

Trabajo de Revisión

Obesidad, una epidemia mundial. Implicaciones de la genética

Dr. Manuel Hernández Triana y Dr. Vladimir Ruiz Álvarez

RESUMEN

Se realizó una revisión del sobrepeso corporal y la obesidad, los cuales muestran cifras alarmantes al nivel internacional. Las cifras de estudios en Cuba son coincidentes e incluyen a adultos y niños. Esta tendencia crece paralela al incremento de diabetes e hipertensión arterial, factores que en conjunto inciden sobre la morbilidad y mortalidad por enfermedades crónicas. La prevención del sobrepeso corporal y las enfermedades crónicas, incluida en las estrategias de la Organización Mundial de la Salud, han sido estructuradas consecuentemente con un enfoque preventivo a lo largo de toda la vida. Las modificaciones de los estilos de vida que comprenden a la alimentación y a la realización de actividad física regular tienen una influencia determinante en la tendencia mundial informada para estas afecciones. El genoma humano ha variado poco en la evolución, sin embargo, los cambios trascendentales ocurridos en el estilo de vida de las últimas 2-3 generaciones han generado el comportamiento explosivo en la prevalencia de estas afecciones al nivel mundial. El creciente conocimiento de la interacción gen-nutriente está revolucionando el manejo de las grandes epidemias que se avecinan para este siglo. Se ofrecen aquí ejemplos concretos sobre genes vinculados con el metabolismo de la energía, los ácidos grasos, el ácido fólico, el control del apetito, el gasto energético, la tolerancia a la glucosa y la deposición grasa en el organismo humano. La estructuración de programas de intervención dirigidos al control de estas afecciones debe contemplar esta diversidad.

Palabras clave: Obesidad, genética, nutrigenómica, nutrigenética, prevalencia, Cuba.

La prevalencia de sobrepeso ha experimentado un permanente incremento en la mayor parte de las poblaciones del planeta.¹ Los adultos cubanos muestran también tasas elevadas en las últimas décadas. Los datos de la II Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas y Factores de Riesgo del año 2001,² han mostrado 42,5 % de sobrepeso corporal (Índice de Masa Corporal, IMC > 24,9) y 11,8 % de obesidad (IMC > 30) en individuos de más de 15 años de edad. Más elevado fue el sobrepeso en mujeres que en hombres (47 vs. 38 %). Estos datos se acompañaron de valores elevados de sedentarismo (43,5 %) e hipertensión arterial (33 %). Entre 1995 y 2001, el sobrepeso corporal se incrementó en 10 %, por lo que podría estimarse que en 2007, este valor es superior a 50 %. Su asociación con la morbilidad y mortalidad por enfermedades crónicas está suficientemente documentada.

Las enfermedades crónicas asociadas con sobrepeso corporal ocupan los primeros lugares en las estadísticas de morbilidad y mortalidad en Cuba. Señales tempranas de riesgo aterogénico han sido ya identificadas en niños cubanos de 9 a 12 años de edad.³ Según los datos del Sistema Nacional de Vigilancia Alimentaria y Nutricional de Cuba (SISVAN), la obesidad afecta a 8,8 % de preescolares, cuando se les compara con los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2006.⁴

Ya hace 20 años, el Grupo Nacional de Crecimiento y Desarrollo del MINSAP había identificado 23,5 % de sobrepeso corporal (peso/estatura > 90 %) en 19 428 escolares de 7-12 años contra referencias nacionales.⁵ Los sitios centinela del SISVAN en 1988 y 1989 también identificaban una prevalencia de 10 a 12 % en 4 299 y 2 535 escolares, comparados contra estándares nacionales.⁶ A inicios de los años 90, una investigación en las provincias orientales del país,⁷ realizada en 5 577 y 851 niños menores de 5 años, urbanos y rurales, mostraba también 14 y 9,8 % de obesidad (puntaje Z > 2de) comparados contra estándares nacionales y en fecha tan lejana como 1977, solo 11,6 % de los 4 167 niños < 1 año de edad de Guantánamo⁸ tenían malnutrición por defecto, pero 64,5 y 35,5 % tenían sobrepeso corporal y obesidad, cuando se utilizaron las entonces vigentes normas de crecimiento de Harvard. Esta tendencia al sobrepeso también fue comprobada por el reciente Estudio Integral de la Población Infantil Cubana, desarrollado por la UJC en colaboración con el Instituto de Nutrición de Cuba en 2005.

