI, de pacientes con retardo constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) y talla baja

familiar (TBF), 4. Mayor incidencia de TBI en comparación con otras indicaciones de HC lo cual pudiera generar un uso indiscriminado de la misma, 5. Elevado costo del tratamiento con HC, 6. Incertidumbre con el resultado a talla final, el beneficio psicosocial y el riesgo a largo plazo del uso de la HC en niños con TBI.

DEFINICIÓN DE TALLA BAJA IDIOPÁTICA.

La talla baja es el motivo de consulta más frecuente del endocrinólogo infantil. Sin embargo, hasta un 24,5 % de los pacientes evaluados por talla baja tienen una talla normal¹.

Artículo recibido en: Abril 2014. **Aceptado para publicación en:** Octubre 2014.

Dirigir correspondencia a: Ana Colmenares, **Email:** acolmena62@hotmail.com

La TBI es un diagnóstico de exclusión que abarca un amplio y heterogéneo grupo de niños con talla baja pero aparentemente sanos. La TBI es una definición auxológica que implica una talla inferior a -2 desviaciones estándar (equivalente al pc 3) de la población de referencia (en Venezuela, FUNDACREDESA² u OMS³) asociada a una velocidad de crecimiento baja (inferior al pc 25). Los pacientes clasificados como TBI deben tener por ende el antecedente de peso y talla al nacer adecuados para la edad gestacional, niveles de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF1) y hormona de crecimiento normales y ausencia de una enfermedad sistémica, endocrinológica, nutricional, cromosómica u ósea⁴. Los niños con TBI comparados con niños de talla normal suelen presentar una talla al nacer más baja, disminución gradual de la velocidad de crecimiento en la infancia, pubertad más tardía y una talla final adulta espontánea alrededor de -1,5 DS (varones 164,8 cm y en hembras 152,7 cm en promedio)⁵.

La TBI ocupa el primer lugar dentro de las causas de talla baja en niños. Representa alrededor del 17 % de los casos de talla baja¹ (Figura 1).

La TBF y el RCCD son entidades clínicas generalmente incluidas dentro del concepto de TBI. Sin embargo, hay evidencia de que se comportan de forma diferente. Los niños con

TBF suelen alcanzar una talla final 1,5 a 3 cm por debajo del potencial genético, por el contrario los niños con TBI sin TBF suelen alcanzar una talla final alrededor de 5 cm por debajo del potencial genético⁵. El RCCD ha sido imposible de separar de la TBI antes de los 14 años en varones y 12 años en hembras, al no poder predecir el desarrollo puberal. Sin embargo, los pacientes con RCCD suelen alcanzar una talla final normal, y se manejan de forma diferente a lo propuesto en pacientes con TBI. Por lo cual, y en acuerdo con lo planteado por Carrascosa y col⁶, se considera que los pacientes con RCCD no deben incluirse en este grupo.

Por otra parte, las displasias esqueléticas (especialmente la Hipocondroplasia y la Discondrosteosis) son enfermedades de diagnóstico radiológico relativamente fácil y de una elevada frecuencia en pacientes con TBI (21,8 %), especialmente cuando existe el antecedente de TBF (50%)¹; por ello, deben ser descartadas en todo paciente con presumible TBI, a pesar de tener segmentos corporales armónicos. Entre los pacientes clasificados como TBI, 2,5% pueden tener criterios diagnósticos de Deficiencia Severa en IGF1 y ser candidatos potenciales al tratamiento con IGF1 humana recombinante⁷. Es importante evaluar de forma exhaustiva a los pacientes con talla baja antes de clasificarlos como TBI.

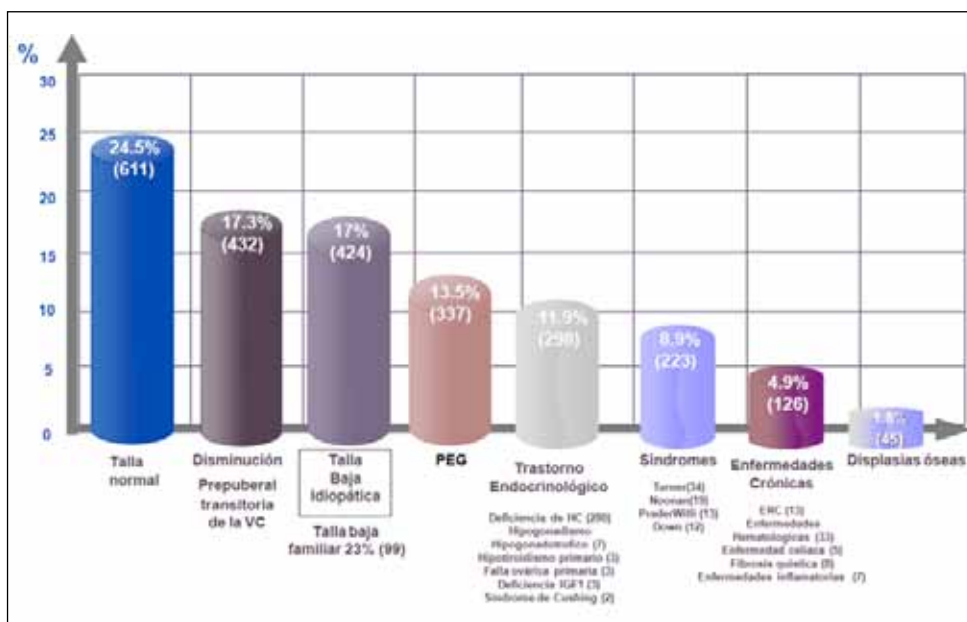


Fig. 1: Causas de talla baja en niños

Modificado de:
Flechtner I, Lambot K, Teissier R, Colmenares AC, Baujat G, Beltrand J, Ajaltouni Z, Pauwels C, Pinto G, samara-Boustani D, Simon A, Thalassinos C, Le Merrier M, Cormier-Daire V, Polak M. Unexpected High Frequency of Skeletal Dysplasia in Idiopathic Short Stature and Small for Gestational Age Patients. Eur J Endocrinol 2014; 170: 677-684¹

USO DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON TBI.

La hormona de crecimiento (HC) es una opción terapéutica en un grupo específico de condiciones o enfermedades que originan talla baja patológica (ej. pequeño para la edad gestacional sin crecimiento compensatorio^{8,9}, deficiencia de hormona de crecimiento¹⁰, síndrome de Turner^{11,12}, síndrome de Prader Willi¹³, enfermedad renal crónica¹⁴). Además, pudiera considerarse en otros casos de talla baja patológica como discondrosteosis¹⁵, hipocondroplasia¹⁶ y síndrome de Noonan¹⁷.

La administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de HC en

niños con TBI en el año 2003. Su uso fue aceptado exclusivamente en pacientes con una talla < - 2,25 DS y a una dosis inicial de 0,37 mg/kg/sem (equivalente a 0,053 mg/Kg/día)⁴. En Europa no ha sido aprobada su indicación en niños con TBI. En Latinoamérica su uso está aprobado en la mayoría de países.

Resultados a talla final en niños con TBI tratados con HC

Se han publicado alrededor de 20 estudios con resultados a talla final en niños con TBI tratados con HC, entre ellos 6 estudios controlados, 3 estudios aleatorizados y 1 estudio con grupo placebo¹⁸ (Tabla 1).

Tabla I. Estudios en niños con talla baja idiopática tratados con hormona de crecimiento y resultados a talla final

Primer autor (año)	Tipo de estudio	Número de pacientes con talla adulta	Edad de inicio de la HC	Talla al inicio (DS)	Potencial genético (DS)	Dosis de HC (ug/Kg/d)	Duración de la HC (años) (rango)	Ganancia estatural (DS) (rango)	Delta Talla adulta (DS)
Mc. Caughey (1998)	Aleatorizado	Tratados: 8 No tratados: 6	6.2 ± 0.4 6.1 ± 0.6	-2.5 ± 0.2 -2.5 ± 0.3	N.D	40	6.2	1.3 ± 0.7 0.2 ± 0.4	1.2
Hintz (1999)	No aleatorizado	80	10±1.9	-2.8±0.5	-0.9±0.5	43 (3xsem)	5.9±1.7	1±1	N.D
Wit (2002)	No aleatorizado	Tratados: 30 Controles: 64	10.5±2.0	-3.2±0.5	-0.9	30-47	5.9(0.2-11.7)	Dosis baja: 0.6 Dosis alta: 1 (-0.7-3)	N.D
Leschek (2004)	Aleatorizado	Tratados: 22 No tratados: 11	12.5 ± 1.6 12.9 ± 1.1	-2.7 ± 0.6 -2.8 ± 0.6	-1.1±1 -1.3±0.7	30	4.4 ± 1.6 4.1 ± 1.7	0.9 ± 0.2 0.5 ± 0.1	0.6
Kemp (2005)	Registro (2 cohortes)	1:303 2:85	1:10.5±2.7 2:3.7±0.9	1:-2.9±0.6 2:-3.2±0.8	N.D	44	Solo los pacientes que recibieron 7 años se incluyeron	1:1.6±0.7 2:2.2±1	N.D
Ranke (2007)	Registro	256	10	-2.5	-1	27	>4	1.1	N.D
Albertsson-Wikland (2008)	Aleatorizado	Tratados: 49 No tratados: 19	11.5 ± 1.3 12 ± 1.6	-2.8 ± 0.5 -2.8 ± 0.4	-1.36 -1.30	30-60	5.6 ± 1.3	1.2 ± 0.8 0.5 ± 0.6	0.6

Modificado de: Dahlgren J. Growth outcomes in individuals with idiopathic short stature treated with growth hormone therapy. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 42-4518. N.D: no disponible

Hintz y col.¹⁹ realizaron un estudio multicéntrico, no aleatorizado en niños con TBI tratados con HC por 2 a 10 años. Reportan una ganancia estatural total de 1 DS en 80 pacientes con talla final disponible. Sin embargo, por tratarse de un estudio sin grupo control, cuya ganancia estatural espontánea ha sido estimada en 0,5 DS, se sabe que sobreestima el beneficio del tratamiento.

