

# Potenciales de la nutrigenética en el abordaje y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados

*Nutrigenetics: potentials and applications in cardiovascular diseases and associated risk factors*  
*Potenciais da nutrigenética na abordagem e tratamento de doenças cardiovasculares e fatores de risco associados*

Maria Daniela Defagó<sup>1,2</sup>, Aldo Renato Eynard<sup>2</sup>

*Una misma dieta puede tener efectos diferentes en las personas y ello se debe a las características genéticas individuales. En este artículo se llevó a cabo una revisión bibliográfica de cómo ciertas variantes en genes asociados a la enfermedad cardiovascular y factores de riesgo asociados (como dislipemia, hipertensión arterial, obesidad y diabetes) condicionan la respuesta a la alimentación, actuando de manera protectora o promotora de la enfermedad.*

## Conceptos clave:

### ¿Qué se sabe sobre el tema?

- La enfermedad cardiovascular (ECV) es una patología multifactorial con componentes genéticos y otros asociados al estilo de vida. La detección de genes candidatos ha permitido profundizar en la patogenia de la ECV y de aquellos polimorfismos (SNPs) vinculados a un mayor o menor riesgo de padecerla. A partir de la nutrigenética, rama de la genómica nutricional, es posible comprender y modular la respuesta clínica condicionada por el genotipo, ante determinados nutrientes.

### ¿Qué aporta este trabajo?

- Este trabajo presenta, a través de una revisión de la literatura, el potencial de la nutrigenética en el abordaje y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados.

- Escuela de Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba <http://orcid.org/0000-0002-8878-3067>
- Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET, Córdoba, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-0366-3112>

Recibido: 2020-09-14 Aceptado: 2020-09-18

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n2.30289>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba

## Resumen:

**Introducción** A partir de la nutrigenética, estudio del efecto que la variación genética tiene sobre la respuesta individual a la dieta, es posible comprender y modular la respuesta clínica condicionada por el genotipo por la dieta. **Objetivo:** explorar la evidencia bibliográfica sobre los potenciales de la nutrigenética en el abordaje y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y factores de riesgo asociados. **Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda sistemática de publicaciones en bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE y Google Scholar. Se incluyeron aquellos artículos que contenían las palabras claves o una combinación de ellas, durante 1990-2019, tanto de estudios experimentales como observacionales. **Resultados:** 49 artículos fueron incluidos, clasificados de acuerdo a las principales vías moleculares involucradas en la etiopatogenia de las ECV. Si bien se encontró una amplia diversidad de variantes genéticas que confieren susceptibilidad para las ECV y factores de riesgo como obesidad, dislipemia e hipertensión arterial, se observó poca consistencia en la publicación de estudios de replicación. **Conclusiones:** el conocimiento de variantes genéticas permite la personalización de la dieta, que puede complementarse con otras recomendaciones saludables asociadas al estilo de vida. Son necesarios más estudios en grandes poblaciones y metaanálisis que muestren de manera inequívoca la relación gen-nutriente.

*Palabras clave: genes; genómica; nutrición; enfermedad cardiovascular*

## Abstract:

**Introduction:** From nutrigenetics, the genetic variation to dietary response, it is possible to understand and modulate the clinical response conditioned by the genotype by the diet.

**Objective:** to explore the bibliographic evidence on the potential of nutrigenetics in the approach and treatment of cardiovascular diseases (CVD) and associated risk factors.

**Materials and methods:** a systematic search was carried out in the electronic databases MEDLINE, EMBASE and Google Scholar. Those articles that contained the keywords or a combination of them, during 1990-2019, from both experimental and observational studies, were included. **Results:** 49 articles were included, classified according to the main molecular pathways involved in the etiopathogenesis of CVD. Although a wide diversity of genetic variants was found that confer susceptibility to CVD and risk factors such as obesity, dyslipidemia and arterial hypertension, there is little consistency in the publication of replication studies. **Conclusions:** the knowledge of genetic variants allows the personalization of the diet, which can be complemented with other healthy recommendations associated with the lifestyle. More studies in large populations and meta-analyses are necessary to unequivocally show the gene-nutrient relationship.

*Keywords: genes; genomics; nutrition; cardiovascular disease*

## Resumo

**Introdução:** A partir da nutrigenética, estudo do efeito que a variação genética exerce sobre a resposta individual à dieta, é possível compreender e modular a resposta clínica condicionada pelo genótipo pela dieta. **Objetivo:** explorar as evidências bibliográficas sobre o potencial da nutrigenética na abordagem e tratamento das doenças cardiovasculares (DCV) e fatores de risco associados. **Materiais e métodos:** foi realizada uma busca sistemática de publicações nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, EMBASE e Google Scholar. Foram incluídos os artigos que continham as palavras-chave ou uma combinação delas, no período 1990-2019, tanto de estudos experimentais quanto observacionais.

**Resultados:** foram incluídos 49 artigos, classificados de acordo com as principais vias moleculares envolvidas na etiopatogenia das DCV. Embora tenha sido encontrada uma grande diversidade de variantes genéticas que conferem susceptibilidade às DCV e a fatores de risco como obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial, pouca consistência foi observada na publicação de estudos de replicação.

**Conclusões:** o conhecimento das variantes genéticas permite a personalização da dieta, podendo ser complementada com outras recomendações saudáveis associadas ao estilo de vida. Mais estudos em grandes populações e meta-análises são necessários para mostrar inequivocamente a relação gene-nutriente.

*Palavras-chave: genes; genómica; nutrição; doença cardiovascular*

## INTRODUCCIÓN

La genómica nutricional es la disciplina que estudia la interacción de los alimentos y sus componentes con el genoma de los individuos a nivel molecular, celular y sistémico, con el fin de emplear la alimentación como una herramienta para prevenir o tratar enfermedades. Incluye tres grandes áreas: la nutrigenómica, epigenética y la nutrigenética<sup>(1)</sup>. La *nutrigenómica* aborda el efecto de los nutrientes sobre el genoma y sus variaciones. Implica el análisis de los mecanismos moleculares que se manifiestan según distintas respuestas fenotípicas a la dieta en relación al genotipo o estructura genética. Si bien el término *epigenética* no se incluye generalmente en la definición de genómica nutricional, éste hace referencia a los patrones hereditarios de la expresión de genes sin cambios en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) por la metilación del ADN y modificaciones en las histonas, en los cuales la exposición o no a determinados nutrientes desde la gestación tiene un rol relevante. Por otro lado, se entiende por *nutrigenética* al estudio de las variantes genéticas de los individuos que condicionan la respuesta clínica a determinados nutrientes. Los SNPs o variantes genéticas (por sus siglas en inglés *single nucleotide polymorphisms* o polimorfismos de nucleótido simple) comprenden el cambio de un nucleótido por otro en la secuencia de ADN y representan el 90% de todos los polimorfismos humanos. Los SNPs que alteran la función de genes involucrados en el mantenimiento básico de la célula pueden aumentar el riesgo de desarrollar enfermedad a través de su interacción con factores dietéticos o bien, pueden ser responsables de un aspecto nutricional beneficioso<sup>(2)</sup>.

La alimentación constituye un factor ambiental primordial al que todos los seres humanos están expuestos desde el nacimiento y, al ser potencialmente modificable, ofrece numerosas posibilidades de prevención y control, en salud y enfermedad. De este modo, la nutrigenética permite actuar a través de recomendaciones nutricionales específicas que pueden compensar tendencias genéticas de riesgo. Poseer una determinada variante genética asociada a un riesgo no significa que dicha patología se desarrollará inevitablemente, pero sí que hay un mayor riesgo de que padecerla. El conocimiento de las variantes genéticas permite la personalización de la alimentación, la cual debe ser acompañada de otras recomendaciones asociadas al estilo de vida y surgidas a través de la completa valoración nutricional, clínica y familiar<sup>(3)</sup>. Este concepto de nutrición personalizada surge como una oportunidad para la prevención de enfermedades y para robustecer la salud a través del estudio simultáneo del fenotipo (evaluación nutricional antropométrica, bioquímica y alimentaria) y del genotipo (test nutrigenéticos) (**Figura 1**).

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son patologías complejas, caracterizadas por procesos inflamatorios y alteraciones vasculares crónicas con eventos agudos poco predecibles. Los estudios de asociación genética y genómica (GWAS, *genome-wide association study*) y los estudios familiares han permitido la identificación de genes candidatos relacionados a la etiopatogenia de esta enfermedad y postulado ciertos SNPs como causales de ECV en determinadas poblaciones<sup>(4)</sup>. Este trabajo presenta, a través de una revisión de la literatura, el potencial de la nutrigenética en el abordaje y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados.

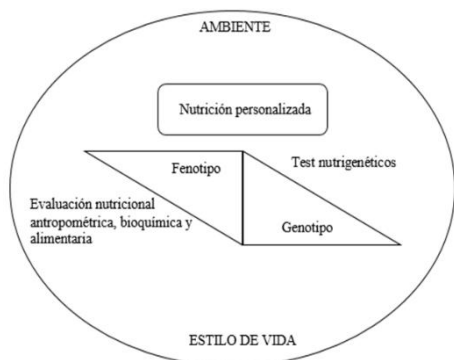


Figura 1. Dinámica de la nutrición personalizada

## MATERIALES Y MÉTODOS

El artículo incluye, en primer lugar, una teorización sobre los biomarcadores genéticos y las ECV, seguida por una revisión de la evidencia científica presente en bases de datos electrónicas sobre la influencia de variantes genéticas en el abordaje clínico de la ECV y factores de riesgo asociados.