Estos valores indican claramente que el manejo del sobrepeso corporal y la obesidad en la población cubana requieren de particular atención en las acciones de salud pública, orientadas hacia el cumplimiento de las estrategias de la Organización Panamericana de la Salud sobre nutrición y salud,⁹ y para la prevención y el control de las enfermedades crónicas con la inclusión de régimen alimentario y actividad física.¹⁰⁻¹²

En marzo-junio de 2006, 448 niños preescolares y escolares de 4 a 8 años de edad que asistían a los círculos infantiles o a escuelas urbanas del municipio Yaguajay, fueron estudiados por el Instituto de Nutrición con mediciones antropométricas, dietéticas y de actividad física por acelerometría y monitoreo de la frecuencia cardiaca. Los valores del puntaje Z del peso para la talla y el IMC fueron evaluados por comparaciones con las tablas nacionales o con las normas de crecimiento de la OMS 2006 para niños menores de 5 años y del *Centers for Disease Control* (CDC) de 2000 para niños mayores de 5 años. En relación con las normas internacionales, casi 1 de cada 3 preescolares y 18 % de los escolares tuvieron peso corporal excesivo. El 8 % de los niños ingirió más de 125 % de la cantidad diaria recomendada de energía alimentaria, pero 44 % de ellos ingirió más de 25 % de esa energía en forma de azúcar refinada añadida extra a los alimentos. Durante los días de semana, 67 % de los niños de ese pueblo, mostró un comportamiento sedentario en más de 70 % de su tiempo de vigilia y menos de una tercera parte de ellos cumplió la recomendación de 60 min diarios de actividad física diaria de moderada intensidad (caminar a más de 6 km/h). Este comportamiento sedentario fue más evidente en las niñas. La combinación de este comportamiento sedentario con hábitos nutricionales erróneos tiene una determinante influencia en la incrementada prevalencia de sobrepeso corporal en niños, datos que justifican el programa de intervención en desarrollo, previsto para 2007-2009.

La comparación del nivel de actividad física de varones rurales, de pueblo o ciudad en Cuba, muestra que la urbanización está asociada con el cumplimiento de la

recomendación de realización de actividad física para prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas en la adultez. Mientras los varones rurales o de pueblo cumplen con esta recomendación, los residentes en la ciudad apenas cubren 50 % de ella. Las niñas, con independencia de su localización geográfica, apenas la cumplen en una tercera parte. El factor género, desde la infancia es un contribuyente al desarrollo de enfermedades crónicas y coincidente con la mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso observada en mujeres cubanas (47 vs. 38 %).

Para 2025 se pronostican 333 000 000 de diabéticos en el planeta. Obesidad abdominal, hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica y resistencia a la insulina, se combinan en el síndrome metabólico para conformarse como una entidad generadora de la elevada prevalencia de enfermedad y mortalidad por afecciones crónicas en la adultez.¹³