Wit y col.²⁰ realizaron un estudio multicéntrico,

no aleatorizado que incluyó 34 niños (agrupados en 3 subgrupos según la dosis de HC) que fueron comparados con 64 casos históricos no tratados en los mismos centros. Reportan una respuesta terapéutica dependiente de la dosis de HC. Destacan que los pacientes con TBI sin TBF tratados con HC tienen una ganancia estatural superior a la de los pacientes con TBI y TBF (1,5 DS vs. 0,8 DS, respectivamente). Sin embargo, al comparar la ganancia estatural total en individuos

con o sin TBF, la diferencia fue menor al ajustarla con la ganancia estatural del grupo control no tratado (ganancia estatural ajustada de 0,7 DS sin TBF vs. 0,5 DS con TBF).

Kemp y col.²¹ reportan la data de 2 de las 3 cohortes (que incluyeron 303 y 85 niños, respectivamente) del Estudio de Crecimiento Cooperativo Nacional Genentech, con más de 7 años de tratamiento con HC. El primer grupo inició tratamiento a una edad promedio de $10,5 \pm 2,7$ años y el segundo a $3,7 \pm 0,9$ años. La ganancia estatural observada fue de $1,6 \pm 0,7$ DS, sin embargo, dicho resultado tampoco fue ajustado por un grupo control.

Ranke y col.²² analizaron la data del Estudio Internacional de Crecimiento de Pfizer (KIGS), la cual incluyó 256 niños tratados con HC por más de 4 años. La ganancia estatural se correlacionó positivamente con la dosis de HC, el peso al inicio del tratamiento, la talla en DS al inicio del tratamiento, el potencial genético y la respuesta

Han sido publicados 3 estudios aleatorizados en niños con TBI tratados con HC (ver Tabla 1). En el estudio de Leschek y col.²³ la respuesta a la HC fue pobre, pero el tratamiento fue iniciado de forma tardía y suministrado 3 veces por semana. La respuesta terapéutica fue muy variable (de hasta 3 DS). Se obtuvo una mejor respuesta en los siguientes casos: 1. A mayor diferencia entre la talla al inicio del tratamiento y el potencial genético, 2. A mayor retardo en la edad ósea, 3. A menor velocidad de crecimiento y niveles más bajos de IGF1 pre-tratamiento.

En el estudio de Albertsson-Wikland y col.²⁴ basados en 68 pacientes con TBI (divididos en 3 grupos) evaluados hasta talla final, encontraron una ganancia estatural de 0,5 DS en el grupo control, 0,6 DS en el grupo tratado a una dosis de 0,033 mg/Kg/día y 0,8 DS en el grupo tratado a 0,067 mg/Kg/día. No hubo diferencias significativas en la ganancia estatural según la dosis, pero en el grupo tratado a mayor dosis la diferencia entre el potencial genético y la talla final fue menor. De tal manera que la dosis de HC fue el factor más importante asociado a la variabilidad individual, seguido por la diferencia entre la talla inicial y el potencial genético,

y la diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica. Pacientes con TBF respondieron menos que aquellos sin TBF (+0,9 DS vs. +1,4 DS, respectivamente).

Factores predictores de la respuesta al tratamiento con HC en niños con TBI

La respuesta terapéutica de los niños con TBI tratados con HC ha sido muy variable, por lo cual se han establecido factores asociados a una mejor respuesta.

Los principales factores predictores de la respuesta a la HC son^{20,22-24}:

- 1.-Mayor peso y talla al nacer.
- 2.-Menor edad al inicio del tratamiento: estudios han demostrado una mejor respuesta a la HC a menor edad de inicio del tratamiento²⁵ (Figura 2). Se plantea como período óptimo para el inicio del tratamiento desde los 5 años hasta el inicio de la pubertad⁴.
- 3.-Menor talla, menor velocidad de crecimiento, menor edad ósea, y menor IGF1 al inicio del tratamiento.
- 4.-Padres de talla normal.
- 5.-Mayor dosis de la HC: Se ha reportado una ganancia estatural promedio de 0,5 a 0,7 DS (3,5-5 cm) con una dosis de 0,033 mg/Kg/día vs. una ganancia adicional de 0,3 a 0,5 DS con una dosis de 0,050-0,067 mg/Kg/día.
- 6.-Niveles de IGF1 alrededor de + 2 SD durante el tratamiento.

Características del paciente con TBI mal respondedor a la HC:

- Velocidad de crecimiento normal al inicio del tratamiento.
- Edad ósea acorde a la edad cronológica.
- Índice de masa corporal bajo.
- TBF.

-Etapa puberal.

Se han establecido algoritmos matemáticos para la estimación de la dosis de HC, la velocidad de crecimiento y la talla final en niños con TBI²⁴. En un estudio que incluyó 316 niñas con TBI (edades

entre 3 y 14 años) se comparó la dosis estándar de HC basada en el peso con una dosis calculada, sin encontrarse diferencias significativas²⁴. De tal manera que la dosis propuesta por la FDA parece ser suficiente y eficaz.

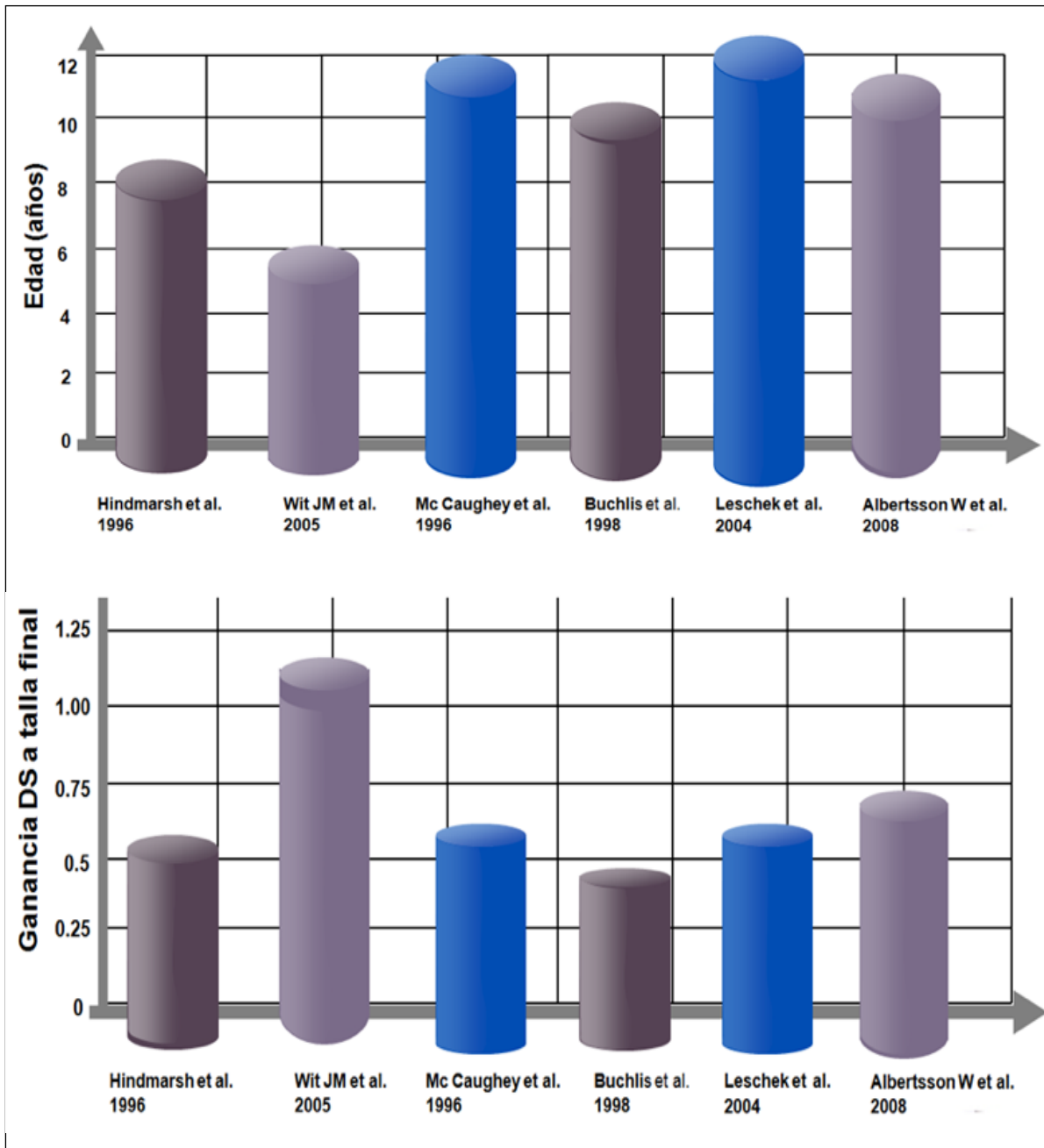


Fig. 2: Factores predictores de la respuesta a la hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática: Edad de inicio del tratamiento con hormona de crecimiento.

Modificado de: Sandro L. Auxological criteria for treating children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 16-18²⁵.

Efectos metabólicos y psicosociales de la HC en niños con TBI

Desde el punto de vista metabólico algunos estudios en pacientes con TBI tratados con HC, han demostrado una respuesta metabólica similar a la observada en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento^{26,27}: a) Disminución de la masa grasa, b) Diminución de los niveles de leptina, c) Disminución transitoria y reversible de la sensibilidad a la insulina, sin incremento en el riesgo de diabetes.