Para este segundo apartado, se realizó una búsqueda sistemática de publicaciones científicas que tuvieron como objetivo analizar la asociación entre nutrigenética y ECV. Para la búsqueda se utilizaron las bases de datos electrónicas Medline, Embase, Lilacs y SciELO. Se incluyeron estudios observacionales y experimentales realizados en seres humanos que reportaron el análisis del impacto de la alimentación en la ECV y sus factores de riesgo en función de las variantes genéticas, sin restricción de lenguaje, publicados entre los años 1990-2019. Se utilizaron términos de búsqueda vinculados al objetivo del trabajo en diferentes combinaciones (ej. nutrigenética, SNPs, genes, dieta, enfermedad cardiovascular). Los estudios experimentales en animales, duplicados o con resultados no correspondientes al objetivo de este artículo fueron excluidos. Luego de una primera selección a través de la lectura de títulos y resúmenes de los trabajos identificados (n=220), se obtuvieron los textos completos de los artículos elegidos en la primera ronda de revisores. Posteriormente tras la lectura de todos los artículos completos y considerados potencialmente pertinentes, se llegó a un consenso respecto a aquellos que finalmente fueron incluidos en la revisión sistemática, los cuales fueron 49 artículos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Biomarcadores génicos

Un biomarcador es una impronta biológica que puede medirse de forma objetiva y proporciona información sobre el desarrollo de procesos patológicos, fisiológicos o de respuesta terapéutica. Los biomarcadores génicos corresponden a variaciones en la estructura y secuencia genética que pueden causar la pérdida o el funcionamiento defectuoso de una proteína vital para el desarrollo normal de procesos biológicos<sup>(5)</sup>. El genotipado de SNPs consiste en la detección de polimorfismos de la cadena de ADN mediante distintas metodologías, como PCR en tiempo real (*quantitative polymerase chain reaction real time*), variante de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizada para amplificar y simultáneamente cuantificar de forma absoluta el producto de la amplificación de ADN<sup>(6)</sup>.

En los últimos años, la asociación de SNPs con determinadas patologías ha aumentado notablemente por el empleo de técnicas de genotipado masivo y la información procedente de grandes proyectos internacionales de genotipificación como los proyectos HapMap, Human Variome y los grandes estudios de asociación GWAS, en los que se analizan de forma simultánea miles de SNPs distribuidos por todo el genoma, que permiten identificar variantes genéticas relacionadas con la enfermedad por vías y mecanismos no conocidos previamente<sup>(7)</sup>.

### Marcadores genéticos de riesgo en enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados

Las ECV, principal causa de muerte en el denominado mundo "desarrollado", tienen un origen multifactorial que resulta de la interacción entre la susceptibilidad genética del individuo y los factores ambientales a los que se ha expuesto. Como principales factores de riesgo para las ECV se destacan el tabaquismo, la inactividad física, la diabetes mellitus, la dislipemia y la hipertensión arterial; también factores no modificables como el sexo, la edad y antecedentes heredo-familiares. Nuevos marcadores clínicos y moleculares, como la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), la homocisteína y SNPs, han surgido en los últimos tiempos para mejorar la estimación del riesgo cardiovascular y ofrecer nuevas terapéuticas<sup>(8)</sup>.

Las principales vías moleculares involucradas en la etiopatogenia de las ECV comprenden el estrés oxidativo, el metabolismo lipídico, la

inflamación y los trastornos hemodinámicos, vías en las cuales se han identificado genes candidatos y sus correspondientes SNPs que confieren susceptibilidad para las ECV y factores de riesgo como obesidad, dislipemia e hipertensión arterial<sup>(9)</sup>.

Se presenta a continuación, la evidencia sobre determinados genes y SNPs vinculados a la ECV y el potencial de la nutrigenética en el abordaje de estas patologías a través de posibles intervenciones alimentarias.

#### Genes asociados a dislipemia

La alteración en el metabolismo lipídico constituye uno de los principales factores de riesgo de ECV. Existen diversas investigaciones acerca de las diferentes respuestas a la dieta, reflejadas en las concentraciones lipídicas plasmáticas, en relación a genes candidatos implicados en el metabolismo de las lipoproteínas, como detallaremos y que se sintetiza en la **Tabla 1**.

**Apolipoproteína A1 (APOA1):** codifica la apolipoproteína A-I, principal componente proteico de la lipoproteína de alta densidad (HDL-c) en el plasma y defectos en este gen están asociados con deficiencias de HDL-c. Mutaciones en la región reguladora del gen, en la posición-75 pdb con la sustitución de alanina por glicina (A->G, SNP rs670), han sido asociadas a cambios en las concentraciones de lipoproteínas séricas. Sujetos portadores del alelo A presentaron niveles más elevados de colesterol total y LDL-c, particularmente después de una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs, *monounsaturated fatty acids*) en comparación con el genotipo GG. Con respecto a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFAs, *polyunsaturated fatty acids*), en mujeres portadoras del alelo A, un consumo superior de PUFAs fue asociado a mayores concentraciones de HDL-c, mientras que se observó un efecto opuesto en mujeres con el genotipo GG<sup>(10-12)</sup>.

**Apolipoproteína A4 (APOA4):** participa en la absorción intestinal de los lípidos dietarios y en la síntesis y aclaramiento de quilomicrones. Un SNP común implica la sustitución de glutamina por histidina (Gln360His, G>T, rs5110). En portadores de este SNP se han reportado menores concentraciones de LDL-c en respuesta a la ingesta de colesterol total y un efecto beneficioso en las concentraciones de HDL-c ante una dieta rica en MUFAs. Otra variante común es el SNP rs675 (Thr347Ser), asociado a una mejor respuesta en el descenso de colesterol, LDL-c y ApoB ante una dieta rica en fitoesteroles, fibras solubles y PUFAs<sup>(13,14)</sup>.

**Apolipoproteína A5 (APO5):** participa en el metabolismo de los triglicéridos. Si bien se han descrito más de 15 variantes en este gen, dentro de las más estudiadas se encuentra el SNP rs662799 (1131T->C), asociado a riesgo de cardiopatía isquémica, mayores concentraciones de triglicéridos, LDL-c y proteína C reactiva sérica. La reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble tendría un efecto beneficioso en este genotipo. Otra variante, el SNP rs3135506, ha sido asociado a perturbaciones hemodinámicas y se caracteriza por la presencia de citosina en lugar de guanina en su molécula. Los individuos homocigotos CC (genotipo más frecuente) presentaron hipertensión arterial cuando en su alimentación hubo un porcentaje de grasa superior al 30% del valor energético total (VET), mientras que en individuos con la presencia del alelo G (CG o GG) se observó el efecto contrario, ya que cuando la ingesta de grasa superó el 30% del VET la presión arterial fue menor. Otro SNP estudiado es el rs2075291, con sustitución de una glicina por cisteína en el aminoácido 185 (185Gly->Cys). La presencia del alelo A se asocia mayor riesgo de hipertrigliceridemia, especialmente en el genotipo AA<sup>(15-17)</sup>.

**Apolipoproteína E (APOE):** esta molécula codifica la principal apoproteína integrante de los quilomicrones y mutaciones en este gen pueden provocar disbetalipoproteinemia, con elevación de la concentración plasmática de colesterol y triglicéridos. Se reconocen tres variantes alélicas relativamente comunes de ApoE definidas por dos SNPs, rs429358 y rs7412 y denominados ApoE-ε2, ApoE-ε3 (la variante más frecuente) y ApoE-ε4 que sintetizan las proteínas ApoE2, ApoE3 y ApoE4. Si bien en el caso del SNP rs429358 el alelo T es el más frecuente y no se asocia a riesgo, si el alelo es C y además contiene la variante rs7412 (C/C o C/T, denominándose alelo APOE-ε4) surge un riesgo aumentado de enfermedad de Alzheimer y ECV. Así, la isoforma de ApoE4 es un factor de riesgo importante, mientras que la isoforma de ApoE3 no se asocia con un mayor riesgo de ECV. En el caso de la ApoE2 se ha comunicado una relación más ambigua con la ECV, dependiente de otros factores genéticos y ambientales<sup>(18,19)</sup>.

Al implementar dietas bajas en grasas totales y grasas saturadas, como así también al incorporar PUFAs, se han observado resultados favorables a nivel lipémico en todas las isoformas, y más fuertemente en la ApoE4<sup>(20,21)</sup>.