Adicional al componente genético en el desarrollo de la obesidad, la influencia de factores ambientales es indiscutible y factores como nutrición materna, velocidad de crecimiento en el primer año de vida, bajo nivel de actividad física y dieta, desempeñan adicionalmente una influencia determinante.¹⁴ En 1 200 000 generaciones del ser humano, el genoma ha sido siempre el mismo y solo en 2-3 generaciones con abundancia energética y modificación de los hábitos de vida, se ha producido el cambio en dieta, actividad física, figura corporal y prevalencia de enfermedades crónicas. La hipótesis etiológica del papel determinante de la nutrición materna en el desarrollo de obesidad posterior evidencia la importancia de comenzar con la prevención del sobrepeso corporal de la población desde la atención a la mujer en edad fértil.¹⁵ Niños que crecen en el útero de madres malnutridas se marcan fenotípicamente como fetos ahorradores, los cuales al nacer bajo peso y arribar a un ambiente obesogénico, muestran un crecimiento rápido durante el primer año de vida, el cual lejos de ser saludable, les conduce en edades posteriores a intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, obesidad, diabetes y muerte por enfermedades crónicas.¹⁶

El desarrollo de la obesidad desde la infancia esta indiscutiblemente vinculado a los mencionados factores ambientales de alimentación, materna y fetal,¹⁷ crecimiento en el primer año de vida,¹⁸ dieta¹⁹ y nivel de actividad física²⁰ adecuados. Adicionalmente, existe la indiscutible y hoy esclarecida predisposición genética al desarrollo de la obesidad, la cual se incluye dentro del campo de la nutrigenética y nutrigenómica.²¹⁻²⁴

La nutrición es capaz de inducir en virus modificaciones del RNA viral. Así fue demostrado en la epidemia de Keshan en China. Estudios experimentales del Departamento de Pediatría y Nutrición de la Universidad de Carolina del Norte, realizados en ratones, mostraron en 1998 y 2003,^{25,26} que una deficiencia de selenio en el hospedero fue capaz de provocar mutaciones en 8 puntos del RNA del virus Cocksackie, los cuales modificaron su virulencia y lo vincularon a la etiología de esa cardiomiopatía, con elevada mortalidad, que en los años 90 afectó a mujeres y niños a esa provincia china con manifiesta deficiencia de selenio en su suelo. Este fue un ejemplo típico de nutrigenómica, de la influencia de la nutrición sobre los genes de los virus. No existe aún documentación de estudios retrospectivos o prospectivos que avalen la existencia de fenómenos similares en el ser humano, pero la imaginación hace pensar sobre su posibilidad.

Las mutaciones en el gen de la Metilén FH₄ reductasa (MTHFR), las cuales son variables en la población (2 % en judíos o 27 a 35 % en mejicanos) y moduladas por la

ingestión de folato, generan en los portadores una permanente tendencia a la hiperhomocisteinemia, daño vascular y aterosclerosis. El suministro de ácido fólico no es entonces igualmente efectivo para los portadores de esa mutación.²⁷

El *Nurses Health Study* de Iowa, EE. UU.²⁸ fue el primero en demostrar, en 2001, en 84 204 mujeres de 34-59 años, de forma indiscutible, la relación directa de la ingestión de ácidos grasos trans (adicional a la de ácidos grasos saturados) con la diabetes tipo 2. Este estudio demostró además una relación inversa de la ingestión de PUFAs y grasa vegetal no hidrogenada con la diabetes tipo 2.

La leptina es una hormona segregada por el tejido adiposo blanco (grasa abdominal), pero también por mucosa gástrica y muchos otros tejidos, la cual, mediada por el neuropéptido Y del hipotálamo, tiene efecto anorexígeno, es decir, mucha grasa abdominal provoca su elevación en sangre, la cual envía mensajes anorexígenos, reduce la ingestión de alimentos y estimula el gasto energético. Posterior a su descubrimiento se pensó haber tenido la clave del tratamiento de la obesidad. El posterior descubrimiento de que los obesos tienen niveles manifiestamente elevados de leptina, dio al traste con este sueño. Los obesos muestran un estado de resistencia a la leptina, estado de resistencia determinado genéticamente.²⁹

