



**Universitat**  
de les Illes Balears

# **IMPACTO DE DETERMINADOS NUTRIENTES SOBRE LA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A LA OBESIDAD / SÍNDROME METABÓLICO.**

**Paloma Martínez Castañeiras**  
**Memoria del Trabajo de Fin de Máster**

Máster Universitario en Nutrigenómica y Nutrición Personalizada  
(Especialidad/Itinerario 2A: Investigación)  
de la  
UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Curso Académico 2016-2017

*16/09/2017*

**Francisca Serra Vich**

# ÍNDICE.

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. OBJETIVO.....	4
4. METODOLOGÍA.....	5
5. RESULTADOS.....	7
5.1. Calcio.....	7
5.2. Vitamina D.....	9
5.3. Vitaminas antioxidantes: E y A.....	11
5.4. Isoflavonas (soja).....	13
5.5. Café.....	15
6. DISCUSIÓN.....	17
7. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS EN RELACIÓN CON ESTOS NUTRIENTES.....	20
8. CONCLUSIONES.....	22
9. COMENTARIO PERSONAL DEL TRABAJO.....	23
10. BIBLIOGRAFÍA.....	24

# 1. RESUMEN.

Actualmente, la investigación sobre la genética de los individuos ha ganado gran importancia, examinando en profundidad los genotipos individuales y cómo los biomarcadores de determinadas enfermedades pueden ser modificados por factores del entorno, principalmente la dieta. Se ha comprobado que ciertos factores nutricionales tienen capacidad para regular la expresión de determinados genes a diferentes niveles. Así, identificar genes que se relacionan con diferentes patologías y una mayor comprensión de los fenómenos de interacción dieta-gen, nos pueden ayudar a conseguir unas pautas de alimentación individualizadas más saludables, con el fin de disminuir la incidencia de determinadas enfermedades.

El objetivo del trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre las asociaciones establecidas acerca de la influencia de determinados nutrientes o alimentos como calcio, vitaminas, isoflavonas, y café, sobre la predisposición genética a padecer obesidad/síndrome metabólico.

Como principales resultados destaca el papel de algunos de estos nutrientes que se han asociado con una modulación de diferentes SNPs relacionados con una mayor predisposición a la obesidad. Por otra parte, en otros nutrientes estudiados destaca su papel de prevención sobre enfermedades metabólicas actuando sobre la expresión de determinados genes relacionados con el estrés oxidativo y la programación metabólica, claves en el desarrollo de patologías.

Podemos concluir que los nutrientes estudiados en este trabajo tienen un papel protector frente a la obesidad/síndrome metabólico a diferentes niveles. Es importante realizar más estudios genéticos en este ámbito para desarrollar estrategias de salud pública basadas en la nutrición personalizada con la esperanza de disminuir la prevalencia de determinadas enfermedades.

**Palabras clave:** Nutrigenética, obesidad, síndrome metabólico, GWAs, SNPs.

## 2. INTRODUCCIÓN.

El síndrome metabólico (SM) se establece como la combinación de obesidad central y diferentes trastornos metabólicos, como la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia. La obesidad consiste en una acumulación anormal o excesiva de grasa, cuya principal causa es un desequilibrio crónico entre la ingesta y el gasto energético (1).

En la actualidad no se conoce la causa exacta del SM, pero está bastante establecido que se debe a una interacción entre la genética y el ambiente (alimentación, actividad física, hábitos, etc.). En la siguiente figura se muestran las asociaciones más frecuentes entre diferentes hábitos y el riesgo de padecer sobrepeso/obesidad en la vida adulta según un modelo ajustado por edad y sexo (2).

La prevalencia actual de las patologías que engloban este síndrome, está aumentando dramáticamente a proporciones epidémicas; en España se estima que el 60% de la población tiene sobrepeso u obesidad (3).

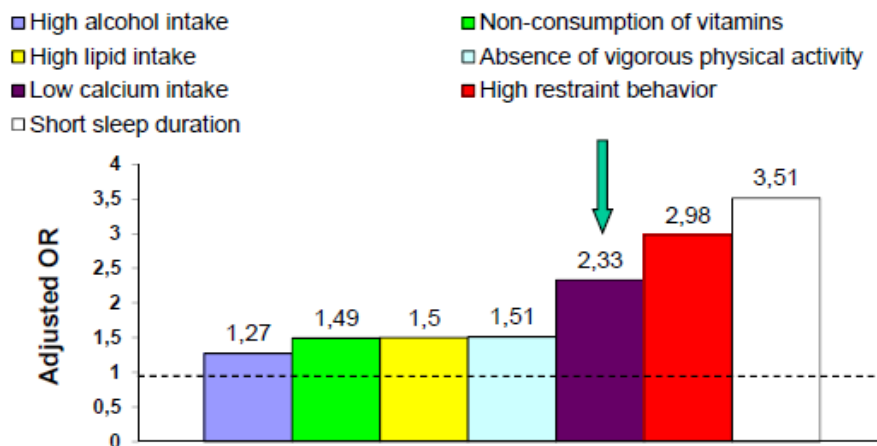


Figura 1. Potenciales factores de riesgo sobre la obesidad en la edad adulta. Ajustado por edad y sexo (2).

Múltiples estudios han demostrado que el sobrepeso y la acumulación crónica de grasa están regulados genéticamente (entre el 40 -70 % del sobrepeso tiene base genética). Para la mayoría de los individuos la predisposición genética a la enfermedad metabólica tiene una base poligénica debido a la ausencia de grandes efectos de un solo gen, lo que nos lleva a sugerir que las combinaciones de distintas variantes predisponentes favorecen la aparición de un efecto fenotípico considerable (3-5).