Desde el punto de vista psicosocial, basado en 3 estudios aleatorizados, la calidad de vida y la autoestima en niños con TBI tratados con HC no es diferente a la observada en los no tratados²⁸⁻³⁰. Estudios relacionados demuestran que la percepción de la talla y el grado de satisfacción con su propia talla, son factores predictores de las funciones psicosociales más importantes que la talla²⁹. Por otra parte, Chaplin y col.³¹ estudiaron 67 niños con TBI tratados con HC (edades comprendidas entre 3 y 11 años), reportan una disminución significativa en los trastornos de internalización (aislamiento, timidez, ansiedad, trastorno de conducta alimentaria) a los 3, 12 y 24 meses de tratamiento. Así como también un incremento significativo en la autoestima y disminución en la frecuencia de depresión en los pacientes con TBI tratados con HC.

Seguridad de uso o efectos adversos de la HC en niños con TBI

Este aspecto merece especial atención, pues el paciente con TBI es un niño aparentemente sano, por lo cual cualquier intervención debe tener un beneficio significativo y un riesgo mínimo. La frecuencia de efectos adversos reportados en pacientes con TBI tratados con HC parece ser similar a la reportada en otros pacientes que han recibido HC por otras indicaciones.

A pesar de las limitaciones metodológicas que pudiera tener el estudio SAGhE³², en el cual compararon adultos que recibieron tratamiento con HC en la infancia con la población general, reportan en la cohorte francesa un incremento en la mortalidad del 33% y un aumento del

riesgo de tumores óseos y riesgo cardiovascular especialmente con dosis mayores a 0,050 mg/Kg/día. A pesar de que dichos resultados no fueron corroborados por el análisis realizado en el resto de los países europeos incluidos en el estudio³³, se debe recordar que en los niños con TBI, generalmente se usan dosis suprafisiológicas de HC por períodos de tiempo prolongados, por lo cual la indicación debiera estar lo suficientemente justificada considerando la posibilidad de dicho riesgo.

A pesar de la aprobación por la FDA del uso de HC en los Estados Unidos, hay fuertes críticas entre conocidos expertos en el área a nivel mundial, que abogan en contra de dicha indicación. Algunas de ellas pudieran resumirse así:

- 1.-No se está tratando una enfermedad sino modificando la apariencia física.
- 2.-¿Normalidad es necesariamente estar en el promedio?.
- 3.-Los problemas psicosociales de los padres y el niño deben recibir apoyo psicológico y no tratamiento farmacológico.
- 4.-La indicación de la HC en niños con TBI pudiera generar un uso indiscriminado de la misma.
- 5.-50% de los niños con TBI no responden bien al tratamiento con HC.
- 6.-El elevado costo del tratamiento.
- 7.-Es un tratamiento invasivo.
- 8.-La posibilidad de efectos adversos a largo plazo.
- 9.-No tratar debiera ser la primera opción, basado en la respuesta tan variable y frecuentemente pobre a la HC.

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN EL MANEJO DEL NIÑO CON TBI.

Terapia combinada: Análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa) y HC:

Pocos estudios han evaluado el efecto de la terapia combinada con HC y GnRHa en la talla final de pacientes con TBI y sus resultados han sido contradictorios (efecto positivo³⁴ vs. ningún efecto³⁵⁻³⁸). En el año 2012 fue publicado un estudio realizado en Venezuela, que incluyó 32 niños con TBI (18,7% con TBF) y pubertad de inicio normal, evaluados hasta alcanzar talla casi final. Veinte niños fueron tratados con GnRHa y HC y 12 con HC³⁸. La edad promedio al inicio del tratamiento en todo el grupo fue de $12,1 \pm 1,6$ años, con una edad ósea promedio de $11,2 \pm 1,4$ años. En dicho estudio, se observó que el tratamiento combinado no ofrecía beneficios adicionales a la HC como monoterapia (ganancia estatural total de 0,8 DS en el grupo con tratamiento combinado vs. 2,4 DS en el grupo tratado solo con HC). Por otra parte, el estudio recientemente publicado por Toumba y col.³⁹ basado en 8 pacientes femeninos con TBI y pubertad temprana, tratados con terapia combinada por 3,5 años, muestra una ganancia estatural de 5 cm. Concluyen en considerar esta costosa opción terapéutica sólo en pacientes con TBI con muy bajo pronóstico de talla final y pubertad de inicio muy temprano. Dichos resultados deben interpretarse con cautela por las limitaciones del estudio: pequeño número de pacientes y ausencia de grupo control. Los resultados variables y el elevado costo del tratamiento combinado, asociado a las potenciales consecuencias psicosociales del retardo puberal inducido, son evidencias que cuestionan dicho tratamiento.

Inhibidores de aromataza de tercera generación (Ais): Letrozol, Anastrozol

Pocos estudios han evaluado el tratamiento con Ais en niños con TBI. No hay resultados a talla final sino estudios con predicciones de talla final^{40,41}. Dos estudios aleatorizados con Letrozol y placebo demostraron un claro impacto en la predicción de talla final en pacientes con TBI y RCCD^{40,41}. El estudio doble ciego de Wickman y col.⁴⁰, incluyó 23 adolescentes con RCCD, los cuales recibieron testosterona a dosis bajas durante 6 meses y Letrozol por 1 año. Reportan una ganancia de 5,1 cm en la predicción de talla adulta vs. ningún cambio en el grupo placebo.

Hero y col.⁴¹ reportan una ganancia de 5,9 cm en relación al grupo control.

A pesar del probable beneficio desde el punto de vista estatural del tratamiento con Ais en varones con TBI y RCCD, se dispone de poca evidencia en relación a la seguridad de su uso para esta indicación, por lo cual no se recomienda el manejo de adolescentes con TBI con Ais fuera de protocolos de investigación. Se han reportado en estos pacientes: malformaciones vertebrales⁴², trastornos en la espermatogénesis⁴³, disminución en los niveles de cHDL⁴⁴, insuficiencia suprarrenal bioquímica y asintomática⁴⁵. Cabe destacar el reporte de un caso (data no publicada) de un adolescente masculino de 14 años con TBI tratado con Anastrozol, quien 4 meses posterior al inicio del tratamiento presenta dolor precordial, elevación de las enzimas cardíacas y del segmento ST de más de 1 mm con alteraciones en la resonancia cardíaca compatibles con un infarto agudo al miocardio. A pesar de que no pueda demostrarse causalidad con el reporte de 1 solo caso, es importante considerar esta observación como otra advertencia al plantearse el uso no aprobado de este medicamento en paciente con TBI. Su uso está contraindicado en el sexo femenino bajo esta indicación.

IGF1 humana recombinante (rhIGF1)

El tratamiento con rhIGF1 ha demostrado ser eficaz en pacientes con resistencia a la hormona de crecimiento. Se han descrito incrementos en la velocidad de crecimiento de 5,4 a 6,1 cm/año según la dosis (80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ a 120 $\mu\text{g}/\text{Kg}/12$ horas⁴⁶). Un estudio controlado que evaluó la eficacia en niños con TBI del tratamiento con rhIGF1⁴⁷, demuestra un incremento en la velocidad de crecimiento con diferentes dosis (7 y 7,9 cm/año vs. 5,2 cm/año en grupo control) y un incremento en la talla (+0,4 y +0,5 SD vs. 0,02 SD en el grupo control). Resultados que son similares a los reportados en pacientes con TBI tratados con HC previamente descritos. Sin embargo observan: 1. Incremento significativo en los niveles de IGF1 a +2 DS (80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) o a +2.2 DS (120 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) lo cual se encuentra por encima de las recomendaciones internacionales⁴⁸; 2. Adelanto de la edad ósea

comparado con el grupo control (1,1 y 1,2 años vs. 0,8 años); y 3. Número significativamente mayor de pacientes que iniciaron pubertad (12 vs. 1). Además, dicho estudio compara el tratamiento a dosis diferentes de rhIGF1 con pacientes no tratados, en lugar de compararlo con pacientes con TBI tratados con HC, lo cual representa la primera opción terapéutica a considerar en estos casos⁷.

CONCLUSIONES FINALES

1. El uso de HC en niños con TBI es un tratamiento electivo. No hay un consenso definitivo incluso en los países donde su uso está aprobado.
2. La decisión de tratar o no tratar con HC al niño con TBI debe ser individualizada y basada en criterios auxológicos, de laboratorio, radiológicos y psicosociales.
3. Es indispensable involucrar a los padres y al niño en la toma de decisiones.
4. La respuesta individual es muy variable. El tratamiento debe ser muy selectivo y basado en los múltiples parámetros asociados a la buena o mala respuesta terapéutica.
5. Pacientes con TBI en etapa puberal, edad ósea acorde a la edad cronológica, TBF sin evidencia de displasia esquelética, IGF1 normal, no debieran tratarse con HC.
6. Si el paciente no responde al tratamiento luego de 1 año, es recomendable interrumpirlo.
7. Es importante considerar: efectos adversos, costo del tratamiento, expectativas del niño y de sus padres.