Las proteínas desacopladoras de la termogénesis (UCPs) de las membranas mitocondriales ofrecen evidencias adicionales del determinismo genético en las discusiones etiológicas de la obesidad. La UCP₁ del tejido adiposo marrón se encuentra en la zona 4qp28-q31 del genoma humano.³⁰ La variante 3826 a-G en la región del promotor de este gen se encuentra asociada con reducción del mRNA de la UCP₁ y una menor pérdida de peso en sujetos sometidos a una dieta hipocalórica, alteraciones típicas del fenotipo obeso. También ha sido observada una interacción del receptor β_3 -adrenérgico y el gen de la UCP₁ con respecto a la tasa metabólica basal y la ganancia y pérdida de peso en sujetos obesos.³¹

Dentro de los genes adrenoreceptores, se encuentra a la familia de proteínas catecolamina-sensibles (β_2 , β_3) que estimulan la lipólisis al nivel de grasa visceral. Estas proteínas desempeñan un papel determinante sobre el gasto energético mediante la estimulación de la termogénesis mediada por UCP₁.³² El receptor β_3 -adrenérgico se encuentra codificado en la región 8p12-p11.2. La mutación en el codón 64 del dominio intracelular de este receptor, que da lugar a una sustitución de triptófano (Trp) por arginina (Arg) en esta posición 64 (Trp64Arg), ha sido asociada con obesidad y otras alteraciones del síndrome metabólico, con alteraciones de la función lipolítica, con una menor TMB, aumento de las concentraciones de leptina²⁶ y también con efecto aditivo con el 3826^a-G de la UCP₁.³³

El receptor β_2 -adrenérgico (5p31-q32) es el principal receptor lipolítico en el tejido adiposo blanco.³⁴ El polimorfismo Gln27Glu se observa en formas comunes de obesidad en humanos.³⁵

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es una citocina con papel de mediador en la respuesta inflamatoria en adipocitos normales y en el músculo esquelético de sujetos no obesos (6p21.3). Este se encuentra sobreexpresado en el tejido adiposo de obesos e induce apoptosis en las células adiposas, donde también estimula la lipólisis. El polimorfismo G308A en la región del promotor de este gen se asocia a obesidad y

resistencia a la insulina y duplica el riesgo en los portadores de conversión a diabetes tipo 2. La presencia concomitante de polimorfismo G308A en el TNF- α y C124G en la interleukina-6, en pacientes obesos con tolerancia a la glucosa desajustada, eleva 2 veces el riesgo de evolucionar hacia una diabetes tipo 2 en comparación con otros genotipos.³⁶

La calpaína-10 (CAPN-10) pertenece a la familia de las cisteín-proteasas no lisosómicas, activada por el calcio y con expresión en todos los tejidos. Se observa actividad transcripcional elevada en islotes pancreáticos, músculo e hígado, lo cual sugiere que esta participa en la regulación para la secreción y acción de la insulina y en la producción hepática de glucosa. Las secuencias intrónicas SNP-44 y SNP-43 que alteran la regulación transcripcional del gen están relacionadas con la susceptibilidad a diabetes tipo 2. El genotipo GG para SNP-43 está asociado con resistencia a la insulina.³⁷ Los Indios Pima de México y Arizona, una de las poblaciones con mayor prevalencia de diabetes y obesidad en el mundo, expresan una disminución del mRNA de CAPN-10 en músculo esquelético.³⁸

La glucoproteína PC-1 (ENPP1) es una glucoproteína de membrana que inhibe la actividad tirosin-cinasa del receptor de la insulina. Variantes en el gen de ENPP1 (cromosoma 6q22-23) se encuentran asociadas a obesidad, incremento del riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2.³⁹ La variante Lys121Gln (k121q) en el exón 4 del gen de ENPP1 se encuentra asociada con hiperleptinemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico.⁴⁰