**Paraoxonasa 1 (PON1):** la enzima codificada por este gen es una éster-hidrolasa presente en las HDL-c relacionada con la eliminación de fosfolípidos e hidroperóxidos oxidados presentes en la LDL-c, inhibiendo de esta forma su riesgosa actividad biológica y restaurando una LDL-c normal para acoplarse a su receptor. El SNP rs662 presenta la sustitución de arginina por glutamina en la región 192 (A->G). Mientras que la presencia del alelo G se asocia a menor riesgo cardiovascular (GG o GA), el alelo A (genotipo AA) se vincula a mayor riesgo de ECV. Otro SNP en estudio es el rs854560, con los genotipos AA, AT y TT. La presencia del alelo T es la forma más favorable, que codifica metionina, mientras que el alelo A que codifica leucina, tendría el efecto opuesto, con mayor riesgo de ECV y susceptibilidad a complicaciones como ser diabetes y su complicación más frecuente, la retinopatía diabética. Algunos investigadores han reportado un rol protector en la ingesta de polifenoles, antocianos y ácido oleico y la actividad de PON1, lográndose la obtención de mejores perfiles lipídicos plasmáticos<sup>(22,23)</sup>.

**Receptor activado por proliferadores peroxisomales alfa (PPARA,** por sus siglas en inglés, *peroxisome proliferator-activated receptor alpha*): este gen codifica el subtipo de PPAR-α, factor de transcripción nuclear con un papel clave en la regulación de las vías metabólicas involucradas en la mantención del balance energético y en la utilización de sustratos, en especial de la oxidación de las grasas (24). Un SNP en la posición 162 de este gen, caracterizado por la sustitución de una valina por una leucina (V->L, rs1800206); ha sido asociado a hipertrigliceridemia en individuos con dietas muy bajas en PUFAs. Sin embargo, al aumentar el aporte de PUFAs tanto de omega 3 como omega 6, los portadores de este polimorfismo presentaban mejoras en las concentraciones de triglicéridos y, al aumentar los PUFAs omega 3, en los valores de proteína C reactiva<sup>(25,26)</sup>.

**Lipoproteína lipasa (LPL):** este gen codifica la lipoproteína lipasa, la cual tiene la doble función de actuar como hidrolasa de triglicéridos y ligando/factor de puente para la captación de lipoproteína mediada por receptor. Mutaciones en LPL causan alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas. Se ha observado que individuos portadores del SNP rs285, con sustitución de citosina por timina (C->T, genotipo TT) en la posición 514 de la región reguladora presentan mayores concentraciones plasmáticas de HDL-c cuando el porcentaje de grasas consumidas es inferior al 30% de las calorías totales, mientras que una alta ingesta de grasa se asociaría con menores concentraciones de HDL-c, efecto benéfico no observado cuando el aporte de grasa supera este valor. Este efecto positivo tampoco se presenta en los genotipos CC y CT. Con respecto al tipo de grasa

consumida, los efectos se observaron especialmente para dietas ricas en SFAs (*saturated fatty acids*) y MUFAs de origen animal<sup>(27)</sup>.

**Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9):** es un regulador clave de concentraciones de LDL-c en suero. Mutaciones en este gen han sido asociadas a hipercolesterolemia familiar. El SNP rs505151, que implica el cambio de glicina por alanina (A->G, genotipo GG) se asocia a mayor riesgo de hipercolesterolemia, mientras que el genotipo AA presenta menor riesgo tanto de dislipemia como de aterosclerosis<sup>(28,29)</sup>.

#### Genes asociados a disfunción endotelial

El endotelio vascular es un órgano vasto y extenso que desempeña un rol vital en la regulación, mantenimiento y control de las funciones cardiovasculares. Perturbaciones a nivel endotelial lo predisponen a la agregación plaquetaria, la trombosis, la inflamación, la vasoconstricción o el incremento de la permeabilidad vascular, iniciándose un proceso de *disfunción endotelial*, síndrome fisiopatológico común y complejo en el desarrollo de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y autoinmunes<sup>(30)</sup>.

**Interleuquina 6 (IL-6):** este gen codifica una proteína que es proinflamatoria actúan en la inflamación y en el crecimiento y diferenciación de linfocitos B. Su funcionamiento se asocia a una amplia variedad de enfermedades relacionadas a la inflamación, incluyendo incremento en la susceptibilidad a diabetes y artritis reumatoidea. Se ha observado una asociación entre distintos SNPs de la IL-6 y factores de riesgo de ECV. Algunos de los SNPs reportados en la región promotora del gen IL6 comprenden las variantes rs1800795 (174G->C), rs1800796 (572G->C) y rs1800797 (598G->C). En la variante rs1800795, la presencia del alelo G se asocia a mayor producción de IL-6, con el consecuente aumento en el riesgo de enfermedades de base inflamatoria, como diabetes tipo 2 e hipertensión arterial. Sin embargo, se ha observado una respuesta positiva en el perfil lipídico y en las concentraciones de adiponectina al realizar intervenciones nutricionales basadas en disminuir el consumo energético y aumentar la actividad física<sup>(31)</sup>.

En cuanto al SNP rs1800796, el alelo C se asocia con mayor riesgo de enfermedad coronaria y concentraciones plasmáticas más elevadas de fibrinógeno (genotipos CC y CG), riesgo no observado en el genotipo GG. En relación al SNP rs1800797 la presencia de al menos un alelo G (AG o GG) aumenta el riesgo de síndrome metabólico e hipertensión arterial<sup>(32,33)</sup>.

**Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR):** la proteína codificada por este gen cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, un co-sustrato para la remetilación de la homocisteína a metionina. La variante C677T (rs1801133) está implicada en el metabolismo del ácido fólico; aumenta la susceptibilidad a trastornos vasculares oclusivos, defectos del tubo neural, cáncer de colon y leucemia aguda. Estas alteraciones provocan elevados niveles sanguíneos de homocisteína, cuya autoxidación genera radicales libres, moléculas involucradas en el estrés oxidativo. La hiperhomocisteinemia tiene un efecto citotóxico directo sobre las células endoteliales y puede promover las LDL-ox que se asocian a un aumento de la adhesividad y agregabilidad plaquetaria<sup>(41)</sup>. Situaciones de déficit de ácido fólico y de vitaminas B6 y B12, que actúan como cofactores y sustratos en el metabolismo de la metionina, pueden provocar un aumento en la homocisteína plasmática. En personas con una dieta pobre en ácido fólico se detecta una mayor concentración sérica de homocisteína en los homocigotos TT en comparación con los demás genotipos. Esto les confiere un mayor riesgo de ECV y en dietas con alta ingesta de ácido fólico se compensa el defecto. Los pacientes portadores del genotipo CT también necesitan suplementar la ingesta de ácidos fólico, mientras que los sujetos homocigotos CC presentan niveles normales de homocisteína en sangre<sup>(34)</sup>.

**Oxido nítrico sintasa 3 (NOS3):** actúa principalmente en la síntesis de óxido nítrico (ON) en el endotelio, utilizando la L-arginina como sustrato, produciendo vasodilatación. Un SNP de este gen endotelial, rs1799983, se ha asociado con ECV. Se caracteriza por una conversión de guanina por timina en la posición 894 del gen, y consecuente sustitución de la glutamina (alelo más común) por el aspartato (alelo más raro) en el residuo 298 (Glu298Asp). Portadores del alelo T (genotipos TT o GT) presentan menor capacidad de formación de ON lo que conduce a alteraciones funcionales. Sin embargo, mejoran su función endotelial medida por vasodilatación mediada por flujo en presencia de mayores concentraciones de PUFAs omega 3 en plasma, efecto no observado en GG homocigotas. De esta manera, los PUFAs omega 3 interactúan de manera beneficiosa en sujetos portadores de este genotipo, mejorando la función endotelial<sup>(35)</sup>.

**Araquidonato 5-lipooxigenasa (ALOX5):** miembro de la familia de genes de la lipooxigenasa, participa en la síntesis de leucotrienos, generalmente de naturaleza proinflamatoria (LTB4, LTC4, LTD4, LTE4), sintetizados a partir del ácido graso araquidónico 20:4 ω6, un PUFA muy abundante en las carnes rojas. El SNP rs7913948 está asociado con un riesgo aumentado de infarto de miocardio en individuos sin hipertensión arterial y diabetes mellitus. Los portadores del genotipo GG o AG tienen un mayor riesgo de aterosclerosis que los portadores del genotipo AA. Los PUFAs omega 3 de origen marino (20:5 ω3 y 22:6 ω3) ejercen un efecto beneficioso en este cuadro, debido a que actúan disminuyendo la producción de los mencionados leucotrienos inflamatorios al sustituir al ácido araquidónico como sustratos<sup>(36)</sup>.

**Enzima convertidora de angiotensina I (ACE):** este gen está involucrado en catalizar la conversión de angiotensina I a angiotensina II, un péptido fisiológicamente activo. La angiotensina II es un potente vasopresor y estimulante de la aldosterona que controla la presión arterial y el balance hidroelectrolítico. El gen ACE, posee un polimorfismo que se distingue por la inserción (I) o delección (D) de un segmento de 287 pb en el intrón 16. Individuos homocigotos para el alelo D (genotipo DD), poseen aproximadamente el doble de carga enzimática comparado con individuos homocigotos para el alelo I (genotipo II), mientras que individuos heterocigotos ID, presentan niveles intermedios de la enzima, indicando codominancia. Si bien el rol del genotipo ID es aún controvertido con respecto al riesgo de hipertensión arterial, el genotipo DD ha sido asociado con mayores niveles de enzima convertidora de angiotensina I, presión sanguínea, sobrepeso y mayor riesgo cardiovascular. Algunos estudios han reportado que en el genotipo ID+II aumenta la presión arterial con el consumo de sal (hipertensión sensible a la sal), especialmente en personas con sobrepeso y mujeres, aunque estas observaciones son aún controvertidas<sup>(37,38)</sup>.

