

Proceso salud-enfermedad: ¿genes o estilo de vida?

Daniela Gordillo Bastidas

Elizabeth Gordillo Bastidas

Introducción

El concepto del *proceso salud-enfermedad* ha evolucionado con el paso de los años, ya que antes se le atribuía un peso muy grande a la herencia genética como determinante en el desarrollo de una enfermedad, en tanto que al estilo de vida se le daba una importancia prácticamente nula.

Es importante resaltar que, conforme el ser humano ha evolucionado como especie, no sólo ha cambiado físicamente, sino que los hábitos también lo han hecho. Ahora se sabe que el estado de salud y enfermedad del individuo depende de la combinación que exista entre sus características genéticas y el ambiente, este último definido como todo aquello a lo que el individuo está expuesto y que tiene como factor principal la tríada “estilo de vida” con sus tres componentes: nutrición, actividad física y conducta.

Cada uno de dichos factores, genéticos y ambientales, varían entre cada individuo; por una parte, cada persona tiene características genéticas específicas (aunque pertenezca a la misma familia que otros sujetos), y por otra, la combinación del estilo de vida es altamente variable, ya que cada individuo es una mezcla única de hábitos, tomando en cuenta factores como: distribución de macro y micronutrientes de la dieta, calidad de las proteínas, lípidos y carbohidratos, interacción nutriente-nutriente y fármaco-nutriente, cantidad de energía consumida, actividad física realizada, tipo de actividad, tiempo, intensidad y frecuencia, horarios de comida, horas de sueño, nivel de estrés clínico, nivel de estrés emocional, entre otros. Estas observaciones deben considerarse al estudiar la relación que existe entre el estado de nutrición y el riesgo de padecer una enfermedad.

Las características genéticas de la raza humana se han modificado muy poco desde la era paleolítica (hace aproximadamente 40 000 años). Suponiendo una tasa de mutación de 0.5% por cada 10^6 años, se puede asumir que desde

entonces no se han producido cambios importantes en el genoma, lo que indica que tenemos “genes antiguos” interactuando con “estilos de vida modernos”, dado que los seres humanos de la actualidad se enfrentan a situaciones ambientales muy diferentes a las que enfrentaron en aquella época.

A través de la historia se han presentado algunos patrones en los patrones de alimentación como lo son el inicio de la agricultura y la selección de razas animales para el consumo humano, la revolución industrial, los tratados de libre comercio, entre otros. Es evidente que en los últimos 150 años, además de las variaciones en la alimentación, también han ocurrido cambios en el estilo de vida aunados a la exposición a sustancias tóxicas que influyen en el metabolismo, lo que favorece la aparición de enfermedades que involucran componentes genéticos y nutricionales. Por lo tanto, es muy probable que la aparición de las principales patologías de la actualidad respondan más a los cambios en el estilo de vida que a modificaciones en el genotipo de la población.

El nutriólogo, como lo concebimos, es un profesional de la salud experto en nutrición, ciencias de los alimentos, ejercicio físico y modificación de la conducta, y su tarea es influir sobre el proceso salud-enfermedad de los individuos y de la población, previniendo enfermedades y tratándolas de manera coadyuvante. Es indispensable que el experto en nutrición se mantenga a la vanguardia en el conocimiento de la nutrición molecular, para identificar factores de riesgo que permitan pronosticar enfermedades e intervenir de manera oportuna y eficaz.

Estadísticas de morbilidad y de factores relacionados al proceso salud-enfermedad

Según la última lista actualizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2013), de las diez principales causas

Cuadro 4-1. Causas de muerte en México en población total en hombres

Lugar	Enfermedad	Tipo
1o.	Diabetes mellitus	Multifactorial
2o.	Enfermedades isquémicas del corazón	Multifactorial
3o.	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	Multifactorial
4o.	Enfermedad cerebrovascular	Multifactorial
5o.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Multifactorial

de muerte en el mundo, varias enfermedades son multifactoriales “no transmisibles”, y la diabetes aparece por primera vez en dicho listado. La OMS estimó que las enfermedades multifactoriales “no transmisibles” son responsables de dos de cada tres fallecimientos, lo que se traduce en aproximadamente 36 millones de víctimas.