El *factor de fragmentación del DNA que induce muerte celular* o CIDEA (*cell death-inducing DNA fragmentation factor-like effector A*) es una familia de proteínas proapoptóticas implicadas en la regulación del peso corporal. Este también ha sido considerado como gen candidato en la patogénesis de la obesidad en humanos (18p11.21). Los ratones *knockout* para el gen CIDEA son resistentes a obesidad y diabetes inducidas por la dieta. El cromosoma 18p11.21 está en una región que contiene un locus de susceptibilidad para diabetes tipo 2 en conexión con la obesidad. Existe una asociación entre obesidad y la variante V115F del gen de CIDEA.⁴¹

Adicionalmente se encuentra también la familia de los *receptores activados por proliferadores de peroxisomas* (PPARs), receptores nucleares pertenecientes a la familia de factores de transcripción, que funcionan de forma similar a los receptores esteroideos, y que están vinculados a múltiples funciones del metabolismo glucídico y lipídico. Ellos son activados por ligandos que regulan la expresión de diversos genes implicados en el metabolismo de lípidos y glucosa. El PPAR γ se encuentra localizado en el cromosoma 3p25 y se expresa en tejido adiposo. Este es un receptor de ligandos específicos (ácidos grasos y prostanoideos, fármacos antidiabéticos orales que estimulan la diferenciación de adipocitos y mejoran la sensibilidad a insulina) para cada una de las isoformas, es el responsable de la diferenciación de los adipocitos y de la expresión de diversos genes. Las tiazolidinodionas disminuyen la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia mediante su interacción con el receptor de PPAR γ . Estos receptores tienen una presencia 7 veces superior en el miocito que en la célula adiposa. Su concentración también es elevada en el cardiomiocito, en las células beta del páncreas, hepatocito, riñón y tejido vascular. Su función fundamental radica en el control de la grasa ectópica, función regulada por la hormona leptina.⁴²

PPAR γ es uno de los candidatos potenciales que pueden predisponer a la obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, bajas concentraciones de colesterol-HDL y en consecuencia al desarrollo del síndrome metabólico. Las mutaciones en el gen PPAR γ están vinculadas a obesidad, diabetes y dislipidemias.⁴³

La resistina es una hormona del tejido adiposo con impacto significativo sobre la resistencia a la insulina y la homeostasis de la glucosa. Sus tejidos diana son el tejido adiposo, el músculo esquelético, hígado y cerebro. Su suministro genera hiperglucemia y resistencia a la insulina.

Su secreción por el tejido adiposo está regulada por tiazolidinodionas (ligandos específicos de los receptores PPAR γ). Los antagonistas de PPAR γ tienen un efecto beneficioso sobre la resistencia a la insulina. R ratones *knockout* para el gen PPAR γ 2, sometidos a dieta alta en grasas, presentan hipertrofia de adipocitos, pero no una mayor resistencia a la insulina que los sometidos a una dieta normal. Se ha sugerido que PPAR γ 2 está asociado a los efectos adversos de dietas ricas en grasas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.⁴⁴

El receptor PPAR γ 2 Pro12Pro es un receptor activado por proliferadores de peroxisomas, el cual protege contra la ubicación de la grasa ectópica en músculo esquelético, cardiomiocito, células beta del páncreas, hepatocito y riñón. Mediante la acción de estos receptores se eleva selectivamente la actividad de la Acil-CoA oxidasa, la carnitil-palmitoil-transferasa y paralelamente la termogénesis inducida por estimulación selectiva de la proteína desacopladora UCP₃.

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 disminuyen la acumulación de grasa en miocardio y en las células beta del páncreas, mediante su acción sobre los PPAR γ 2 Pro12Pro; así mejoran la insulino sensibilidad. Esto quiere decir que la presencia de este receptor (determinada genéticamente) convierte de hecho a algunos individuos susceptibles y capaces de modular la deposición de grasa ectópica en estas localizaciones y, de manera relativa, resistentes a la intolerancia a la glucosa. Este es un ejemplo típico de la nueva línea de nutrigenética. Sin embargo, en la población caucásica es muy frecuente el polimorfismo PPAR γ 2 Pro12Ala, en el cual se sustituye el aminoácido prolina (Pro) por la alanina (Ala) en el loci de este PPAR γ 2.