#### Genes asociados a obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica sistémica y de origen multifactorial, precedida por un largo período de inflamación crónica de bajo grado la cual se caracteriza por acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo y se asocia a un gran número de patologías tales como artrosis, apnea del sueño, diabetes, cáncer, ECV e hígado graso no alcohólico. El tejido adiposo es un órgano metabólicamente activo que secreta una gran cantidad de mediadores que no sólo influyen el peso corporal, sino que también mantienen el proceso inflamatorio crónico y perturban la homeostasis endotelial, tales como desbalances en la síntesis de leptina, adiponectina, inhibidor del activador del plasminógeno-1, proteína C reactiva, ciertas prostaglandinas, leucotrienos, citoquinas clásicas y factores de crecimiento y quimiotácticos, comprometidos en la regulación de la presión arterial y la homeostasis vascular, dentro de muchas otras funciones<sup>(39)</sup>.

**Adiponectina (ADIPOQ):** este gen se expresa principalmente en tejido adiposo. La proteína que codifica circula en plasma y está relacionada a procesos hormonales y metabólicos. Estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina. Mutaciones en este gen se asocian a deficiencia de adiponectina, lo que a su vez repercute en el riesgo de obesidad, diabetes tipo 2 y ECV. Diferentes estudios han determinado varios SNP de ADIPOQ asociados a obesidad. La variante rs17300539 (cambio del nucleótido G en el alelo ancestral por el nucleótido A, -11391G->A) se halla en el promotor del gen ADIPOQ. Mientras que los individuos homocigotos para el alelo G presentan mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, la presencia del alelo A se asocia a una protección frente al incremento de peso<sup>(40)</sup>. El SNP rs1501299 (276G->T) se asocia con un aumento de los niveles de insulina plasmática, HOMA-IR (*homeostatic model assessment-insulin*, o modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina) y obesidad, al igual que los SNP rs266729 (377C->G) y rs2241766 45T->G<sup>(41,42)</sup>.

**Proteína desacoplante 3 (UCP3):** este gen se expresa principalmente en músculo esquelético y en menor grado en grasa parda, con un rol importante en la regulación del gasto energético por la acción termógena de las hormonas tiroideas. La UCP3 influye en el balance energético y en el metabolismo lipídico por su acción sobre el músculo esquelético. Si bien su expresión en músculo se reduce ante condiciones de ayuno, el aumento en la concentración de PUFAs y ejercicio estimulan la activación de UCP3. El SNP rs1800849 (55C->T) tiene una alta prevalencia en las personas con obesidad y modula la respuesta metabólica cuando se prescriben dietas hipocalóricas. Parámetros como la presión arterial, colesterolemia, glucemia, resistencia a la insulina o los niveles de moléculas que sintetizan el adipocito, como la adiponectina, resistina o leptina, mejoran tras la restricción dietética si existe ausencia de dicha mutación. Así, la implementación de dietas hipocalóricas difiere según genotipo. Portadores del alelo T presentan mejor respuesta a este tipo de intervención alimentaria sin cambios en parámetros bioquímicos, mientras que sujetos con dos alelos C presentan, además del descenso de peso, mejoras en otros parámetros metabólicos como presión arterial, colesterolemia, glucemia, resistencia a la insulina o los niveles de moléculas que sintetizan el adipocito, como la adiponectina, resistina o leptina<sup>(43)</sup>.

**Gen asociado con la masa grasa y la obesidad (*fat mass and obesity associated*, FTO):** las funciones del gen FTO se relacionan con el control hipotalámico de la saciedad, la hiperfagia y la ansiedad ante la restricción de comida, como así también a mayor susceptibilidad a comportamientos adictivos. Uno de los SNP asociados a obesidad más estudiados y prevalentes en población caucásica es el rs9939609 (cambio del nucleótido T en el alelo ancestral por el nucleótido A, 23525T->A). Se ha demostrado que individuos portadores de éste y otros SNPs hallados en la región intrónica del gen FTO son más propensos a padecer obesidad, a comer en exceso y a ingerir alimentos de mayor densidad energética. Dado que los SNP de este gen se asocian a una mayor dificultad para lograr saciedad, se han implementado estrategias alimentarias como ser el incremento en la fibra dietaria y una mayor distribución alimentaria a lo largo del día para mejorar los niveles de saciedad y así estimular a la actividad física<sup>(44)</sup>.

**Leptina (LEP):** el gen LEP codifica una proteína (leptina) secretada por los adipocitos y participa en la regulación del apetito, a través de la señalización en núcleos del hipotálamo sobre la cantidad de triglicéridos que contienen los adipocitos, promoviendo la reducción de la ingesta energética. Mutaciones en LEP pueden generar una proteína truncada con niveles no detectables en suero, dando lugar a obesidad severa de inicio temprano. La obesidad está relacionada con

la resistencia a la leptina y el aumento de los niveles séricos de leptina. El SNP rs7799039, con el cambio del nucleótido G en el alelo ancestral por el nucleótido A, (2548G->A) se asocia a resistencia a la leptina y desregulación del comportamiento alimentario, por lo que el mayor aporte de fibra y fraccionamiento alimentario son fundamentales para el mantenimiento de un peso corporal normal<sup>(45,46)</sup>.

**Receptor de leptina (LEPR):** la proteína codificada por este gen es un receptor de leptina y está involucrada en la regulación del metabolismo lipídico. Este receptor es muy abundante en ciertos núcleos del hipotálamo, región de gran importancia en la regulación del peso corporal. Aunque las variantes en este gen no son muy frecuentes, personas con alteraciones en LEPR presentan un fenotipo similar al descrito para los individuos con déficit de leptina caracterizado por obesidad e hiperfagia. Las variantes polimórficas de LEPR asociadas a obesidad más prevalentes en poblaciones caucásicas son los SNP rs1137100 (326A->G) y rs1137101 (668A->G). En ambos SNPs, la presencia del alelo G se ha relacionado con resistencia a la insulina, obesidad e hiperfagia<sup>(47,48)</sup>.

**Receptor de melanocortina 4 (MC4R):** la proteína codificada por este gen es un receptor de membrana de la familia de las melanocortinas. Este sistema es el principal regulador de la homeostasis energética. MC4R desencadena efectos anorexigénicos mediante su unión a melanocortinas derivadas de la proopiomelanocortina. Las mutaciones en MC4R son la causa genética más común de obesidad en humanos. La pérdida de función del receptor MC4R incrementa la sensación de apetito del portador, caracterizándose por una hiperfagia. El SNP rs17782313 (cambio del nucleótido T en el alelo ancestral por el nucleótido C, 60183864T->C) tiene una elevada prevalencia en población caucásica, provoca una disminución del número de receptores MC4R hipotalámicos, causando incremento del apetito y disminución de la sensación de saciedad<sup>(49)</sup>. Se ha observado que una elevada adherencia a un patrón dietario de estilo mediterráneo disminuye el riesgo de diabetes en portadores de este SNP, lo que indica que la adopción de un estilo de vida saludable mejora el perfil de riesgo de la población MC4R deficientes<sup>(50)</sup>. Otro SNP estudiado es el rs2229616 (cambio del nucleótido C en el alelo ancestral por el nucleótido T, 307G->A); tiene una baja frecuencia en la población y se asocia a un efecto protector, reflejado por un menor perímetro abdominal, incremento del colesterol HDL y menores concentraciones de hemoglobina glicosilada<sup>(51)</sup>.

#### Genes asociados a diabetes

La diabetes mellitus constituye el tercer factor de riesgo en importancia como causa de muerte a nivel global. En la actualidad, no se define simplemente como un trastorno de la utilización de la glucosa, sino como un conjunto de enfermedades o síndromes metabólicos caracterizados por la aparición de hiperglucemia secundaria a defectos de la secreción de insulina, de la acción de la insulina o de ambas que afecta no sólo al metabolismo hidrocarbonado, sino también al metabolismo proteico y lipídico. La hiperglucemia sostenida puede dar lugar a complicaciones vasculares en diferentes órganos, como los ojos, riñones, corazón, arterias, pies y pérdidas progresivas neurocognitivas, entre otras<sup>(52)</sup>.

**Receptor adrenérgico  $\alpha$ 2A (ADRA2A):** los receptores adrenérgicos  $\alpha$ 2A incluyen tres subtipos homólogos: alfa2A, alfa2B y el alfa2C. Estos receptores tienen un papel crítico en la regulación de la liberación de neurotransmisores desde los nervios sinápticos y de neuronas adrenérgicas en el sistema nervioso central. ADRA2A codifica el receptor adrenérgico  $\alpha$ 2A. La activación de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ 2A suprime la secreción de insulina *in vivo*, lo que se asocia a intolerancia a la glucosa frecuentemente observada en pacientes con feocromocitoma (tumor suprarrenal). El SNP rs553668 de ADRA2A (790A->G) ha sido asociado a una susceptibilidad de riesgo a desarrollar diabetes tipo 2 (DB2) en caucásicos y africanos-

americanos, observándose que los portadores del alelo A (AG y AA) presentaron más riesgo de desarrollar diabetes que el genotipo GG. Este SNP también ha sido asociado a mayor riesgo de hipertensión arterial<sup>(53,54)</sup>.