La OMS destaca que la principal causa de muerte siguen siendo las enfermedades cardiovasculares, que desde 2011 han causado la muerte a casi 17 millones de personas.

En lo que hoy se refiere a México, las principales causas de muerte en la población general se mencionan en los cuadros 4-1 y 4-2.

Esperanza de vida

A principios de la década de 1950, la esperanza de vida mundial se situó en 46.9 años. En 1994 ya se habían logrado importantes avances en la supervivencia, lo que se reflejó en la esperanza de vida al nacer mundial de 64.8 años en el periodo 1990-1995, esto es, 18 años más que en las cuatro décadas anteriores. Desde entonces, otros 5.2 años de esperanza de vida se han alcanzado, y se estima que la esperanza de vida mundial haya llegado a 70 años en 2010-2015.

Cuadro 4-2. Causas de muerte en México en población total en mujeres

Lugar	Enfermedad	Tipo
1o.	Diabetes mellitus	Multifactorial
2o.	Enfermedades isquémicas del corazón	Multifactorial
3o.	Enfermedad cerebrovascular	Multifactorial
4o.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Multifactorial
5o.	Enfermedades hipertensivas	Multifactorial

En México, la esperanza de vida promedio de una persona al nacer es de 75 años, la cual es mayor para las mujeres (78 años) que para los hombres (73 años).

Se cree que con los avances de la ciencia la esperanza de vida se incrementará a nivel mundial, lo que provocará grandes cambios en la prevención y tratamiento de enfermedades.

Actividad física

A nivel mundial, en 2008 sólo alrededor de 31% de los adultos mayores de 15 años desarrollaban una actividad física suficiente, y se cree que actualmente ha aumentado la población físicamente inactiva. Según el Instituto Nacional de Geografía (INEGI), 56.2% de la población mayor a 18 años en México no realiza actividad física.

El sedentarismo sin duda es un problema grave asociado a la aparición de las enfermedades actuales.

Consumo de azúcar

El consumo de azúcar ha aumentado de manera exponencial y de forma simultánea también el sobrepeso y la obesidad a nivel mundial, así como la incidencia de enfermedades relacionadas.

Las mujeres consumen en promedio 239 calorías diarias de azúcar añadido, mientras que los hombres reciben 335 calorías al día, según un informe del Centro Nacional de Estadísticas de la Salud publicado en mayo de 2013. El azúcar añadido plantea un importante problema de salud. El consumo excesivo aumenta el riesgo de aumentar de peso, y el exceso de peso aporta de 20 a 40 veces más probabilidades de desarrollar diabetes, según la Escuela de Salud Pública de Harvard.

Obesidad

La obesidad en todo el mundo casi se ha duplicado desde 1980. En 2008, más de 1.4 millones de adultos de 20 años o más de edad tenían sobrepeso. Ese mismo año, 35% de los adultos de 20 y más años de edad tenían sobrepeso, y 11% eran obesos. El 65% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad cobran más vidas que la desnutrición.

Cabe añadir que más de 40 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos en 2012.

Actualmente, 6% de la población tiene obesidad. En México, 29% de la población tiene obesidad y 40% sobrepeso, lo que suma un total de 70% de la población con un peso no saludable, por lo que el país ocupa los principales lugares de obesidad en el mundo.

La obesidad actualmente se clasifica como factor determinante de las principales causas de muerte a nivel mundial; sin embargo, se puede prevenir.

El estilo de vida y su asociación con la composición corporal y la edad metabólica

La composición corporal es una medida de la cantidad de tejido adiposo, tejido muscular, agua y masa ósea del cuerpo humano; así como la distribución y localización de cada componente dentro del cuerpo. Los principales determinantes de la composición corporal son la nutrición y la actividad física; donde cualquier cambio positivo o negativo en el estilo de vida remodelará diariamente la composición corporal, en este contexto la frase “Somos lo que comemos” tiene mucho sentido (**figura 4-1**). Existen varios estudios al respecto, mediante los cuales se ha podido establecer la composición corporal adecuada por género y edad.