Ese polimorfismo se presenta en 15 a 20 % de hombres caucásicos, los cuales entonces tendrían, ya de hecho, una predisposición determinada genéticamente, para la no-respuesta a los moduladores de la redistribución de la grasa ectópica. Esto significaría que 15 a 20 % de la población caucásica es susceptible de *no responder* al suministro de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), no se produce la elevación de la beta oxidación de los ácidos grasos que ellos suelen generar, ni en el miocito, el hepatocito o las células beta del páncreas. Esta población, siempre tiene una susceptibilidad incrementada a la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Este es un ejemplo típico de cómo una modificación genética tienen una influencia determinante sobre la prevalencia futura de síndrome metabólico y afecciones cardiovasculares.⁴⁵

La comprobación de la elevación del efecto lipotóxico de los ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans al nivel de la célula beta del páncreas, se llevó a cabo en 56 sujetos con sobrepeso corporal en Uruguay,⁴⁶ sin antecedentes de diabetes tipo 2 conocida, sin tratamiento medicamentoso alguno y con dieta. Se suministró a todos una dieta rica en

estos ácidos grasos. Modificaciones del metabolismo glucídico y lipídico se observaron en 50 % de los sujetos con polimorfismo PPAR γ 2 Pro12Ala, mientras que solo aparecieron en 10 % de los sujetos que no tenían ese polimorfismo. Este es un ejemplo típico de la nueva línea de nutrigenética.

Evidencias adicionales de este tipo han sido documentadas sobre el polimorfismo de apo E y el aumento del colesterol del alelo épsilon-4, que es más elevado en poblaciones con alta ingestión de grasas (Finlandia) que en Japón o Sudán.⁴⁷ También se ha informado sobre una asociación entre un polimorfismo en el gen receptor de LDL e hipertensión, pero solo en sujetos sobrepeso u obesos,⁴⁸ sobre la presencia simultánea de la variante 3826G de la UCP₁ y la variante Arg64 del receptor β_3 -adrenérgico asociada a la ganancia de peso en diferentes poblaciones⁴⁹ y sobre una fuerte asociación entre peso corporal, IMC, circunferencia de cintura y el polimorfismo Gln27Glu del gen receptor β_2 -adrenérgico en sujetos sedentarios pero no en activos.⁵⁰

Toda esta información reciente, pone en evidencia que las poblaciones incluidas en el cambio de hábitos de vida de las últimas 2-3 generaciones del ser humano, están equipadas de desigual forma con un genoma diferente para afrontar el cambio. Los programas de intervención que se estructuren para sobrepeso corporal de poblaciones, deben considerar estas diferencias genéticas.

Obesity, a world epidemics. Genetic implications

SUMMARY

The literature review on body overweight and obesity disclosed alarming figures worldwide. Figures provided by studies conducted in Cuba were similar and included adults as well as children. This tendency grows as diabetes and blood hypertension increase, both factors having a joint incidence on morbidity and mortality from chronic diseases. Prevention of body overweight and chronic diseases, an issue included in the World Health Organization strategies, has been consequently structured with a preventive approach throughout life. Changes in lifestyles comprising food and regular exercising have determining influence in the world tendencies for these diseases. Human genome has slightly varied in its evolution; however, trascendental changes have occurred in the lifestyle of the last 2 to 3 generations leading to explosive behaviour of these problems at the international level. The increased knowledge of gene-nutrient interaction is revolutionizing the management of huge epidemics that will appear in this century. Particular examples on genes linked to the metabolism of energy, fat acids, folic acid, appetite control, energy output, tolerance to glucose and fat depot in the human body. The preparation of intervention programs aimed at the control of these disease should take this diversity into account.