**Receptor activado por proliferadores peroxisomales gamma (PPARG):**

PPARG ha sido relacionado en la patogénesis de numerosas patologías como obesidad, diabetes, aterosclerosis y cáncer. El PPARG existe como dos isoformas que difieren en su porción N terminal. El PPARG tipo 2 se encuentra en el tejido adiposo, en tanto que el tipo 1 se expresa más ampliamente en el cerebro, los tejidos vasculares, el intestino delgado y los tejidos linfáticos. Los niveles de PPARG2 en mRNA son elevados en tejido adiposo de individuos obesos. El SNP rs1801282 (Pro->Ala) es frecuente en el gen PPARG2 y se ha asociado con síndrome metabólico, aunque otros estudios muestran resultados controvertidos<sup>(55,56)</sup>. Sin embargo, en individuos con DB2, esta variante puede estar asociada con una menor secreción de insulina, elevadas concentraciones de colesterol sérico total y tendencia a aumento en los niveles de hemoglobina glicosilada, que demandan mayor control metabólico y de riesgo de complicaciones en sujetos con diagnóstico de diabetes<sup>(57)</sup>. En SNP rs13081389 (12289800A->G) también ha sido vinculado al riesgo de desarrollar diabetes, pero no existe aún evidencia concluyente sobre su interacción con la dieta<sup>(58)</sup>.

**Factor de transcripción 7-tipo 2 (TCF7L2):** este gen codifica un factor de transcripción que contiene un grupo de alta movilidad (*high mobility group* o HMG) que desempeña un papel clave en la homeostasis de glucosa en sangre. Las variantes genéticas de este gen se asocian con un mayor riesgo de DB2 en diferentes poblaciones. En el SNP rs12255372 (483+9017G->T) la presencia del alelo T (GT o TT) está asociada a un aumento en el riesgo de DB2,

como así también de cáncer de mama y próstata<sup>(59)</sup>. Estudios recientes muestran una interacción entre este SNP y los lípidos dietarios, en donde los portadores del alelo T presentaron mayores concentraciones de HDL-c al disminuir el consumo de grasa total y de PUFAs que sus pares homocigotos GG<sup>(60)</sup>. También se ha observado una asociación entre el alelo de riesgo (T) y la incidencia de DB2, la cual aumentó se asoció inversamente con la ingesta de fibra<sup>(61)</sup>. Por otro lado, si bien el SNP rs7903146 (746C->T) se vincula a mayor riesgo de DB2 y diabetes gestacional, la adhesión a un patrón alimentario mediterráneo reduce los efectos adversos de este SNP en factores de riesgo cardiovasculares (como el perfil lipídico y la glucemia en ayunas) e infarto<sup>(62)</sup>.

El presente estudio posee algunas limitaciones. En primer lugar, los estudios incluidos presentaron una alta heterogeneidad que no permitió la realización de un metaanálisis. En segundo lugar, se encontró poca consistencia en la publicación de estudios de replicación. Sin embargo, este trabajo ofrece un abordaje conceptual novedoso acerca de la nutrigenética y su influencia en la ECV, con una perspectiva de aplicación en la clínica a través del enfoque personalizado de la nutrición para la prevención y terapéutica. La tabla 1 presenta una síntesis de las posibles intervenciones dietéticas a través de la nutrigenética en los SNPs estudiados.

**Tabla 1. Esquema de nutrición personalizada según genotipado en enfermedad cardiovascular**

FACTORES DE RIESGO DE DISLIPEMIAS				
GEN	FUNCIÓN	VARIANTE	GENOTIPO	ESTRATEGIA NUTRICIONAL
Apolipoproteína A1 (APOA1)	Metabolismo del HDL-c	SNP rs670	AA; GA; GG  El alelo A se asocia con niveles más elevados de colesterol total, LDL-c	AA, AG: aumento de las concentraciones de HDL-c con ingestas mayores de AGPCL.  GG: mejor perfil lipídico por aumento de AGM.
Apolipoproteína A4 (APOA4)	Síntesis y aclaramiento de quilomicrones	SNP rs5110	TT; TG; GG  El alelo G se asocia a niveles más elevados de colesterol y LDL-c	TT, TG: menores concentraciones de LDL-c en respuesta a la ingesta de colesterol total y efecto beneficioso en las concentraciones de HDL-c con una dieta rica en AGM.  GG: control estricto de grasas saturadas, aumento de AGPCL.
Apolipoproteína A5 (APO5)	Metabolismo de triglicéridos	SNP rs662799	AA; AG; GG  El alelo G se asocia a hipertrigliceridemia y cardiopatía isquémica	GG, GA: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble.
	Efectos hemodinámicos  Metabolismos de triglicéridos	SNP rs3135506	GG; GC; CC  El alelo G se asocia a hipertrigliceridemia	GG; GC: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble.

	Metabolismo de los triglicéridos	SNP rs2075291	GG; GT; TT La presencia del alelo T, se asocia mayor riesgo de hipertrigliceridemia	GT, TT: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble.
Apolipoproteína E (APOE)	Metabolismo de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad	SNP rs429358	TT; TC; CC El alelo C se relaciona con enfermedad coronaria y dislipemia	CC, CT: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble. Aumento de AGPCL.
	Metabolismo de los triglicéridos	SNP rs7412	TT; TC; CC La presencia del alelo C se relaciona con hipertrigliceridemia	CC, CT: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble. Aumento de AGPCL.
Paraoxonasa 1 (PON1)	Metabolismo de lipoproteínas	SNP rs662	AA; AG; GG El alelo A se asocia a enfermedad coronaria y dislipemia	AA, AG: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble. Aumento de AGPCL. Aumento de alimentos ricos en polifenoles, antocianos y ácido oleico.
	Metabolismo de lipoproteínas	SNP rs854560	AA; AT; TT La presencia del alelo A se asocia a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, dislipemia	AA, AT: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble. Aumento de alimentos ricos en polifenoles, antocianos y ácido oleico.
Receptor activado por proliferadores peroxisomales alfa (PPARA)	Metabolismo de lipoproteínas, oxidación de ácidos grasos	SNP rs1800206	GG; GC; CC El alelo G se asocia a hipertrigliceridemia	GG, GC: mejora en perfil lipídico al aumentar AGPCL de la familia omega 3, mejoras en concentraciones de PCRus.
Lipoproteína lipasa (LPL)	Metabolismo de lipoproteínas	SNP rs285	CC; CT; TT La presencia del alelo T se asocia a mayor riesgo de dislipemia	TT: aumenta HDL-c al disminuir a menos del 30% del VET la grasa de la dieta.

Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)	Metabolismo del colesterol	SNP rs505151	CC; CG; GG  Portadores del alelo G presentan valores mayores de lípidos sanguíneos	AG, GG: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble. Aumento de AGPCL.
<b>FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL</b>				
Interleuquina 6  (IL-6)	Inflamación aguda y crónica	SNP rs1800795	GG; GC; CC  La presencia del alelo G se asocia a mayor producción de IL-6, con aumento en el riesgo de enfermedades de base inflamatoria	GG, GC: control de ingesta de sodio. Reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, aumento de AGPCL omega 3.
	Inflamación aguda y crónica	SNP rs1800796	GG; GC; CC  El alelo C se vincula con mayor riesgo de enfermedad coronaria y concentraciones plasmáticas más elevadas de fibrinógeno	CC, CG: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, aumento de AGPCL omega 3.
Metilendetetrahidrofolato reductasa  (MTHFR)	Metabolismo del ácido fólico	SNP rs1801133	CC; CT; TT  La presencia del alelo T, especialmente en homocigotos TT, se asocia a una mayor concentración sérica de homocisteína	TT, CT: la suplementación con ácido fólico compensa el defecto.
Óxido nítrico sintasa 3 (NOS3)	Vasodilatación	SNP rs1799983	GG; GT; TT  El alelo T se asocia a menores formaciones de óxido nítrico con la consecuente vasoconstricción	TT, GT: control de ingesta de sodio. Reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, aumento de AGPCL omega 3.