Uno de los parámetros que se puede inferir a partir de la composición corporal es la edad metabólica. La edad metabólica es el resultado de una comparación entre cómo es la composición actual de un individuo y cómo debería ser a sus “X” años de edad, y una comparación entre cómo funciona el metabolismo actual de un individuo y cómo debería funcionar a sus “X” años de edad, lo que resulta en una edad metabólica mayor o menor a la cronológica (actualmente muchos dispositivos de análisis corporal la calculan). Entre mayor sea la edad metabólica de un individuo, mayor será el riesgo de presentar una enfermedad asociada al síndrome metabólico; es por esto que, idealmente, la edad metabólica debe de ser menor a la cronológica (**figura 4-2**).

Además, mediante el estudio de la composición corporal se pueden inferir factores pronóstico para enfermedad,

como en el estudio de Sánchez-Castillo de 2003, donde se analizaron cerca de 40 000 individuos y se determinó el papel clave que juega el peso corporal (medido por IMC) y la grasa visceral (medida por circunferencia de cintura) en el aumento de la glucemia y la presión arterial; esto resulta en el cálculo de un factor pronóstico para padecer diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial en la población mexicana. Los resultados fueron que si una mujer mexicana tiene un IMC menor de 23 kg/m² y menos de 83 cm de circunferencia de cintura, o si un hombre tiene un IMC menor de 22 kg/m² y menos de 83 cm de circunferencia de cintura, previene en 90% el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial (**cuadro 4-3**). Esto se explica en los capítulos siguientes; aquí se analizará cómo la composición corporal, en específico la grasa visceral, es un factor determinante que activa vías moleculares de enfermedad, principalmente vías inflamatorias y prooxidantes.

Asociación de la nutrición y el desarrollo de enfermedades

Existen diferentes tipos de enfermedades clasificadas según su etiología (ver el capítulo 20):

- **Monogénicas:** son aquellas cuyos signos y síntomas clínicos están asociados directamente a los defectos de cierto producto génico, se caracterizan por tener una alta *penetrancia* y generalmente poseen un carácter hereditario de tipo mendeliano (p. ej., distrofia muscular de Duchenne, fenilcetonuria).
- **Poligénicas:** son aquellas que desencadenan la manifestación de ciertos fenotipos a partir de la variación génica en dos o más genes. A pesar de no seguir un patrón de herencia mendeliano, las enfermedades poligénicas se observan con frecuencia en ciertos *pedigrees* familiares.



Figura 4-1. Estilo de vida (nutrición, ejercicio físico y conducta) como principal modificador de la composición corporal. La composición corporal es una herramienta valiosa de pronóstico de enfermedad. TGL, triglicéridos; IC, intracelular; EC, extracelular.

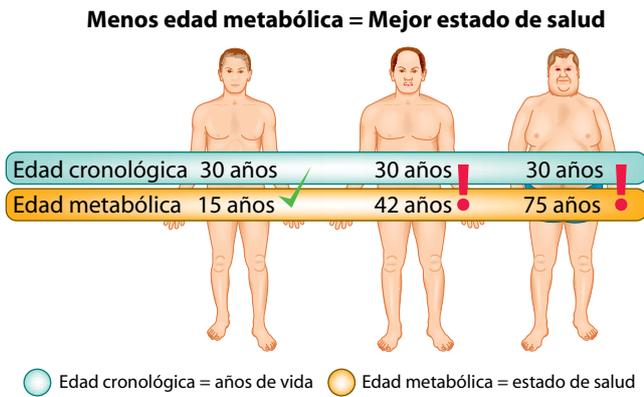


Figura 4-2. Asociación de la composición corporal con la edad metabólica.