Key words: Obesity, genetics, nutrigenomic, nutrigenetics, prevalence, Cuba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Who Global Infobase On-Line. Consultado Abril 2, 2007. Disponible en: http://www.who.int/ncd_surveillance/infobase/web/web
2. Jiménez Acosta S, Díaz ME, Barroso I, Bonet M, Cabrera A, Wong I. Estado nutricional de la población cubana adulta. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2005;11(1):18-26.
3. Fernández-Britto JE, Barriuso A, Chiang MT. La señal aterogénica temprana: estudio multinacional de 4 934 niños y jóvenes y 1 278 autopsias. *Rev Cubana Invest Biomed* 2005;24(3). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/>
4. Jiménez S, Monterrey P, Plasencia D. Vigilancia nutricional materno-infantil mediante sitios centinela, Cuba 2002, La Habana, Cuba: Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos; 2002.
5. Ministerio de Salud Pública. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Grupo Nacional de Crecimiento y Desarrollo, La Habana:MINSAP; 1986.
6. Jiménez S, Monterrey P, Plasencia D. Vigilancia nutricional materno-infantil mediante sitios centinela, Cuba 1988-1989, La Habana: Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, 1990.
7. Chiang A. Acerca del estado de nutrición de niños menores de 5 años en localidades rurales según el abastecimiento de agua. *Rev Cubana Aliment Nutr* 1991;5:56-9.
8. Hernández M, Vaillant G, Vargas E. Malnutrición por exceso en niños menores de 1 año de la Regional Guantánamo. *Rev Cubana Pediat* 1977;49:19-26.
9. Estrategia y Plan de Acción Regionales sobre la Nutrición en la Salud y el Desarrollo, 2006-2015. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Washington, D.C.:47^o Consejo Directivo. 58^a Sesión Del Comité Regional. CD47/18; 2006.
10. Organización Panamericana de la Salud. Plan Estratégico para la Oficina Sanitaria Panamericana, 2003-2007. Washington, DC: OPS; 2002. (Documents CSP26/10).
11. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial de la OMS. Prevención de las enfermedades crónicas: una inversión vital. Ginebra:OMS; 2005.
12. Estrategia Regional y Plan de Acción para un Enfoque Integrado sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades Crónicas, incluyendo el régimen alimentario, la actividad física y la salud. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Washington, D.C.:47^o Consejo Directivo, 58^a Sesión del Comité Regional, CD47/17, Rev. 1, EUA; 2006.
13. McMille C, Robinson JS. Developmental Origins of the Metabolic Syndrome: Prediction, Plasticity and Programming. *Physiol Rev* 2005;85:571-633.
14. 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 Pevention. Institute of Medicine of the National Academies. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2005. ISBN 0-309-09315-5.
15. Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr* 2004;134:205-10.
16. Ozanne SE, Fernandez-Twinn D, Hales CN. Fetal growth and adult diseases. *Semin Perinatol* 2004;28:81-7.
17. Koletzko B, Dodds P, Akerblom H, Ashwell M eds. Early nutrition and later health: new opportunities. Berlin:Springer;2005.
18. Monteiro POA, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life-a systematic review. *Obesity Rew* 2005;6:43-154.