Conflictos de interés

A. Colmenares no tiene conflictos de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flechtner I, Lambot K, Teissier R, Colmenares AC, Baujat G, Beltrand J, Ajaltouni Z, Pauwels C, Pinto G, samara-Boustani D, Simon A, Thalassinos C, Le Merrer M, Cormier-Daire V, Polak M. Unexpected High Frequency of Skeletal Dysplasia in Idiopathic Short Stature and Small for Gestational Age Patients. *Eur J Endocrinol* 2014;170:677-684.
2. Mendez Castellano H y colaboradores. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano de la República de Venezuela. Proyecto Venezuela. Escuela Técnica Editorial Don Bosco 1996.
3. Centers for Disease Control and Prevention Growth Chart 2000. Disponible en <http://www.cdc.gov/growthcharts/>. Accesado Enero 2013.
4. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausk SD, Savage MO, Wit JM; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-4217.
5. Rekers-Mombarg LT, Wit JM, Massa GG, Ranke MB, Buckler JM, Butenandt O, Chaussain J.L. Frisch, H. Leiberman, E. Spontaneous growth in idiopathic short stature. European Study Group. *Arch Dis Child* 1996;75:175-180.
6. Carrascosa A, Fernandez Longas A, Gracia Bouthelie R, Lopez Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R. Idiopathic short stature. A literature review and update. *An Pediatr (Barc)* 2011;75:204 e1-11.
7. Teissier R, Flechtner I, Colmenares A, Lambot K, Baujat G, Pauwels C, Samara-Boustani D, Beltrand J, Simon A, Thalassinos C, Crosnier H, Latrech H, Pinto G, Le Merrer M, Cormier-Daire V, Souberbielle JC, Polak M. Characterization and Prevalence of Severe Primary IGF-1 Deficiency in a Large Cohort of French Children with Short Stature. *Eur J Endocrinol* 2014;170:847-854.
8. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111:1253-1261.
9. Boguszewski MV, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunzler P, Ortiz T, Llano M, Domene H, Calzada-Leon R, Blanco A, Barrientos M, Procel P, Lanes R, Jaramillo O. Latin American Consensus: Children born small for gestational age. *BMC Pediatrics* 2011;11:1471-2431.
10. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2000;85:3990-3993.
11. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.
 12. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, Gunther DF, Liu C, Geffner ME, Thrailkill K, Huseman C, Zagar AJ, Quigley CA. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3406-16.
 13. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1072-1087.
 14. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Genentech Cooperative Study Group. *J Pediatr* 1994;124:374-382.
 15. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, Braun L, Rappold, G. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:219-228.
 16. Tanaka N, Katsumata N, Horikawa R, Tanaka T. The comparison of the effects of short-term growth hormone treatment in patients with achondroplasia and with hypochondroplasia. *Endocr J* 2003;50:69-75.
 17. Choi JH, Lee BH, Jung CW, Kim YM, Jin HY, Kim JM, Hwang JS, Yang SW, Lee J, Yoo HW. Response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: correlation with or without PTPN11 gene mutation. *Horm Res Paediatr* 2012;77:388-393.
 18. Dahlgren J. Growth outcomes in individuals with idiopathic short stature treated with growth hormone therapy. *Horm Res Paediatr* 2011;76:42-45.
 19. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;340:502-507.
 20. Wit JM, Rekers-Mombarg LT. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:604-611.
 21. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, Lippe B. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5247-5253.
 22. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Reiter EO. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res* 2007;68:53-62.
 23. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, Crowe BJ, Ross JL, Cassorla FG, Blum WF, Cutler GB Jr, Baron J. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3140-3148.
 24. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, Ivarsson SA, Jonsson B, Kristrom, B, Marcus C, Nilsson KO, Ritzen EM, Tuvemo T, Westphal O, Aman J. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4342-4350.
 25. Sandro L. Auxological criteria for treating children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2011;76:16-18.
 26. Dahlgren J. Metabolic benefits of growth hormone therapy in idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2011;76:56-58.
 27. Allen DB. Safety of growth hormone treatment of children with idiopathic short stature: the US experience. *Horm Res Paediatr* 2011;76:45-47.
 28. Downie AB, Mulligan J, McCaughey ES, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. Psychological response to growth hormone treatment in short normal children. *Arch Dis Child* 1996;75:32-35.
 29. Theunissen NC, Kamp GA, Koopman HM, Zwiderman KA, Vogels T, Wit JM. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pediatr* 2002;140:507-515.
 30. Ross JL, Sandberg DE, Rose SR, Leschek EW, Baron J, Chipman JJ, Cassorla FG, Quigley CA, Crowe BJ, Roberts K, Cutler GB Jr. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4873-4878.
 31. Chaplin JE, Kristrom B, Jonsson B, Hagglof B, Tuvemo T, Aronson AS, Dahlgren J, Albertsson-Wikland

- K. Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children. *Horm Res Paediatr* 2011;75:291-303.
32. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:416-425.
 33. Savendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgstrom B, Carel JC, Henrard S, Speybroeck N, Thomas M, Zandwijken G, Hokken-Koelega A. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E213-217.
 34. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:619-622.
 35. Balducci R, Toscano V, Mangiantini A, Municchi G, Vaccaro F, Picone S, Di Rito A, Boscherini B. Adult height in short normal adolescent girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;80:3596-3600.
 36. Lanes R, Gunczler P. Final height after combined growth hormone and gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy in short healthy children entering into normally timed puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:197-202.
 37. Van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, Verhoeven-Wind L, Delemarre-Van de Waal HA, De Muinck Keizer-Schrama SM, Leusink G, Roos JC, Wit JM. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1402-1408.
 38. Colmenares A, Gonzalez L, Gunczler P, Lanes R. Is the growth outcome of children with idiopathic short stature and isolated growth hormone deficiency following treatment with growth hormone and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist superior to that obtained by GH alone? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:651-657.
 39. Toumba M, Kokotsis V, Savva SC, Skordis N. Expensive therapies in children: benefit versus cost of combined treatment of recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in girls with poor height potential. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:311-316.
 40. Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1743-1748.
 41. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6396-6402.
 42. Hero M, Makitie O, Kroger H, Nousiainen E, Toivainen-Salo S, Dunkel L. Impact of aromatase inhibitor therapy on bone turnover, cortical bone growth and vertebral morphology in pre- and peripubertal boys with idiopathic short stature. *Horm Res* 2009;71:290-297.
 43. Carreau S, Delalande C, Silandre D, Bourguiba S, Lambard S. Aromatase and estrogen receptors in male reproduction. *Mol Cell Endocrinol* 2006;246:65-68.
 44. Hero M, Ankarberg-Lindgren C, Taskinen MR, Dunkel L. Blockade of oestrogen biosynthesis in peripubertal boys: effects on lipid metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Eur J Endocrinol* 2006;155:453-460.
 45. Karmazin A, Moore WV, Popovic J, Jacobson JD. The effect of letrozole on bone age progression, predicted adult height, and adrenal gland function. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:285-293.
 46. Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Vasconez O, Martinez V, Gargosky SE, Allen L, Rosenfeld RG. Two-year treatment of growth hormone (GH) receptor deficiency with recombinant insulin-like growth factor I in 22 children: comparison of two dosage levels and to GH-treated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:629-633.
 47. Midyett LK, Rogol AD, Van Meter QL, Frane J, Bright GM. Recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I treatment in short children with low IGF-I levels: first-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:611-619.
 48. Sperling MA, Saenger PH, Ray H, Tom W, Rose SR. Growth hormone treatment and neoplasia-coincidence or consequence? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5351-5352.

LA NUTRICIÓN MOLECULAR Y SUS APORTES AL ESTUDIO DE LA OBESIDAD.

Yurimay Quintero, Gladys Bastardo, Coromoto Angarita.

Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Mérida Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(1): 14-24

RESUMEN

Esta revisión destaca los aportes más importantes de la genómica nutricional y su vínculo con los problemas nutricionales como la obesidad. Las líneas de investigación más actuales en este campo, señalan a la nutrigenética, la cual estudia el efecto de las variaciones genéticas en la interacción entre dieta y enfermedad, y a la nutrigenómica, que se apoya de la genómica funcional, la bioinformática y la biología molecular, como las actuales tendencias que darán origen al desarrollo de nuevas alternativas para el control de esta enfermedad. En ambas áreas, se crean grandes expectativas con el posible cambio en las directrices dietéticas y recomendaciones nutricionales personalizadas. El estudio de estas disciplinas radica en el efecto que tienen las variaciones genéticas en el metabolismo, y su interacción con otros genes y con factores ambientales. Los desafíos que enfrentan los investigadores de la obesidad consisten en descubrir el marco de referencia completo usado por nuestro sistema regulador del peso corporal a nivel molecular, así como identificar aquellos genes y las variantes que causan la obesidad, sobre los cuales se ha avanzado bastante. Podría esperarse, que los avances en las denominadas ciencias ómicas, basados en la constitución genética de un individuo, permitirán personalizar la ingesta calórica y la de determinados nutrientes, particularmente en aquellas personas con predisposición a la obesidad.

Palabras clave: Nutrición, Obesidad, Nutrigenética, Nutrigenómica, Nutrición molecular.

ABSTRACT

This review highlights the most important contributions of nutritional genomics and its relation with nutritional problems such as obesity. Current lines of research in this field, point to nutrigenetics, which studies the effect of genetic variation on the interaction between diet and disease, and nutrigenomics, which supports functional genomics, bioinformatics and molecular biology as current trends that will give origin to the development of new alternatives to control this disease. In both areas, great expectations are created with the possible change in dietary guidelines and nutritional personalized recommendations. The study of these disciplines lies in the effect of genetic variations in metabolism and its interaction with other genes and environmental factors. The challenges that researchers of obesity face is that it consists of discovering the full reference frame used by our body weight regulatory system at the molecular level and to identify those genes and variants that cause obesity, which is well advanced. It might be expected for advances in so-called omic sciences, based on the genetic constitution of an individual, this will allow us to customize caloric intake of certain nutrients, particularly in those with a predisposition to obesity.

Key words: Nutrition, Obesity, Nutrigenetics, nutrigenomics, molecular nutrition.

INTRODUCCIÓN

El surgimiento de nuevas disciplinas durante la segunda mitad del siglo XX y la descripción del Genoma humano, ha puesto de manifiesto el carácter dinámico y contingente de los ordenamientos y reordenamientos del conocimiento. La ciencia a lo largo del tiempo ha originado grandes aportes, que han ayudado

a esclarecer procesos importantes en numerosos campos, como la biología, la física y la química, por nombrar algunos.

El conocimiento científico en las ciencias biomédicas, ha podido progresar en forma exponencial gracias al avance tecnológico y al desarrollo de la tercera revolución científico tecnológica. La nutrición y dietética, es

Artículo recibido en: Julio 2014. **Aceptado para publicación en:** Octubre 2014.