La *relación epistática* entre los genes involucrados es crucial para el desarrollo de la patología. Por lo tanto, la *penetrancia* es menor que para las enfermedades monogénicas, ya que la presencia de la *mutación o polimorfismo* génico, no es el único factor para el desarrollo franco de la patología (p. ej., dislipidemias familiares).

- **Multifactoriales:** este tipo de trastornos resulta de la combinación de variaciones o mutaciones en múltiples alelos génicos y factores ambientales que modulan la expresión de sus productos y que, por lo tanto, pueden determinar un fenotipo patológico. Entre las más destacadas se encuentran la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cáncer, obesidad, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico. Bajo el axioma de “los genes predisponen, pero el ambiente determina”, es de importancia fundamental considerar los cambios al estilo de vida como una herramienta básica para el control de estos trastornos. En diversos estudios se ha calculado que en la mayoría de este tipo de enfermedades la carga genética influye en aproximadamente un 30% y el estilo de vida en aproximadamente 70% para el desarrollo de la enfermedad.

En contraste con la rareza de aparición de las enfermedades monogénicas, las enfermedades más comunes son las mul-

Cuadro 4-3. IMC y circunferencia de cintura ideales para prevenir diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial en mexicanos

	Hombres	Mujeres
IMC (kg/m ²)	<22	<23
Circunferencia de cintura (cm)	<83	<83

Si estos valores de IMC y circunferencia de cintura fueran aplicados a la población en general podrían prevenir 90% de los casos de diabetes mellitus e hipertensión arterial.

IMC, índice de masa corporal.

Fuente: Obesity Research, 2003;11(3):442-451.

tifactoriales. Es innegable que este tipo de patologías tienen componentes genéticos no completamente documentados, dada su naturaleza multigénica, y son fuertemente influenciadas por el ambiente. Como ya se mencionó, el genotipo de la raza humana a través de miles de años de evolución ha sufrido cambios mínimos; en la era paleolítica las características ambientales a las que estaba expuesto el hombre eran muy diferentes a las actuales, el promedio de vida era menor, el hombre realizaba actividad física como parte de su esfuerzo por sobrevivir y el tipo de alimentación era sustancialmente diferente. La alimentación se caracterizaba por aportar mayores cantidades de proteínas, calcio, potasio y ácido ascórbico, y con menor cantidad de sodio, grasa y carbohidratos simples que en la actualidad. Hoy en día, la alimentación se caracteriza por un mayor aporte energético, mayor consumo de ácidos grasos saturados, omega 6 y *trans*, aunada a una disminución del gasto energético y del consumo de azúcares complejos, fibras y ácidos grasos omega 3. Esta forma de alimentación moderna puede contribuir a la aparición de enfermedades en las personas genéticamente predispuestas. Esto explica parcialmente la aparición de las enfermedades de la era moderna, que se deberían entonces a los cambios importantes sufridos en el estilo de vida.

Un ejemplo de las enfermedades crónicas de origen multifactorial y debidas tal vez a la participación de varios genes es la obesidad. Los cambios culturales, la urbanización del México actual en particular, y del mundo en general, se reflejan en cambios en el estilo de vida donde se presenta una disminución del gasto energético por una baja en la actividad física; a la par con la urbanización también se han presentado modificaciones en los patrones de alimentación, entre otros factores. La obesidad, dadas las características de prevalencia en México, actualmente se considera una pandemia y uno de los principales factores que aumenta la morbi-mortalidad de la población.

Genes vs estilo de vida

Los cambios genéticos son poco probables para explicar la rápida propagación de enfermedades como la obesidad en todo el mundo. Esto se debe a la “reserva genética”, es decir, a la frecuencia de diferentes genes a través de una población que se mantiene estable durante muchas generaciones. Se necesita mucho tiempo para que las nuevas mutaciones o polimorfismos se propaguen. Así que si nuestros genes han permanecido en gran medida iguales, ¿qué es lo que ha cambiado en los últimos 40 años para presentar las crecientes tasas de obesidad actuales? La respuesta es el medio ambiente: el entorno físico, social, político y económico que influye en la cantidad y calidad de lo que se come, en el nivel de estrés y en el grado de actividad. Los cambios ambientales que le facilitan a la gente comer en exceso, y le dificultan realizar suficiente actividad física, han sido y siguen siendo una pieza

clave en el desencadenamiento de la oleada de sobrepeso y obesidad.