**FACTORES DE RIESGO DE OBESIDAD**

Adiponectina  (ADIPOQ)	Metabolismo lipídico y glucídico	SNP rs17300539	AA; AG; GG  La presencia del alelo A se asocia a una protección frente al aumento de peso, mayor efectividad dietaria en obesidad.  El alelo G se asocia a riesgo de resistencia a la insulina	AG, GG: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble.
	Metabolismo lipídico y glucídico	SNP rs1501299	TT; TG; GG  Portadores del alelo T se asocian con un aumento de los niveles de insulina plasmática y HOMA-IR	TG, GG: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble.
	Metabolismo lipídico y glucídico	SNP rs266729	GG; GC; CC  La presencia del alelo G se asocia a aumento de la glucemia, insulinemia y disminución de la adiponectina plasmática	GC, GG: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble.
	Metabolismo lipídico y glucídico	SNP rs2241766	GG; GT; TT  Presencia del alelo G se relaciona a riesgo de insulinoresistencia, obesidad, HOMA-IR e hipo-adiponectinemia	GG; GT: reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples y aumento en fibra soluble.
Proteína desacoplante 3 (UCP3)	Regulación del gasto energético y en el control del peso corporal	SNP rs1800849	CC; CT; TT  Portadores del alelo C presentan más riesgo de obesidad, dislipemia e insulinoresistencia	CC, CT: descenso de peso y mejora metabólica general con dietas hipocalóricas.
Gen asociado con la masa grasa y la obesidad  (fat mass and obesity associated, FTO)	Control hipotalámico de la saciedad	SNP rs9939609	AA; AT; TT  Presencia del alelo A se asocia a obesidad, comer en exceso e ingerir alimentos con un elevado valor energético	AA, AT: incremento en la fibra dietaria y una mayor fraccionamiento alimentario para mejorar los niveles de saciedad.
Leptina  (LEP)	Regulación del apetito	SNP rs7799039	AA; AG; GG  Portadores del alelo A presentan más riesgo de obesidad, niveles bajos de leptina	AA, AG: mayor aporte de fibra y fraccionamiento alimentario.

Receptor de leptina (LEPR)	Metabolismo lipídico, regulación de la actividad de leptina	SNP rs1137100	GG; GA; AA  Presencia del alelo G se relaciona a mayor riesgo de insulinoresistencia, obesidad e hiperfagia	GG, GA: mayor aporte de fibra soluble, AGPCL omega 3 y fraccionamiento alimentario. Reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples.
	Metabolismo lipídico, regulación de la actividad de leptina	SNP rs1137101	GG; GA; AA  Presencia del alelo G se relaciona a mayor riesgo de insulinoresistencia, obesidad e hiperfagia	GG, GA: mayor aporte de fibra soluble, AGPCL omega 3 y fraccionamiento alimentario. Reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples.
Receptor de melanocortina 4 (MC4R)	Homeostasis energética	SNP rs17782313	CC; CT; TT  Presencia del alelo C se asocia con incremento del apetito y una disminución de la sensación de saciedad	CC, CT: mayor aporte de fibra soluble, AGPCL omega 3 y fraccionamiento alimentario. Reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples.
	Homeostasis energética	SNP rs2229616	AA; AG; GG  Presencia del alelo G se relaciona a mayor riesgo de obesidad y síndrome metabólico.	AG, GG: mayor aporte de fibra soluble, AGPCL omega 3 y fraccionamiento alimentario. Reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples.
<b>FACTORES DE RIESGO DE DIABETES</b>				
Receptor adrenérgico $\alpha$ 2A (ADRA2A)	Metabolismo de glucosa	SNP rs553668	AA; AG; GG  Portadores del alelo A presentan más riesgo de desarrollar diabetes	AA, AG: mayor aporte de fibra soluble. Reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples.
Receptor activado por proliferadores peroxisomales gamma (PPARG)	Metabolismo de glucosa y lípidos	SNP rs1801282	GG; GC; CC  Presencia del alelo G se asocia a mayor riesgo de síndrome metabólico	GG, GC: mayor aporte de fibra soluble. Reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples. Aumento AGPCL omega 3.
	Metabolismo de glucosa y lípidos	SNP rs13081389	AA; AG; GG  Portadores del alelo G presentan mayor riesgo de síndrome metabólico.	GG: mayor aporte de fibra soluble. Reducción en el aporte de grasas saturadas de origen animal, hidratos de carbono simples. Aumento AGPCL omega 3.

SNP: polimorfismo de nucleótido único; AGPCL: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; AGM: ácidos grasos monoinsaturados; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; VET: valor genético total.

## CONCLUSIÓN

La detección temprana, junto con la prevención y el tratamiento de todos los factores de riesgo de ECV, permiten la disminución en la progresión de las anomalías CV funcionales y estructurales cardiovasculares, como así también las manifestaciones clínicas. Aproximadamente el 80% de las ECV pueden prevenirse a través de un enfoque integral que involucre la combinación de tratamientos específicos, personalizados y de precisión con una nutrición óptima, actividad física, control del peso y la composición corporal y la reducción del consumo de tabaco.

En la patogénesis de la ECV, la asociación con SNPs se suma a la interacción con otros factores de riesgo relacionados al estilo de vida y del ambiente, complejizando aún más este vínculo. Si bien a través de diversas investigaciones epidemiológicas se ha detectado un gran

número de genes candidatos y SNPs involucrados en las vías etiopatogénicas de la ECV son necesarios más estudios en grandes poblaciones y metaanálisis que muestren de manera inequívoca esta relación. Por otro lado, los avances en las últimas décadas han permitido la obtención de bases de datos genéticos y el descubrimiento de nuevas terapéuticas, modificando el enfoque clásico del tratamiento de la ECV e incorporando alternativas farmacológicas y nutricionales con efectos a corto y largo plazo, como la aplicación de herramientas nutrigenéticas. Aunque el camino de la genómica nutricional es aún incipiente, las posibilidades son grandes, y la alimentación cobra un valor determinante en la reducción del riesgo de la ECV y otras patologías.

## Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

## Conflictos de interés

Ninguno

## Fuentes de apoyo

No posee

## Originalidad del trabajo

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

## Cesión de derechos

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

## Participación de los autores

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Xacur-García F, Castillo-Quan JI, Hernández-Escalante VM, Laviada-Molina H. *Genómica nutricional: una aproximación de la interacción genoma-ambiente [Nutritional genomics: an approach to the genome-environment interaction]*. Rev Med Chil. 2008 Nov;136(11):1460-7. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872008001100014.
2. Neeha VS, Kinth P. *Nutrigenomics research: a review*. J Food Sci Technol. 2013 Jun;50(3):415-28. doi: 10.1007/s13197-012-0775-z.
3. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, Choi MS, Curi R, de Luis DA, Gil Á, Kang JX, Martin RL, Milagro FI, Nicoletti CF, Nonino CB, Ordovas JM, Parslow VR, Portillo MP, Santos JL, Serhan CN, Simopoulos AP, Velázquez-Arellano A, Zulet MA, Martínez JA. *Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition*. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2016;9(1):12-27. doi: 10.1159/000445350.
4. Gil Hernández Á. *Retos actuales de la investigación en nutrición aplicada: ¿persona o población? [Current challenges of nutrition applied research: ¿person or population?]*. Nutr Hosp. 2018 Jun 12;35(Spec No4):39-43. Spanish. doi: 10.20960/nh.2123.
5. Blanck HM, Bowman BA, Cooper GR, Myers GL, Miller DT. *Laboratory issues: use of nutritional biomarkers*. J Nutr. 2003 Mar;133 Suppl 3:888S-894S. doi: 10.1093/jn/133.3.888S.
6. Aljanabi SM, Martínez I. *Universal and rapid salt-extraction of high quality genomic DNA for PCR-based techniques*. Nucleic Acids Res. 1997 Nov 15;25(22):4692-3. doi: 10.1093/nar/25.22.4692.
7. de Vries PS, Sabater-Lleal M, Chasman DI, Trompet S, Ahluwalia TS, Teumer A, Kleber ME, Chen MH, Wang JJ, Attia JR, Marioni RE, Steri M, Weng LC, Pool R, Grossmann V, Brody JA, Venturini C, Tanaka T, Rose LM, Oldmeadow C, Mazur J, Basu S, Frånberg M, Yang Q, Ligthart S, Hottenga JJ, Rumley A, Mulas A, de Craen AJ, Grotevendt A, Taylor KD, Delgado GE, Kifley A, Lopez LM, Berentzen TL, Mangino M, Bandinelli S, Morrison AC, Hamsten A, Toftler G, de Maat MP, Draisma HH, Lowe GD, Zoledziewska M, Sattar N, Lackner KJ, Völker U, McKnight B, Huang J, Holliday EG, McEvoy MA, Starr JM, Hysi PG, Hernandez DG, Guan W, Rivadeneira F, McArdle WL, Slagboom PE, Zeller T, Psaty BM, Uitterlinden AG, de Geus EJ, Stott DJ, Binder H, Hofman A, Franco OH, Rotter JI, Ferrucci L, Spector TD, Deary IJ, März W, Greinacher A, Wild PS, Cucca F, Boomsma DI, Watkins H, Tang W, Ridker PM, Jukema JW, Scott RJ, Mitchell P, Hansen T, O'Donnell CJ, Smith NL, Strachan DP, Dehghan A. *Comparison of HapMap and 1000*

*Genomes Reference Panels in a Large-Scale Genome-Wide Association Study*. PLoS One. 2017 Jan 20;12(1):e0167742. doi: 10.1371/journal.pone.0167742.