Dirigir correspondencia a: Yurimay Quintero, **Email:** yurimayquintero@hotmail.com; yurimay.quintero@ula.ve

considerada una ciencia dedicada al estudio de las cualidades intrínsecas de los alimentos y sus relaciones con las sustancias nutritivas y no nutritivas, utilizadas por el organismo humano, constituyendo campos de conocimiento en el estudio de los fenómenos nutricionales y metabólicos, que se producen a nivel celular del individuo. En la misma, se han incorporado nuevos alcances investigativos que han permitido conocer el efecto que tienen las variaciones genéticas, en aquellos locus genéticos involucrados en el metabolismo, su interacción con otros genes y con factores ambientales¹.

Según Gómez Ayala², esta nueva era de la nutrición (interacciones genes-nutrientes), ha crecido en diversas direcciones. Por un lado, la influencia de los nutrientes en la expresión de genes (nutrigenómica), y por el otro, la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes (nutrigenética).

El desarrollo emergente de la genómica nutricional ha sido prometedor en el contexto terapéutico de las enfermedades, como también en su prevención; numerosos estudios epidemiológicos, confirman la existencia de cierta asociación entre la dieta ingerida y la incidencia y gravedad de las enfermedades crónicas^{3,4}.

El genoma humano es sensible al entorno nutricional, en una doble dirección, los efectos de la dieta están influidos por los genes y al mismo tiempo los nutrientes modulan la expresión de los propios genes⁵. De allí la importancia en conocer los aportes investigativos de esta nueva área, llamada las ciencias ómicas, cuyas herramientas permitirán mejorar la salud y evitar enfermedades, teniendo en cuenta la constitución genética de los individuos.

Nutrición molecular hacia un nuevo paradigma de investigación

Los avances tecnológicos que ocurren de manera paralela en la nutrición y la genética, sin duda alguna, han evolucionado los paradigmas actuales sobre la relación entre la dieta y la morbilidad, dando lugar a nuevas evidencias al respecto. Los

estudios recientes de la interacción entre genes y nutrientes, han conllevado a cambios en la investigación y la práctica de la nutrición humana, tanto en el nivel individual como poblacional.

Existe un creciente interés actual por definir las formas en que los genes interactúan con la dieta humana, modificando el metabolismo celular y generando cambios metabólicos asociados con la susceptibilidad o no, a padecer enfermedades. El desarrollo de investigaciones capaces de diferenciar las complejas diversidades genéticas individuales, ha trascendido actualmente. Los avances en nutrigenética están permitiendo identificar subgrupos de riesgo en enfermedades poligénicas complejas como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la insulino-resistencia⁶.

Hoy es posible secuenciar fragmentos de ADN en forma relativamente rápida y accesible, en un futuro próximo podría ser parte de la práctica cotidiana, de tal forma que se llegaría a identificar variaciones genéticas específicas que permitirían explicar diferentes comportamientos del individuo frente a la exposición de los alimentos⁷. La genómica nutricional, constituida científicamente como una realidad tangible dispone, en efecto, de un gran número de tecnologías, que representan una gran base experimental para su puesta en marcha, todo ello, refuerza la justificación de que se haya atribuido a la misma el carácter de disciplina, o materia técnico científica.

Comprender las bases genéticas y moleculares de las principales enfermedades crónicas no transmisibles que afectan a la salud de la población, tales como obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, cáncer, entre otras, es de gran interés para los investigadores en el área, a fin de diseñar terapias nutricionales⁸ como parte de una medicina individualizada, que actúe a nivel molecular, activando y desactivando genes para prevenir, tratar o curar enfermedades de acuerdo al genotipo de cada individuo.

En el área de la genómica nutricional, la nutrigenética, se encarga de estudiar las diferentes maneras que tienen los individuos de responder a diferentes alimentos con base a su constitución genética, es decir, respecto a un

genotipo específico⁹. La nutrigenética, ofrece la promesa de personalizar la nutrición en función de la constitución genética del individuo, a partir del conocimiento de las variaciones en los genes y del metabolismo del nutriente. Su énfasis radica en el análisis de las variaciones genéticas entre individuos y su respuesta clínica a nutrientes específicos¹⁰. Esta rama de la genómica trabaja en el desarrollo del conocimiento científico, que explica el impacto de las variaciones genéticas individuales en los requerimientos óptimos de un determinado nutriente para un determinado sujeto, en contraparte con los principios tradicionales en nutrición, basados en recomendaciones de ingesta a nivel poblacional con base epidemiológica.

La nutrigenética ha sido utilizada para el estudio de ciertas enfermedades monogénicas, tales como la fenilcetonuria y la galactosemia; las variaciones genéticas individuales se dan como polimorfismos, los cuales son definidos, como la diferencia en la secuencia del ADN en individuos, diferencias que pueden determinar el estado de salud y que se presentan en más del 1% de la población. El tipo más común de estos polimorfismos es el de un solo nucleótido, que además ha demostrado ser una herramienta útil para investigar el papel de la nutrición en la salud o enfermedad y su integración en estudios epidemiológicos, metabólicos y clínicos, un ejemplo de estos polimorfismos los encontramos en individuos que presentan valores altos de colesterol sérico por variaciones genéticas.

Actualmente, el reto estriba en llevar a la práctica terapéutica a la nutrigenética, para prevenir enfermedades multifactoriales antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas. Estas aplicaciones desde el punto de vista de la salud pública, no solamente podrán predecir el riesgo de cualquier tipo de enfermedad con componente genético desde el nacimiento (o incluso antes), sino que además se podrán poner en marcha medidas preventivas personalizadas para el genoma del individuo¹¹.

Por su parte, la nutrigenómica, como rama de la genómica, pretende proporcionar un conocimiento molecular (genético) sobre los componentes de

la dieta que contribuyen a la salud, mediante la alteración de la expresión o estructuras, según la constitución genética individual¹². El objetivo de la nutrigenómica, es estudiar el efecto de los nutrientes de la dieta y analizar cómo los mismos afectan la expresión de genes específicos, es decir, qué genes son inducidos y cuales son reprimidos frente un determinado nutriente.

Esta rama de la genética nutricional permite una mejor comprensión sobre la influencia de la nutrición en las vías metabólicas y el control homeostático en la fase temprana de una enfermedad, y en qué medida la sensibilización de los genotipos individuales contribuyen a producir enfermedades¹³.

La nutrigenómica se ha convertido en un campo multidisciplinario de la ciencia nutricional, comprometiendo investigaciones que tienen como objetivo explicar cómo la dieta puede influir en la salud humana. Estas nuevas tecnologías nos permitirán comprender las intrincadas redes de interacción entre genes y nutrientes, orientándonos cada vez más hacia el concepto de las dietas de diseño individual, según el patrimonio genético de las personas, lo que se conoce hoy en día con el nombre de las “dietas personalizadas”.

Para Ridner y cols⁷, la importancia de la nutrigenómica y la incidencia de la dieta sobre la salud y los factores de riesgo para ciertas enfermedades crónicas, constituye una oportunidad para realizar intervenciones dietéticas específicas a fin de prevenir y tratar dichas enfermedades (Figura 1).

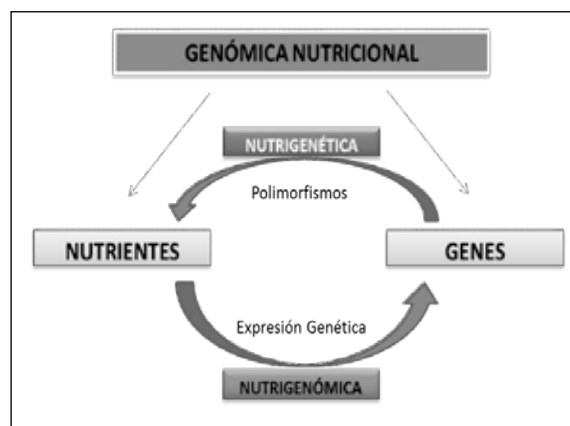


Fig. 1: Esquema genómica nutricional e interacción genes -nutrientes.

Nutrición, genes y dieta

Los alimentos ingeridos tienen miles de sustancias biológicamente activas, muchas de las cuales pueden tener un potencial benéfico o no para la salud. De esta manera, la salud y la enfermedad dependen de la interacción entre la genética y el medio ambiente¹³, lo que da lugar al fenotipo, que representa al conjunto de características observables de un individuo (rasgos anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y de comportamiento)¹⁴. El ambiente puede ir cambiando a través del tiempo, y su acción sobre los genes también cambia, lo que se traduce en una modificación del fenotipo, que se conoce como la variabilidad genotípica y fenotípica¹⁵.

El gen es considerado como la unidad de almacenamiento de la información tanto para la replicación de células en los individuos como para la transmisión de su herencia. El número total de genes que posee un individuo es denominado genoma. En el genoma humano hay alrededor de 35.500 genes, entre los que hay varios alelos y millones de pares de bases diferentes entre individuos. Algunas de estas diferencias pueden afectar la respuesta individual frente al ambiente nutricional².

Las diferencias fenotípicas del ser humano en salud y enfermedad, se deben principalmente a esta diversidad e individualidad genética de todos los seres humanos y de forma también importante a las diferentes experiencias ambientales de cada uno². El impacto del ambiente puede ser externo o interno; el efecto externo está determinado por

la temperatura, humedad ambiental, cantidad de gases contaminantes y presión atmosférica, entre otros. El ambiente puede actuar, genéticamente hablando, en tres niveles: sobre el DNA, sobre los RNAs y sobre las proteínas, con compatibilidades en un rasgo genético visible. El efecto interno, por el contrario, está determinado principalmente por la dieta¹⁶. La dieta tiene efectos diversos sobre los distintos individuos y el estudio de estos efectos ha conducido al desarrollo de las ciencias “ómicas”.