Los estudios sobre las interacciones genético-ambientales relacionadas con enfermedades multifactoriales como la obesidad, sugieren que la predisposición genética no es el “destino”, ya que muchos individuos portadores de los llamados “genes de la obesidad” no desarrollan sobrepeso ni obesidad. Más bien, el estilo de vida modula la expresión génica en este tipo de enfermedades para contrarrestar los riesgos relacionados con los genes y que el estilo de vida se vuelva un factor determinante del proceso salud-enfermedad.

Como ejemplo, cabe mencionar el estudio de Vimalaswaran y colaboradores de 2009, donde demostraron que la variación intrónica rs1121980 en el gen FTO (*fat mass and obesity-associated*) ha sido equívocamente asociada con un mayor índice de masa corporal (IMC, en kg/m²) y mayor riesgo de obesidad. En el estudio se observó que el nivel de actividad física atenúa el efecto del alelo de riesgo para obesidad, demostrando que los individuos físicamente activos tenían un menor peso corporal (evaluados por IMC) y menor circunferencia de cintura (CC), en tanto que el aumento en el IMC fue significativamente más pronunciado (76%) en individuos inactivos. El alelo de riesgo incrementaba la CC por 1.04 cm por alelo en individuos inactivos, pero por sólo 0.64 cm en individuos activos. Demostraciones como éstas tienen importantes implicaciones para la salud pública, pues se ha demostrado que la susceptibilidad genética a la obesidad inducida por variaciones genéticas como la del gen FTO se pueden superar, al menos en parte, mediante la adopción de un estilo de vida saludable.

Para llegar a una respuesta más definitiva se combinaron y reanalizaron los datos de 45 estudios (240 000 personas en total), donde se encontró que los individuos portadores de la variante promotora de obesidad del gen FTO tenían sólo 23% más riesgo de obesidad que quienes no la presentaron. Pero una vez más, realizar actividad física redujo el riesgo, dado que los adultos activos portadores del alelo de riesgo para obesidad tenían un riesgo 30% menor de obesidad que aquellos inactivos portadores del mismo alelo.

La mayoría de las personas probablemente tienen cierta predisposición genética a la obesidad, en función de sus antecedentes familiares y étnicos, sin embargo, la transición de tener sólo la predisposición genética a presentar una enfermedad como la obesidad en sí generalmente requiere algún cambio en el estilo de vida.

Perspectivas

En la actualidad el campo de la genética y la biología molecular es ampliamente fértil, dados los avances científicos y tecnológicos. En este sentido, se espera que los esfuerzos encaminados a desarrollar estos campos repercutan en una mejor comprensión de las enfermedades genéticas y su

relación con la nutrición, así como la interacción de los nutrientes con la expresión de los genes para modificar de manera significativa los primeros lugares de muerte y enfermedad en México y el mundo.

En el campo de la nutrición molecular se puede esperar que los beneficios sean cada vez mayores en el conocimiento de la relación entre los genes y los nutrientes en las enfermedades monogénicas, y propicien una mejor comprensión de los procesos genéticos asociados a las enfermedades multifactoriales.

Un plan nutricional que tome en cuenta los efectos de los macronutrientes en el metabolismo, como la carga glucémica, cantidad de energía consumida, calidad de ácidos grasos, calidad de proteínas, contenido de micronutrientes y nutraceuticos y sus interacciones, es de vital importancia para la prevención y tratamiento de enfermedades multifactoriales. Del mismo modo, un esquema de actividad física saludable debe ser incorporado.