8. WHO. *Preventing chronic diseases: A vital investment*. 2005. Disponible en: [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf).
9. Costantino S, Libby P, Kishore R, Tardif JC, El-Osta A, Paneni F. *Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena*. Eur Heart J. 2018 Dec 14;39(47):4150-4158. doi: 10.1093/eurheartj/ehx568.
10. Myhrstad MC, Retterstøl K, Telle-Hansen VH, Ottestad I, Halvorsen B, Holven KB, Ulven SM. *Effect of marine n-3 fatty acids on circulating inflammatory markers in healthy subjects and subjects with cardiovascular risk factors*. Inflamm Res. 2011 Apr;60(4):309-19. doi: 10.1007/s00011-010-0302-5.
11. Ordovas JM, Corella D, Cupples LA, Demissie S, Kelleher A, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ, Tucker K. *Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study*. Am J Clin Nutr. 2002 Jan;75(1):38-46. doi: 10.1093/ajcn/75.1.38.
12. Lopez-Miranda J, Ordovas JM, Espino A, Marin C, Salas J, Lopez-Segura F, Jimenez-Pereperez J, Perez-Jimenez F. *Influence of mutation in human apolipoprotein A-1 gene promoter on plasma LDL cholesterol response to dietary fat*. Lancet. 1994 May 21;343(8908):1246-9. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92149-0.
13. von Eckardstein A, Funke H, Chirazi A, Chen-Haudenschild C, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E, Schwarz S, Steinmetz A, Assmann G. *Sex-specific effects of the glutamine/histidine polymorphism in apo A-IV on HDL metabolism*. Arterioscler Thromb. 1994 Jul;14(7):1114-20. doi: 10.1161/01.atv.14.7.1114.
14. Jansen S, Lopez-Miranda J, Salas J, Ordovas JM, Castro P, Marin C, Ostos MA, Lopez-Segura F, Jimenez-Pereperez JA, Blanco A, Perez-Jimenez F. *Effect of 347-serine mutation in apoprotein A-IV on plasma LDL cholesterol response to dietary fat*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997 Aug;17(8):1532-8. doi: 10.1161/01.atv.17.8.1532.
15. Jang Y, Kim JY, Kim OY, Lee JE, Cho H, Ordovas JM, Lee JH. *The -1131T-->C polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with postprandial hypertriglycerolemia; elevated small, dense LDL concentrations; and oxidative stress in nonobese Korean men*. Am J Clin Nutr. 2004 Oct;80(4):832-40. doi: 10.1093/ajcn/80.4.832.
16. Hubacek JA, Bohuslavova R, Skodova Z, Pitha J, Bobkova D, Poledne R. *Polymorphisms in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and cholesterol responsiveness to dietary change*. Clin Chem Lab Med. 2007;45(3):316-20. doi: 10.1515/CCLM.2007.056.
17. Pullinger CR, Aouizerat BE, Movsesyan I, Durlach V, Sijbrands EJ, Nakajima K, Poon A, Dallinga-Thie GM, Hattori H, Green LL, Kwok PY, Havel RJ, Frost PH, Malloy MJ, Kane JP. *An apolipoprotein A-V gene SNP is associated with marked hypertriglyceridemia among Asian-American patients*. J Lipid Res. 2008 Aug;49(8):1846-54. doi: 10.1194/jlr.P800011-JLR200.
18. Patel A, Rees SD, Kelly MA, Bain SC, Barnett AH, Thalitaya D, Prasher VP. *Association of variants within APOE, SORL1, RUNX1, BACE1 and ALDH18A1 with dementia in Alzheimer's disease in subjects with Down syndrome*. Neurosci Lett. 2011 Jan 7;487(2):144-8. doi: 10.1016/j.neulet.2010.10.010.
19. Atis O, Sahin S, Ceyhan K, Ozyurt H, Akbas A, Benli I. *The Distribution of Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Apolipoprotein E Levels among Coronary Artery Patients Compared to Controls*. Eurasian J Med. 2016 Jun;48(2):90-4. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.25.
20. Minihane AM, Jofre-Monseny L, Olano-Martin E, Rimbach G. *ApoE genotype, cardiovascular risk and responsiveness to dietary fat manipulation*. Proc Nutr Soc. 2007 May;66(2):183-97. doi: 10.1017/S0029665107005435.

21. Villeneuve S, Brisson D, Marchant NL, Gaudet D. The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine. *Front Aging Neurosci.* 2014 Jul 8;6:154. doi: 10.3389/fnagi.2014.00154.
22. Rizzi F, Conti C, Dogliotti E, Terranegra A, Salvi E, Braga D, Ricca F, Lupoli S, Mingione A, Pivari F, Brasacchio C, Barcella M, Chittani M, D'Avila F, Turiel M, Lazzaroni M, Soldati L, Cusi D, Barlassina C. Interaction between polyphenols intake and PON1 gene variants on markers of cardiovascular disease: a nutrigenetic observational study. *J Transl Med.* 2016 23;14(1):186. doi: 10.1186/s12967-016-0941-6.
23. Estrada-Luna D, Martínez-Hinojosa E, Cancino-Díaz JC, Belefant-Miller H, López-Rodríguez G, Betanzos-Cabrera G. Daily supplementation with fresh pomegranate juice increases paraoxonase 1 expression and activity in mice fed a high-fat diet. *Eur J Nutr.* 2018 Feb;57(1):383-389. doi: 10.1007/s00394-017-1394-2.
24. Comba A, Lin YH, Eynard AR, Valentich MA, Fernandez-Zapico ME, Pasqualini ME. Basic aspects of tumor cell fatty acid-regulated signaling and transcription factors. *Cancer Metastasis Rev.* 2011 Dec;30(3-4):325-42. doi: 10.1007/s10555-011-9308-x.
25. Tai ES, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Coltell O, Schaefer EJ, Tucker KL, Ordovas JM; Framingham heart study. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr.* 2005 Mar;135(3):397-403. doi: 10.1093/jn/135.3.397.
26. Caron-Dorval D, Paquet P, Paradis AM, Rudkowska I, Lemieux S, Couture P, Vohl MC. Effect of the PPAR-Alpha L162V polymorphism on the cardiovascular disease risk factor in response to n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2008;1(4):205-12. doi: 10.1159/000137555.
27. Riestra P, López-Simón L, Ortega H, Gorgojo L, Martín-Moreno JM, Schoppen S, de Oya M, Garcés C. Fat intake influences the effect of the hepatic lipase C-514T polymorphism on HDL-cholesterol levels in children. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009 Jul;234(7):744-9. doi: 10.3181/0812-RM-373.
28. Cai G, Zhang B, Shi G, Weng W, Ma C, Song Y, Zhang J. The associations between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 E670G polymorphism and the risk of coronary artery disease and serum lipid levels: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2015 Nov 17;14:149. doi: 10.1186/s12944-015-0154-7.
29. Abboud S, Karhunen PJ, Lütjohann D, Goebeler S, Luoto T, Friedrichs S, Lehtimäki T, Pandolfo M, Laaksonen R. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene is a risk factor of large-vessel atherosclerosis stroke. *PLoS One.* 2007 Oct 17;2(10):e1043. doi: 10.1371/journal.pone.0001043.
30. Das UN, Repossi G, Dain A, Eynard AR. L-arginine, NO and asymmetrical dimethylarginine in hypertension and type 2 diabetes. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011 Jan 1;16(1):13-20. doi: 10.2741/3672.
31. Curti ML, Pires MM, Barros CR, Siqueira-Catania A, Rogero MM, Ferreira SR. Associations of the TNF- $\alpha$  -308 G/A, IL6 -174 G/C and AdipoQ 45 T/G polymorphisms with inflammatory and metabolic responses to lifestyle intervention in Brazilians at high cardiometabolic risk. *Diabetol Metab Syndr.* 2012 Nov 24;4(1):49. doi: 10.1186/1758-5996-4-49.
32. Terry CF, Loukaci V, Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 2000 Jun 16;275(24):18138-44. doi: 10.1074/jbc.M000379200.
33. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2007 Aug 13-27;167(15):1610-8. doi: 10.1001/archinte.167.15.1610.
34. Żur-Wyrozumka K, Pera J, Dziubek A, Sado M, Golenia A, Słowik A, Dziedzic T. Association between C677T polymorphism of MTHFR gene and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Polish population study and a meta-analysis. *Neurol Neurochir Pol.* 2017 Mar-Apr;51(2):135-139. doi: 10.1016/j.pjnns.2017.01.008.
35. Leeson CP, Hingorani AD, Mullen MJ, Jeerooburkhan N, Kattenhorn M, Cole TJ, Muller DP, Lucas A, Humphries SE, Deanfield JE. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function. *Circ Res.* 2002 Jun 14;90(11):1153-8. doi: 10.1161/01.res.0000020562.07492.d4.
36. Cipollina C, Salvatore SR, Muldoon MF, Freeman BA, Schopfer FJ. Generation and dietary modulation of anti-inflammatory electrophilic omega-3 fatty acid derivatives. *PLoS One.* 2014 Apr 15;9(4):e94836. doi: 10.1371/journal.pone.0094836.
37. Zhang L, Miyaki K, Araki J, Song Y, Kimura T, Omae K, Muramatsu M. Interaction of angiotensin I-converting enzyme insertion-deletion polymorphism and daily salt intake influences hypertension in Japanese men. *Hypertens Res.* 2006 Oct;29(10):751-8. doi: 10.1291/hypres.29.751.
38. Sun J, Zhao M, Miao S, Xi B. Polymorphisms of three genes (ACE, AGT and CYP11B2) in the renin-angiotensin-aldosterone system are not associated with blood pressure salt sensitivity: A systematic meta-analysis. *Blood Press.* 2016;25(2):117-22. doi: 10.3109/08037051.2015.1110923.
39. Ely BR, Clayton ZS, McCurdy CE, Pfeiffer J, Minson CT. Meta-inflammation and cardiometabolic disease in obesity: Can heat therapy help? *Temperature (Austin).* 2017 Nov 10;5(1):9-21. doi: 10.1080/23328940.2017.1384089.
40. Goyenechea E, Collins LJ, Parra D, Abete I, Crujeiras AB, O'Dell SD, Martínez JA. The -11391 G/A polymorphism of the adiponectin gene promoter is associated with metabolic syndrome traits and the outcome of an energy-restricted diet in obese subjects. *Horm Metab Res.* 2009 Jan;41(1):55-61. doi: 10.1055/s-0028-1087204.
41. Lu JF, Zhou Y, Huang GH, Jiang HX, Hu BL, Qin SY. Association of ADIPOQ polymorphisms with obesity risk: a meta-analysis. *Hum Immunol.* 2014 Oct;75(10):1062-8. doi: 10.1016/j.humimm.2014.09.004.
42. Lanas F, Serón P, Saavedra N, Ruedlinger J, Salazar L. Genetic and Non-Genetic Determinants of Circulating Levels of Adiponectin in a Cohort of Chilean Subjects. *Mol Diagn Ther.* 2015 Aug;19(4):197-204. doi: 10.1007/s40291-015-0146-3.
43. Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Modulation of insulin concentrations and metabolic parameters in obese patients by -55CT polymorphism of the UCP3 gene secondary to two hypocaloric diets. *Horm Metab Res.* 2009 Jan;41(1):62-6. doi: 10.1055/s-0028-1087172.
44. Zou ZC, -J Mao L, Shi YY, Chen JH, Wang LS, Cai W. Effect of exercise combined with dietary intervention on obese children and adolescents associated with the FTO rs9939609 polymorphism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Dec;19(23):4569-75.
45. Dougkas A, Yaqoob P, Givens DI, Reynolds CK, Minihiene AM. The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. *Br J Nutr.* 2013 Sep 28;110(6):1151-6. doi: 10.1017/S0007114513000147.
46. Eldosouky MK, Abdu Allah AM, AbdElmoneim A, Al-Ahmadi NS. Correlation between serum leptin and its gene expression to the anthropometric measures in overweight and obese children. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2018 Jan 31;64(1):84-90. doi: 10.14715/cmb/2018.64.1.15.
47. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, Ordovas JM, Cupples LA, Defoort C, Lovegrove JA, Drevon CA, Blaak EE, Gibney MJ, Kiec-Wilk B, Karlstrom B, Lopez-Miranda J, McManus R, Hercberg S, Lairon D, Planells R, Roche HM. Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults. *J Nutr.* 2010 Feb;140(2):238-44. doi: 10.3945/jn.109.115329.