Según Kaput y Rodríguez, (Tabla 1)^{17,18}, la genómica nutricional se compone de cinco principios básicos fundamentales, que señalan a la dieta como un factor de riesgo importante para varias enfermedades; estos principios, según García-Vallejo¹⁹, se basan en el hecho de que la herencia genética otorga una amplia gama de posibles fenotipos y que las restricciones metabólicas-ambientales y la disponibilidad de nutrientes, determinan el fenotipo final de un individuo; además, estos principios suponen que la progresión de un fenotipo saludable o enfermo, está ligada a cambios en la expresión genética, en la actividad enzimática y proteica, que alteran la respuesta a diferentes factores ambientales dentro de los que están en la dieta. De allí la importancia que tiene la ciencia de la nutrición en el tratamiento dietético oportuno y prevención de enfermedades, en aquellos individuos que presentan desórdenes genéticos importantes. La genómica nutricional es una disciplina que apoya a la dietoterapia en el éxito de las intervenciones nutricionales.

Tabla I. Principios de la Genómica Nutricional.

1. La dieta puede ser un factor de riesgo importante para varias enfermedades, en algunos individuos y bajo ciertas circunstancias.
2. Las sustancias químicas comunes en la dieta alteran de manera directa o indirecta la expresión genética o la estructura genética.
3. La influencia de la dieta en la salud depende de la constitución genética del individuo.
4. Algunos genes o sus variantes normales comunes son regulados por la dieta, lo cual pueden jugar un papel importante en la aparición de las enfermedades crónicas.
5. Las intervenciones dietéticas basadas en el conocimiento de los requerimientos nutricionales, el estado nutricional y la incorporación del genotipo, pueden ser utilizadas para desarrollar planes de nutrición individuales que optimicen la salud y prevengan enfermedades crónicas.

Fuente: Kaput J, Rodríguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the post genomic era. *Physiol Genomics* 2004; 16:166-177. Adaptado

Muchas investigaciones realizadas en esta rama, señalan que los componentes de la dieta también pueden afectar directamente a las rutas de transducción de señales genéticas importantes, un ejemplo de ello es el té verde, el cual contiene polifenoles, como el 11-epigallocatequina-3-galato (EGCG), que inhibe la fosforilación de la tirosina del receptor Her-2/neu, por lo que se inhibe la ruta NF- κ B. La activación de esta ruta (NF- κ B), está asociada con algunas formas de cáncer de mama. Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos derivados de las plantas, pertenecen químicamente al grupo de los polifenoles y se dividen en forma estructural en tres grupos según su estructura molecular: isoflavones, lignans y coumestans. Se han aislado fitoestrógenos de muchos tipos de plantas, entre las cuales la soya es el alimento con mayor concentración; de los constituyentes polifenoles de la soya, las isoflavonas son el grupo más ampliamente conocido, al cual pertenecen la genisteína, la daidzeína y la ipriflavona²⁰⁻²². La genisteína, se relaciona con el incremento de los niveles de RNA, produciendo un efecto anti carcinogénico en los tejidos²³. El ácido retinoico, presente en diferentes verduras, tiene efectos anticarcinogénicos al disminuir las RNAs que son inductores de procesos tumorales²⁴.

Investigaciones importantes han revelado que las intervenciones dietéticas reducen la presión arterial en los pacientes hipertensos que presentan la variante AA para el gen del angiotensinógeno, mientras que en los hipertensos con variantes GG, las intervenciones dietéticas no son tan efectivas²⁵.

También se han comprobado diferencias considerables interindividuales en respuesta a las concentraciones plasmáticas de lípidos por alteraciones en la cantidad de grasa y colesterol en la dieta. Algunos individuos presentan baja respuesta a las intervenciones dietéticas, mientras que otros presentan una alta respuesta^{26,27}. Así, se ha observado que individuos con predominio de partículas LDL pequeñas y densas, un fenotipo que se asocia con un riesgo incrementado de enfermedad coronaria, patrón subclase B y con el SM103, se benefician mejor de una dieta baja en grasas que aquellos con el patrón

de sub clase A²⁸. Hay pruebas sólidas de que esta variabilidad en la respuesta a la dieta está parcialmente determinada por factores genéticos, especialmente para fenotipos relacionados con lípidos y lipoproteínas²⁹.

El hecho de que algunos componentes de la dieta desempeñen un papel clave en la expresión genética está fuera de dudas. El genoma humano es sensible al entorno nutricional, de modo que algunos genes pueden modificarse en respuesta a los componentes de la dieta, ya sean de origen vegetal o animal. La genética humana revela la existencia de un estado de salud y una susceptibilidad a ciertas enfermedades; esto puede ayudar a encontrar diferencias entre los sujetos que responden o no a intervenciones dietéticas importantes^{30,31}.

La genómica nutricional y sus implicaciones en el estudio de la obesidad

La obesidad, por su carga económica y morbilidad actual, constituye un importante problema de salud pública mundial. Aunque los factores ambientales como la escasa actividad física y la sobrealimentación contribuyen al incremento de personas obesas y con sobrepeso, se estima que los factores genéticos representan del 40 al 90% de la variación poblacional en el índice de masa corporal (IMC)²⁸. Interacciones genético-ambientales complejas contribuyen a la epidemia de la obesidad actual. Los estudios realizados en familias de gemelos indican que un 80% de la variación del IMC es atribuible a factores genéticos. Los factores genéticos también contribuyen aproximadamente al 50% del riesgo de Diabetes Mellitus Tipo 2^{32,33}.

Para Fawcett y Barroso²⁸, la identificación de los genes que participan en la susceptibilidad genética a la obesidad, favorecen la identificación de dianas moleculares importantes para la intervención terapéutica futura. Hasta la fecha, se han identificado y caracterizado parcialmente 1.000 genes humanos causantes de enfermedades; se sabe que el 97% de ellos causa enfermedades monogénicas. Sin embargo, otras enfermedades, como la obesidad, la enfermedad cardiovascular, la diabetes o el cáncer, se deben

a interacciones complejas entre los genes y los factores ambientales³⁴.

Los estilos de vida actuales, que parten del incremento del consumo de alimentos ricos en energía, el bajo gasto energético y el número de factores que incluyen la industrialización del entorno (uso de automóvil, reducción de mano de obra, proximidad a la comida rápida), así como el medio ambiente social (nivel socioeconómico, publicidad, presión de los consumidores) han dado lugar a hábitos de vida más sedentarios y a la abundancia calórica disponible gratuitamente³⁵. Este estilo de vida, podría haber contribuido al denominado ambiente “obesogénico”, que podría haber dado lugar a un subgrupo de población que es genéticamente más susceptible a la ganancia de peso y llegar a ser excesivamente obesos³³. En estas condiciones, el genotipo ahorrador, al someterse a condiciones muy alejadas del diseño para el cual se desarrolló, se convirtió en promotor de enfermedad y acrecentó la tendencia a la obesidad³⁶.

Una teoría que se ha empleado para explicar el fenómeno según el cual los genes que predisponen a la obesidad habrían tenido una ventaja selectiva en poblaciones que estuvieron sometidas con frecuencia a épocas de hambruna, incrementando al máximo su supervivencia mediante el almacenamiento del excedente de energía como, por ejemplo, la grasa abdominal, es la hipótesis de los genes ahorradores³⁷. Según esto, los individuos que poseen estos genes ahorradores, en el habitual ambiente “obesogénico” de hoy en día, tendrían una mayor susceptibilidad a desarrollar obesidad extrema, resistencia a la insulina y Diabetes Mellitus tipo 2^{38,39}.

Obesidad y carga genética

Entre los genes implicados en la etiología de la obesidad se encuentran genes que codifican péptidos orientados a transmitir señales de hambre y saciedad, genes implicados en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos y genes implicados en el control del gasto energético⁴⁰. En la actualidad, con los estudios realizados sobre genes y obesidad, se dispone de evidencias

científicas suficientemente sólidas que indican un número de 71 genes potencialmente inductores de la aparición de la obesidad⁴¹. De ellos, quince genes se asocian de manera íntima con el volumen de grasa corporal⁴². El mapa de genes potencialmente implicados en el desarrollo de obesidad en humanos continúa aumentando en la actualidad. En su última revisión hasta octubre de 2005, se comunicó la existencia de más de 600 genes y regiones cromosómicas implicadas en la obesidad⁴³.

Para el estudio etiológico de la obesidad de carácter genético, se ha descrito un origen monogénico y uno poligénico o multifactorial (genes y ambiente). La obesidad monogénica no sindrómica, se produce por alteraciones únicas de genes, pero a diferencia de la sindrómica no produce fenotipos característicos; la sindrómica produce múltiples síndromes genéticos que se manifiestan con obesidad como parte del cuadro clínico⁴⁴, en la cual los factores hereditarios participan entre un 40 y 70% en el desarrollo de la enfermedad⁴⁵.

En el caso de las formas poligénicas de obesidad, existe la hipótesis de la existencia de una variante común de una enfermedad común. Esta hipótesis afirma que varios alelos de una enfermedad común (p. ej., Síndrome Metabólico) contribuyen a enfermedades comunes, es decir, cada variante en cada gen tiene efectos en el fenotipo de la enfermedad y estos se evidencian en las poblaciones humanas⁴⁶.

En el caso de la obesidad poligénica las interacciones genotipo-factores ambientales se presentan cuando la respuesta de un fenotipo (p. ej., masa grasa) a cambios ambientales (p. ej., intervenciones dietéticas) está modulada por el genotipo del individuo. Estas interacciones podrían estar implicadas en determinar la susceptibilidad a la ganancia de masa grasa en respuesta a factores de riesgo ambientales como la elevada ingesta de calorías en la dieta y al bajo grado de actividad física. Rankinen y Bouchard⁴⁷ señalan cuatro vías principales de interacción entre los genes y el medio ambiente, responsables

del mantenimiento del peso corporal (Figura 2).