19. Buchan IE, Heller RF, Clayton P, Bundred PE, Cole TJ. Early life risk factors for obesity in childhood: early feeding is crucial target for preventing obesity in children. *BMJ* 2005;331(7514):453-4.
20. Pate RR, Dowda M, Ross JG. Associations between physical activity and physical fitness in American children. *Am J Dis Child* 1990;144:1123-9.
21. Pisabarro R. Nutrigenética y nutrigenómica: la revolución sanitaria del nuevo milenio. Implicancias clínicas en síndrome metabólico y diabetes tipo 2. *Rev Med Urug* 2006;22:100-7.
22. Desiere F. Towards a systems biology understanding of human health: Interplay between genotype, environment and nutrition. *Biotechnol Annu Rev* 2004;10:51-84.
23. Fenech M. Genome health nutrigenomics: nutrition and the science of optimal genome maintenance. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004;13(Suppl):S15.
24. Match DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and Nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 2005;19:1602-16.
25. Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr* 2003;133:1463S-67S.
26. Beck MA, Levander OA. Dietary oxidative stress and the potentiation of viral infection. *Annu Rev Nutr* 1998;18:93-116.
27. Stover P. Influence of human genetic variation on nutritional requirements. *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):436S-42S.
28. Salmeron J, Hu FB, Manson JE. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1019-26.
29. Palou A, Bonet ML, Picó C. Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med Univ Navarra* 2004;48(2):36-48.
30. Chagnon YC, Rankinen T, Zinder EE. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res* 2003;11:313-67.
31. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;322:1477-82.
32. Arner P, Hoffsted F. Adrenoreceptor genes in human obesity. *J Intern Med* 1999;6:667-72.
33. Evans D, Minouchehr S, Hagemann G. Frequency of an interaction between polymorphisms in the beta3-adrenergic receptor and in uncoupling proteins 1 and 2 and obesity in Germans. *Int J Obes Rel Metab Disord* 2000;24:1239-45.
34. Green SA, Turki J, Innis M. Aminoterminal polymorphisms of the human beta2 adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 1994;33:9414-9.
35. González-Sánchez JL, Proenza AM, Martínez-Larrad MT. The glutamine 27 glutamic acid polymorphism of the beta2-adrenoreceptor gene is associated with abdominal obesity and greater risk of impaired glucose tolerance in men but not in women: a population-based study in Spain. *Clin Endocrinol* 2003;59:476-81.
36. Dalziel B, Gosby AK, Richman. Association of the TNF-alpha-308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity. *Obes Res* 2002;10:401-7.
37. Cox NJ. Calpain 10 and genetics of type 2 diabetes. *Current Diabetes Rep* 2002;2:186-90.
38. Baier LJ, Permana PA, Yang X. A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:R69-R73.

39. Meyre D, Bouatia-Naji N, Tounian A. Variants of ENPP1 are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes. *Nature Genet* 2005;37:863-7.
40. Gu HF, Alegren P, Lindholm E. Association between the human glycoprotein PC-1 gene and elevated glucosa and insulin levels in a paired-sibling analysis. *Diabetes* 2000;49:1601-3.
41. Dahlman I, Kaaman M, Jiao H. The CIDEA gene V115F polymorphism is associated with obesity in Swedish subjects. *Diabetes* 2005;54:3032-4.
42. Altshuler D, Hirshhorn JN, Klannemark M. The common PPAR gamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics* 2000;26:76-80.
43. Juhi CB, Hollingdal M, Porsken N. Influence of rosiglitazone treatment on beta cell function in type 2 diabetes: evidence of an increased ability of glucose to entrain high-frequency insulin pulsatility. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3794-800.
44. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S. The hormone resistant links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
45. Hegele RA, Cao H, Harris SB. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 P12A and type 2 diabetes in Canadian Oji-Cree. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2014-9.
46. Pisabarro RE, 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(9):2251-2.
47. Hallman DM, Boerwinkle E, Saha N. The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet* 1991;49:338-49.
48. Zee RY, Griffiths LR, Morris BJ. Marked association of a RFLP for the low density lipoprotein receptor gene with obesity in essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;189:965-71.
49. Sivenius K, Valve R, Lindi V. Synergic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 (UCP1) and Beta 3-adrenergic receptor genes on long-term body weight change in Finnish type 2 diabetic and non diabetic control subjects. *Int J Obes* 2000;24:514-9.
50. Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D. Beta 2- adrenoreceptor gene polymorphism, body weight, and physical activity. *Lancet* 1999;353:896.

Recibido: 10 de mayo de 2007. Aprobado: 23 de mayo de 2007.

Dr. *Manuel Hernández Triana*. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Infanta 1158, Ciudad de La Habana. Teléf.: 8795183 8705531-146 Fax 873-8313. Correo electrónico: macondo@infomed.sld.cu; manumacondo@hotmail.com