48. Navarro P, de Dios O, Gavela-Pérez T, Soriano-Guillen L, Garcés C. Relationship between polymorphisms in the CRP, LEP and LEPR genes and high sensitivity C-reactive protein levels in Spanish children. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Oct 26;55(11):1690-1695. doi: 10.1515/cclm-2017-0134.
49. Khalilitehrani A, Qorbani M, Hosseini S, Pishva H. The association of MC4R rs17782313 polymorphism with dietary intake in Iranian adults. *Gene*. 2015 Jun 1;563(2):125-9. doi: 10.1016/j.gene.2015.03.013.
50. Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Covas MI, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Gómez-Gracia E, Fiol M, Sáez-Tormo G, Pintó X, Muñoz MA, Ros E, Ordovás JM, Estruch R, Corella D. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Nov 6;11:137. doi: 10.1186/1475-2840-11-137.
51. Geller F, Reichwald K, Dempfle A, Illig T, Vollmert C, Herpertz S, Siffert W, Platzer M, Hess C, Gudermann T, Biebrermann H, Wichmann HE, Schäfer H, Hinney A, Hebebrand J. Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet*. 2004 Mar;74(3):572-81. doi: 10.1086/382490.
52. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:211-22. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00015-1.
53. Bo S, Cassader M, Cavallo-Perin P, Durazzo M, Rosato R, Gambino R. The rs553668 polymorphism of the ADRA2A gene predicts the worsening of fasting glucose values in a cohort of subjects without diabetes. A population-based study. *Diabet Med*. 2012 Apr;29(4):549-52. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03522.x.
54. Chen X, Liu L, He W, Lu Y, Ma D, Du T, Liu Q, Chen C, Yu X. Association of the ADRA2A polymorphisms with the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2013 Jun;46(9):722-6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.02.004.
55. Tönjes A, Stumvoll M. The role of the Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007 Jul;10(4):410-4. doi: 10.1097/MCO.0b013e3281e389d9.
56. Montagnana M, Fava C, Nilsson PM, Engström G, Hedblad B, Lippi G, Minuz P, Berglund G, Melander O. The Pro12Ala polymorphism of the PPARγ gene is not associated with the metabolic syndrome in an urban population of middle-aged Swedish individuals. *Diabet Med*. 2008 Aug;25(8):902-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02510.x.
57. Frederiksen L, Brødbæk K, Fenger M, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S, Urhammer SA. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-γ gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3989-92. doi: 10.1210/jcem.87.8.8732.
58. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, Zeggini E, Huth C, Aulchenko YS, Thorleifsson G, McCulloch LJ, Ferreira T, Grallert H, Amin N, Wu G, Willer CJ, Raychaudhuri S, McCarroll SA, Langenberg C, Hofmann OM, Dupuis J, Qi L, Segrè AV, van Hoek M, Navarro P, Ardlie K, Balkau B, Benediktsson R, Bennett AJ, Blagieva R, Boerwinkle E, Bonnycastle LL, Bengtsson Boström K, Bravenboer B, Bumpstead S, Burt NP, Charpentier G, Chines PS, Cornelis M, Couper DJ, Crawford G, Doney AS, Elliott KS, Elliott AL, Erdos MR, Fox CS, Franklin CS, Ganser M, Gieger C, Grarup N, Green T, Griffin S, Groves CJ, Guiducci C, Hadjadj S, Hassanal N, Herder C, Isomaa B, Jackson AU, Johnson PR, Jørgensen T, Kao WH, Klopp N, Kong A, Kraft P, Kuusisto J, Lauritzen T, Li M, Lieveve A, Lindgren CM, Lyssenko V, Marre M, Meitinger T, Midtjell K, Morken MA, Narisu N, Nilsson P, Owen KR, Payne F, Perry JR, Petersen AK, Platou C, Proença C, Prokopenko I, Rathmann W, Rayner NW, Robertson NR, Rocheleau G, Roden M, Sampson MJ, Saxena R, Shields BM, Shriver P, Sigurdsson G, Sparsø T, Strassburger K, Stringham HM, Sun Q, Swift AJ, Thorand B, Tichet J, Tuomi T, van Dam RM, van Haften TW, van Herpt T, van Vliet-Ostaptchouk JV, Walters GB, Weedon MN, Wijmenga C, Witteman J, Bergman RN, Cauchi S, Collins FS, Gloyne AL, Gyllenstein U, Hansen T, Hide WA, Hitman GA, Hofman A, Hunter DJ, Hveem K, Laakso M, Mohlke KL, Morris AD, Palmer CN, Pramstaller PP, Rudan I, Sijbrands E, Stein LD, Tuomilehto J, Uitterlinden A, Walker M, Wareham NJ, Watanabe RM, Abecasis GR, Boehm BO, Campbell H, Daly MJ, Hattersley AT, Hu FB, Meigs JB, Pankow JS, Pedersen O, Wichmann HE, Barroso I, Florez JC, Frayling TM, Groop L, Sladek R, Thorsteinsdottir U, Wilson JF, Illig T, Froguel P, van Duijn CM, Stefansson K, Alshuler D, Boehnke M, McCarthy MI; MAGIC investigators; GIANT Consortium. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*. 2010 Jul;42(7):579-89. doi: 10.1038/ng.609. Erratum in: *Nat Genet*. 2011 Apr;43(4):388.
59. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, Zhang B. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2009 Feb 19;10:15. doi: 10.1186/1471-2350-10-15.
60. Bodhini D, Gaal S, Shatwan I, Ramya K, Ellahi B, Surendran S, Sudha V, Anjana MR, Mohan V, Lovegrove JA, Radha V, Vimalaswaran KS. Interaction between TCF7L2 polymorphism and dietary fat intake on high density lipoprotein cholesterol. *PLoS One*. 2017 Nov 28;12(11):e0188382. doi: 10.1371/journal.pone.0188382.
61. Hindy G, Mollet IG, Rukh G, Ericson U, Orho-Melander M. Several type 2 diabetes-associated variants in genes annotated to WNT signaling interact with dietary fiber in relation to incidence of type 2 diabetes. *Genes Nutr*. 2016 Mar 21;11:6. doi: 10.1186/s12263-016-0524-4.
62. Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, Estruch R, Rico-Sanz J, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Covas MI, Coltell O, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Ruiz-Gutiérrez V, Warnberg J, Fiol M, Pintó X, Ortega-Azorín C, Muñoz MÁ, Martínez JA, Gómez-Gracia E, González JI, Ros E, Ordovás JM. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3803-11. doi: 10.2337/dc13-0955.