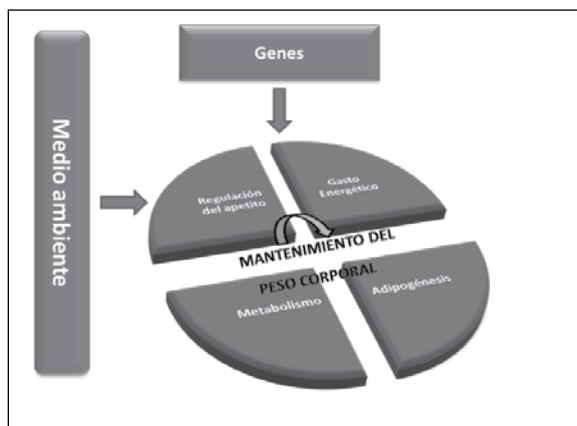


Fig. 1: Efecto de la acción genes-ambiente sobre el mantenimiento del peso corporal. Rankinen T, Bouchard C. Gene-physical activity interactions: overview of human studies. *Obesity* 2008; 16(Suppl 3):S47-S50. Adaptado

Múltiples variantes genéticas se asocian con la obesidad en adultos y en algunos casos de obesidad mórbida en niños⁴⁸. Se han realizado estudios del genoma completo o de marcadores de genes candidatos, donde se han identificado regiones cromosómicas que contienen genes relacionados con la obesidad⁴⁹⁻⁵². Se han encontrado locus genéticos asociados al incremento del IMC⁵³, estos son: FTO, TMEM18, POMC, MC4R, FAIM2, TNNI3K y SEC16B.

Según Sánchez y Ríos⁵⁴, existen tres métodos que pueden usarse en humanos para evidenciar los efectos de la interacción genotipo-factores ambientales. El primero de ellos consiste en comparar la influencia de un gen sobre un fenotipo entre poblaciones étnicas y culturalmente diferentes. El segundo método implica una comparación del efecto de un gen sobre un fenotipo entre subgrupos de individuos dentro de una misma población, este autor señala que investigaciones⁵⁵ en el área, han demostrado una asociación entre un polimorfismo en el gen del receptor de LDL e hipertensión, en individuos con sobrepeso u obesidad. Por último, estos autores señalan como tercer método, el de respuesta a la dieta, que investiga en individuos con diferentes genotipos un gen candidato. Ésta es la estrategia más utilizada para identificar genes responsables de interacciones genes-nutrientes. Las investigaciones que se han realizado en esta

área han sido relacionadas para fenotipos con lípidos, en los que se han documentado varios polimorfismos en genes de apolipoproteínas⁵.

Es de interés en esta revisión, el estudio de aquellos genes, cuyas investigaciones en humanos muestran evidencia comprobada de los efectos de la interacción genotipo-factores ambientales; se comienza por nombrar el gen FTO, gen asociado a la masa grasa y a la obesidad, cuyas funciones parecen relacionarse, al igual que las de los genes responsables de los síndromes de obesidad monogénica no sindrómica, con el control hipotalámico de la saciedad, la hiperfagia y la ansiedad manifiesta ante la restricción de comida. En los individuos portadores del alelo A se ha descrito, en los núcleos cerebrales donde se expresa la proteína que codifica FTO, una mayor resistencia a la insulina, así como la preferencia por ingestas hipercalóricas, lo cual afecta la masa corporal y la ingesta de alimentos tanto en niños como en adultos⁵⁶.

En el año 2007, cuatro diferentes enfoques condujeron a la identificación de la variación en el intrón 1 del gen FTO, como el principal contribuyente de la obesidad poligénica en las poblaciones de ascendencia europea⁵⁷. Se ha demostrado polimorfismo de un solo nucleótido del gen FTO, que se ubican preferentemente en el primer exón del RNAm. Algunos polimorfismos determinan una tendencia variable a la obesidad⁵⁸. La variedad rs9939609, la más estudiada en humanos, determina que los individuos homocigotos tienen menos saciedad y mayor acumulación de grasa adiposa⁵⁹.

Investigaciones realizadas en poblaciones caucásicas⁶⁰ demuestran que la acción de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6, cuya función consiste en disminuir la acumulación grasa en el miocardio y en las células beta del páncreas, mediante su acción sobre los PPAR γ 2 Pro12, podría estar alterada en presencia del polimorfismo PPAR γ 2Pro12Ala, en el cual se sustituye el aminoácido prolina (Pro) por la alanina (Ala) en el loci de este PPAR γ 2; está presente en el 15 a 20% de hombres caucásicos, los cuales tendrían, ya de hecho, una predisposición

determinada genéticamente para la no-respuesta a los moduladores de la redistribución de la grasa ectópica⁶⁰.

Las células CIDEA (cell death-inducing DNA fragmentation factor-like effector A) pertenece a una familia de proteínas pro apoptóticas. Aunque sus funciones son aún poco conocidas, este gen está implicado en la regulación del peso corporal en ratones y humanos y podría ser un gen candidato para obesidad en humanos. El gen de CIDEA se encuentra localizado en el cromosoma 18p11.21, una región que contiene un locus de susceptibilidad para DM tipo 2 en conexión con obesidad en poblaciones caucásicas. Recientemente, Dahlman y cols⁶¹ han publicado una asociación entre obesidad y la variante V115F del gen de CIDEA, resultados que han de ser confirmados en otras poblaciones. Por su parte, el mapa del genoma humano⁴³ señala la identificación de 127 genes candidatos que han reportado asociación significativa en diversos estudios con la obesidad, dentro de los cuales se pueden mencionar, la ACE Angiotensin I-converting enzyme (peptidyl - dipeptidase A)⁶, la ADIPOQ Adiponectin^{63,64}, el NPY Neuropeptide Y⁶⁵, la PPARG Peroxisome proliferative-activated receptor⁶⁶⁻⁶⁸, la UCP1 Uncoupling protein1, mitochondrial, protón carrier⁶⁹ y el VDR Vitamina D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor⁷⁰. En todos ellos, las investigaciones se han realizado en grupos poblacionales importantes y se ha encontrado evidencia científica entre estos genes y la obesidad.

Es importante resaltar que muchos han sido los avances logrados en el estudio del genoma humano, el "HapMap"⁷¹ que inició sus investigaciones en el año 2002, y en el cual han participado varios países para identificar las regiones cromosómicas, ha sido aplicado a poblaciones tales como la Africana, Caucásica y Asiática. Los resultados del HapMap Internacional han sido fundamentales para generar información acerca de la asociación de más de 750 genes claramente relacionados a una gran variedad de enfermedades comunes, tales como diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares y dislipidemias.

La respuesta para desarrollar tratamientos anti obesidad exitosos pareciera residir en encontrar o en recuperar ese balance original (el ideal) entre los genes y los factores ambientales. El desafío que los investigadores de la obesidad enfrentan consiste en descubrir el completo marco de referencia usado por nuestro sistema regulador del peso corporal a nivel molecular, así como identificar aquellos genes y las variantes que causan la obesidad, sobre lo cual se ha avanzado bastante. Se puede esperar que los avances en nutrigenómica permitirán, basado en la constitución genética de un individuo, que se pueda personalizar su ingesta calórica y la de determinados nutrientes, particularmente en aquellas personas con predisposición a la obesidad⁷².

La revolución genómica ha traspasado el desarrollo de diferentes nuevas tecnologías que pueden ser aplicadas a las ciencias nutricionales. Las técnicas genómica y bioinformática ya están comenzando a despuntar para facilitar el estudio de las interacciones gen-nutriente a nivel celular, personal y poblacional. En algunos individuos y en determinadas circunstancias, la dieta puede ser un factor de riesgo para la enfermedad. Por otro lado, algunos genes regulados por la dieta pueden tener un papel importante en el inicio y progresión de las enfermedades crónicas⁵⁴.

En ambas áreas, la nutrigenética y la nutrigenómica, se han puesto grandes expectativas, con el posible cambio en las directrices dietéticas y recomendaciones personalizadas. Por ello, conocer el efecto que tienen las variaciones genéticas, en los locus genéticos involucrados en el metabolismo, y su interacción con otros genes y con factores ambientales, es de especial interés para avanzar en el conocimiento científico de la relación entre dieta y enfermedad¹.

Finalmente, ante la pregunta que muchos se hacen hoy en día, respecto a si existe suficiente base científica para realizar recomendaciones nutricionales personalizadas, cabe responderse, que cada día se está más cerca de ello. Se espera que en los próximos años estas herramientas