Actualmente se está utilizando el conocimiento del genoma humano para el desarrollo de pruebas genéticas predictivas de enfermedades hereditarias y multifactoriales más comunes, el cálculo de factores pronóstico para enfermedades, diagnóstico molecular y tratamiento basado en el genoma, anticipando la respuesta del individuo al mismo. Los individuos, entonces, tendrán la opción de utilizar esas pruebas para conocer su susceptibilidad personal y tomar decisiones dirigidas a reducir riesgos de enfermedad o hallar la mejor intervención terapéutica posible.

Conclusiones

Tener una mejor comprensión de las contribuciones genéticas a las interacciones con enfermedades como la obesidad (genes-medio ambiente-enfermedad) sin duda generará una mejor comprensión de las vías causales de las enfermedades. Dicha información podría producir las estrategias más efectivas para la prevención y tratamiento de este tipo de enfermedades. Sin embargo, es importante recordar que, en general, la contribución de los genes en el riesgo de enfermedades como la obesidad es pequeño, mientras que la contribución del estilo de vida es enorme.

La correcta aplicación de este conocimiento podría tener un fuerte impacto en el cambio de los primeros lugares de enfermedad y muerte en México y el mundo entero, usando a favor las facilidades científicas y tecnológicas actuales, sin olvidar que los genes humanos están “diseñados” para sostener un estilo de vida de esfuerzo físico, alimentación natural y una conducta saludable.

Apegarse a la medicina preventiva es una de las mejores estrategias de salud, lo que desde la antigüedad se ha conocido. Hipócrates (quien vivió hacia 460-377 a.C.) fue el médico más importante de la antigüedad y es considerado el “Padre de la Medicina”. Probablemente es su obra *Cor-*

pus hippocraticum lo único que queda de la biblioteca médica de la Escuela de Medicina de Cos, Grecia. Entre las obras más importantes de la *Corpus hippocraticum* está el “Tratado de los aires, las aguas y los lugares” que, en vez de atribuir un origen divino a las enfermedades, discute sus causas ambientales. La idea de la medicina preventiva, concebida por primera vez en “Régimen” y en “Régimen en enfermedades agudas” (ambas partes de la misma obra), hace hincapié en la dieta y en el estilo de vida del paciente, y en cómo ello influye sobre su estado de salud y convalecencia.

Hoy, estos antiguos hallazgos cobran sentido, y se retoma la importancia del estilo de vida en el proceso salud-enfermedad:

“Que tu alimento sea tu medicina y tu medicina, tu alimento”
HIPÓCRATES

“Eres lo que comes”
ANÓNIMO

“Los genes pueden codeterminar quién se convierte en obeso, pero nuestro entorno determina cuántos se convierten en obesos”

ANÓNIMO

“No podemos cambiar de genes, pero sí podemos modificar la expresión de nuestros genes”

DGB

BIBLIOGRAFÍA

Eaton SB, Konner M. Paleolithic Nutrition. *N Engl J Med*, 1995;31:283-289.

Genuis SJ. Our genes are not our destiny: incorporating molecular medicine into clinical practice. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 2008;(1):94-102.

Hiramatsu M, Yoshikawa T, Packer L. Molecular Interventions in Lifestyle-Related Diseases. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2006;84:670.

Karani SV, Li S, Zhao JH, Luan J, Bingham SA, Khaw K-T, Ekelund U, J WN, Ruth JF. Loos Physical activity attenuates the body mass index-increasing influence of genetic variation in the FTO gene. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2009;90:425-428.

Marriott BP, Olsho L, Hadden L, Conner P. Intake of added sugars and selected nutrients in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey

(NHANES) 2003-2006. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2010;50(3):228-258.

Sánchez-Castillo CP, Velázquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, James WPT, Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 Working Group. Anthropometric Cutoff Points for Predicting Chronic Diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obesity Research*, 2003;11(3):442-451.

Solomons NW. Evolutionary Aspects of Nutrition and Health: Diet, Exercise, Genetics and Chronic Disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000;71:854-855.

SINAIS 2007.

INEGI 2012.

OMS 2013.