sean perfeccionadas y optimizadas con nuevas evidencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Loktionov A. Common gene polymorphisms and nutrition: Emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases. *J Nutr Biochem* 2003;14:426-451.
- Gómez A. Nutrigenómica y nutrigenética. La relación entre la alimentación, la salud y la genómica. *OFFARM* 2007;26:78-85.
- Jenkins DA, Kendall CW, Ransom TP. Dietary fiber, the evolution of the human diet and coronary heart disease. *Nutr Res* 1998;18:633-652.
- Willett W. Isocaloric diets are of primary interest in experimental and epidemiological studies. *Int J Epidemiol* 2002;31:694-695.
- Ordovas JM. Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1074-1081.
- Rodríguez M, Martínez L, Carraro R. Nutrigenómica, obesidad y salud pública. *Rev Esp Salud Pública* 2007;81:475-487.
- Ridner E, Gamberale M, Aragonash, Basile R, Saad G, García E, Marsó A, Lozano M. Nutrigenómica: revisión del estado actual y aplicaciones. *Actualización en Nutrición* 2009;10:115-123.
- García M, Martínez E. De Hipócrates a la genómica nutricional: Interacción genes-ácidos grasos. *Rev Endocrinol Nutr* 2013;21:35-41.
- Martínez E, García M, Campos W, González K. Genómica nutricional: Conceptos y expectativas. *Rev Endocrinol Nutr* 2013;21:22-34.
- Sanhueza C, Valenzuela A. Nutrigenómica: revelando los aspectos. Moleculares de una nutrición personalizada. *Rev Chil Nutr* 2012;39:71-85.
- Ordovas JM. La Nutrigenómica en el futuro de la salud humana. Gabinet de Comunicació. Alfonso XIII, año 2013. Discurso Universidad de Córdoba. [En línea] Disponible en URL: <http://www.uco.es/organizacion> [citado 28 de Mayo 2014].
- Ordovas JM. Genotype-phenotype associations: modulation by diet and obesity. *Obesity* 2008;6 (Suppl 3):S40-46.
- Bourges RH. La nutriología a partir de la «doble hélice». *Rev Invest Clin* 2003;55:220-226.
- Océano. Diccionario de Medicina. Cuarta Edición, Océano, España 1994.
- Houle D, Govindaraju DR, Omholt S. Phenomics: the next challenge. *Nat Rev Genet* 2010;11:855-866.
- Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 1. *J Nutr* 2003;133:638-645.
- Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the post genomic era. *Physiol Genomics* 2004;16:166-177.
- Kaput J. Decoding the pyramid: a systems-biological approach to nutrigenomics. *Ann NY Acad Sci* 2005;1055:64-79.
- García-Vallejo F. La genómica nutricional: un nuevo paradigma de la investigación de la nutrición humana. *Colomb Med* 2004;35:150-160.
- Sidani SM, Campbell J. Gynecology: select topics. *Prim Care* 2002;29:297-321.
- Murkies A, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92; phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:297-303.
- Head K. In: Pizzorno J, Murray M, eds. *Textbook of Natural Medicine. Soy isoflavones and other constituents.* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1999;953-965.
- Mishra S, Dickerson V, Najm W. Phytoestrogens and breast cancer prevention: what is the evidence? *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:S66-70.
- Weiss F, Marques I, Woltering J, Vlecken D, Aghdassi A, Partecke L, Heidecke C, Lerch M, Bagowski C. Retinoic acid receptor antagonists inhibit miR-10a expression and block metastatic behavior of pancreatic cancer. *Gastroenterol* 2009;137:2136-2145.
- Svetkey L, Moore T, Simons-Morton D, Appel L, Bray G, Sacks F. Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. *J Hypertens* 2001;19:1949-56.
- Hopkins P. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1060-1070.
- Pérez-Jiménez F, Pérez-Martínez P, López-Miranda J. La dislipidemia del síndrome metabólico. *Protocolos Síndrome Metabólico. Sociedad Española de Medicina Interna.* 2005;107-118.
- Fawcett K, Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet* 2010;26:266-274.
- Beynen A, Katan M, Van Zutphen L. Hypoandhyperresponders: individual differences in the response of serum cholesterol concentration to changes in diet. *Adv Lipid Res* 1987; 22:115- 171.
- Nettleton J, Mc Keown N, Kanoni S, Lemaitre R, Hivert M, Ngwa J, Van Rooij F, Sonestedt E, Wojczynski M,

- Ye Z, Tanaka T. Charge Whole Grain Foods Study Group. Interactions of dietary whole-grain intake with fasting glucose-and insulin-related genetic loci in individuals of European descent: a meta-analysis of 14 cohort studies. *Diabetes Care* 2010;33:2684-2691.
31. Ordovás J, Smith CE. Epigenetic and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:510-519.
 32. Bellia A, Giardina E, Lauro D, Tesauro M, Di Fede G, Cusumano G, Federici M, Rini G.B, Novelli G, Lauro R. "The linosa study": Epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. *Nutr Metab Cardiovasc* 2009;19:455-461.
 33. Henneman P, Aulchenko Y, Frants R, Van Dijk K, Oostra B, Van Duijn C. Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components in a dutch isolate: The Erasmus Rucphen family study. *J. Med. Genet* 2008;45:572-577.
 34. Preventing childhood obesity. Health in the balance. Committee on prevention of obesity in children and youth. Food and Nutrition Board. Board on Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine of the National Academies. Washington, D.C.: The National Academies Press. 2005. ISBN 0-309-09315-5.
 35. Phillips C. Nutrigenetics and Metabolic Disease: Current status and implications for personalized nutrition. *Nutrients* 2013;5:32-57.
 36. Friedman J. A war on obesity, not the obese. *Science* 2003;299:856-858.
 37. Neel J. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353.
 38. Groop L, Tuomi T. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: a collision between thrifty genes and an affluent society. *Ann Med* 1997;29:37-53.
 39. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon Y, Weisnagel S, Argyropoulos G, Walts B, Snyder E, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005;13:381-490.
 40. Farooqi I. Genetic, molecular and physiological insights into human obesity. *Eur J Clin Invest* 2011;41:451-455.
 41. Chagnon Y, Rankinen T, Snyder E, Weisnagel S, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res* 2003;11:313-367.
 42. Cheverud J, Lawson H, Fawcett G, Wang B, Pletscher L, Fox R. Diet-dependent genetic and genomic imprinting effects on obesity in mice. *Obesity* 2011;19:160-170.
 43. Tuomo R, Zuberi A, Chagnon Y, Weisnagel S, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006;14:529-644.
 44. Soca P, Lage L, Scriver I. Genes de la Obesidad Monogenica. *An Sist Sanit Navar* 2013;36:125-127.
 45. Calva A, González I, Bujaidar E, Espinosa E. Revisión de los principales genes involucrados en el desarrollo de la obesidad. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2011;42:26-38.
 46. Malis C, Rasmussen E, Poulsen P, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Astrup A, Vaag A. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obes Res* 2005;13:2139-45.
 47. Rankinen T, Bouchard C. Gene-physical activity interactions: overview of human studies. *Obesity* 2008;16(Supp 3):S47-S50.
 48. Ochoa M, Marti A, Martinez J. Obesity studies in candidate genes. *Med Clin Barc* 2004;122:542-551.
 49. Hebebrand J, Friedel S, Shauble N, Geller F, Hinney A. Perspective: molecular genetic research in human obesity. *Obes Rev* 2003;4:139-146.
 50. Moreno-Aliaga M, Santos J, Marti A, Martinez JA. Does weight loss prognosis depend on genetic make-up? *Obes Rev* 2004;6:155-168.
 51. Marti A, Moreno-Aliaga M, Zulet M, Martínez JA. Avances en nutrición molecular: Nutrigenómica y/o nutrigenética. *Nutr Hosp* 2005;XX:157-164.
 52. Radonjic M, Van Erk M, Pasman W, Wortelboer H, Hendriks H, Van Ommen B. Effect of body fat distribution on the transcription response to dietary fat interventions. *Genes Nutr* 2009;4:143-149.
 53. Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, Scherag A, Lecoeur C, Warrington NM. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet* 2012;44:526-531.
 54. Sánchez J, Ríos M. Nutrigenómica y síndrome metabólico. *Monografías Humanitas* 2004;169-196.
 55. Zee R, Griffiths L, Morris B. Marked association of a RFLP for the low density lipoprotein receptor gene with obesity in essential hypertensive. *Biochem Biophys Res Commune* 1992;189:965-971.
 56. Cecil J, Tavendale R, Watt P, Hetherington M, Palmer C. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med* 2008;359:2558-2566.
 57. Choquet H, Meyre D. Molecular basis of obesity: current status and future prospects. *Curr Genomics* 2011;1232:154-168.
 58. Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:42-45.

59. Rendo T, Moleres A, Marti Del Moral A. Effects of the FTO gene on lifestyle intervention studies in children. *Obes Facts* 2009;2:393-339.
60. Pisabarro R, Sanguinetti C, Stoll M, Prendez D. High incidence of type 2 diabetes in peroxisome-proliferator-activated receptor gamma 2 Pro12Ala carriers exposed to a high chronic intake of trans fatty acids and saturated fatty acids. *Diabetes Care* 2004;27:2251-2252.
61. Dahlman I, Kaaman M, Jiao H, Kere J, Laakso M, Arner P. The CIDEA Gene V115F Polymorphism Is Associated With Obesity in Swedish Subjects. *Diabetes* 2005;54:3032-3034.
62. Kramer H, Wu X, Kan D. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and obesity: an examination of three black populations. *Obes Res* 2005;13:823-828.
63. Nakatani K, Noma K, Nishioka J. Adiponectin gene variation associates with the increasing risk of type 2 diabetes in non-diabetic Japanese subjects. *Int J Mol Med* 2005;15:173-177.
64. Sutton B, Weinert S, Langefeld C. Genetic analysis of adiponectin and obesity in Hispanic families: the IRAS Family Study. *Hum Genet* 2005;117:107-18.
65. Ding B, Kull B, Liu Z, Mottagui-Tabar S, Thonberg H, Gu HF, Brookes A, Grundemar L, Karlsson C, Hamsten A, Arner P, Ostenson C, Efendic S, Monné M, von Heijne G, Eriksson P, Wahlestedt C. Human neuropeptide Y signal peptide gain-of-function polymorphism is associated with increased body mass index: possible mode of function. *Regul Pept* 2005;127:45-53.
66. Danawati C, Nagata M, Moriyama H, Hara K, Yasuda H, Nakayama M, Kotani R, Yamada K, Sakata M, Kurohara M, Wiyono P, Asdie H, Sakaue M, Taniguchi H, Yokono K. A possible association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 gene with obesity in native Javanese in Indonesia. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:465-469.
67. Kim K, Choi S, Shin S, Yang H, Yoon Y. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism* 2004;53:1538-1543.
68. Meirhaeghe A, Tanck MW, Fajas L, Janot C, Helbecque N, Cottel D, Auwerx J, Amouyel P, Dallongeville J. Study of a new PPARgamma2 promoter polymorphism and haplotype analysis in a French population. *Mol Genet Metab* 2005;85:140-148.
69. Ramis J, Gonzalez-Sanchez J, Proenza A, Martínez M, Fernández, A, Serrano M. The Arg64 allele of the beta 3-adrenoceptor gene but not the -3826G allele of the uncoupling protein 1 gene is associated with increased leptin levels in the Spanish population. *Metabolism* 2004;53:1411-1416.
70. Xu H, Xiong DH, Xu FH, Zhang YY, Lei SF, Deng HW. Association between VDR ApaI polymorphism and hip bone mineral density can be modified by body mass index: a study on postmenopausal Chinese women. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*;2005;37:61-67.
71. The International HapMap Consortium a haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299-1320.
72. Arkadianos I, Valdes A, Marinos E, Florou A, Gill R, Grimaldi K. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutr J* 2007;6:29.