Se han estimado tasas de heredabilidad para el SM de entre el 10-30%, lo que refuerza el componente hereditario de los trastornos que engloba (1).

Las interacciones entre factores genéticos y ambientales como la dieta y el estilo de vida, en particular la sobrenutrición y el comportamiento sedentario, promueven la progresión y la patogénesis de estas enfermedades poligénicas relacionadas con la dieta. La nutrición es probablemente el factor ambiental más importante que modula la expresión de los genes implicados en las vías metabólicas y la variedad de fenotipos asociados con la obesidad y el SM. Además, los efectos sobre la salud de los nutrientes pueden ser modulados por variantes genéticas. La alimentación puede afectar modulando las diferentes variantes génicas, haciendo que el individuo pueda tener una mayor o menor predisposición a padecer este tipo de trastornos metabólicos (3).

La nutrigenómica y la nutrigenética requieren una mayor comprensión de la nutrición, la genética, la bioquímica y de diversas "tecnologías" para investigar la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales relevantes para la salud metabólica y la enfermedad. Estos campos de rápido desarrollo de la ciencia nutricional son muy prometedores en la mejora de la nutrición para una salud personal y pública óptima. Como hemos dicho, la nutrición es un factor ambiental clave en la patogénesis y progresión de las condiciones metabólicas. La interacción gen-dieta describe la modulación dietética del efecto del genotipo sobre un fenotipo particular y la modulación del efecto de un factor dietético sobre un fenotipo particular mediante las variantes genéticas del individuo (4-6).

La investigación en estos ámbitos ha avanzado enormemente en los últimos años, utilizándose para ello, multitud de estrategias experimentales como es el caso de los estudios de asociación del genoma (GWAS). Estos estudios han permitido conocer mucha información sobre diferentes variantes génicas relacionadas con determinadas enfermedades metabólicas, así como su interacción con componentes ambientales (7, 8).

Dentro de los avances en el campo de la nutrigenética, cabe destacar los test nutrigenéticos, una herramienta útil que nos permitirá saber si somos portadores de determinadas variantes genéticas, y en ese caso poder tomar las medidas necesarias para prevenir la aparición de ciertas patologías, huyendo de las "dietas milagro" y centrándonos en un tratamiento dietético personalizado (7, 8).

A continuación, se resume parte de la evidencia disponible sobre los efectos de 5 nutrientes elegidos (calcio, vitamina D, vitaminas A y E, isoflavonas, café) sobre la predisposición genética a desarrollar obesidad/SM. Tras realizar una búsqueda inicial

sobre las asociaciones estudiadas entre nutrientes y el riesgo de desarrollar obesidad, he encontrado que estos 5 nutrientes se encuentran entre los que más interés han proporcionado en este tema en los últimos años, por lo que he decidido hacer esta selección.

### **3. OBJETIVO.**

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica para encontrar las relaciones establecidas hasta la actualidad acerca de la influencia de determinados nutrientes o alimentos como calcio, vitaminas, isoflavonas, y café, sobre la predisposición genética a padecer obesidad/síndrome metabólico.

## 4. METODOLOGÍA.

La línea de investigación inicialmente elegida para la realización del trabajo final de máster fue “Screening, identification and selection of genetic markers useful in the definition of genetic risk scores”. Tras empezar a investigar sobre el tema y siempre en contacto con mi tutora, decidimos centrar el tema en el estudio del “Impacto de determinados nutrientes sobre la predisposición genética a padecer obesidad/Síndrome metabólico”. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos publicados en revistas científicas en los últimos 10 años.

En el mes de agosto he realizado una búsqueda en el Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) utilizando los criterios de búsqueda o palabras clave que se resumen en la siguiente tabla, en la que podemos observar el nivel de investigación en los diferentes temas en la actualidad más cercana.

Palabras clave	Nº trabajos totales	Reviews	Journal Articles	Clinical trials	Metaanálisis
“obesity and nutrition and genetic”	2031	542	2008	97	56
“nutrition and metabolic risk”	7057	1643	7011	602	133
“genetic and metabolic risk”	6264	1868	6227	149	164
“calcium and obesity”	2576	514	2547	192	19
“calcium and genetic risk and obesity”	68	18	68	2	0
“vitamin d and genetic and obesity”	138	55	137	2	5

“vitamin e and genetic and obesity”	24	13	24	0	1
“Vitamin a and genetic and obesity”	27	5	27	2	0
“isoflavones and genetic and obesity”	9	3	8	0	0
“coffee intake and metabolic risk”	72	14	72	4	0
“coffee and genetic and obesity”	26	11	26	0	1

Según los resultados de la búsqueda, se puede deducir que es un tema de gran investigación actual, y que ha aumentado en los últimos años, ya que muchos de los artículos más relevantes son muy cercanos en el tiempo. Es importante la necesidad de estudios más grandes y específicos que recojan la información disponible hasta el momento.

Para mi trabajo, me he centrado principalmente en publicaciones que analizan estudios de asociación genética, metaanálisis y revisiones actuales sobre el tema.

Todos los artículos consultados se encontraban en inglés, excepto dos que se encontraban en castellano.

También he realizado una búsqueda de los SNPs más representativos que he encontrado al realizar la búsqueda en el Medline, en la página web [www.snpedia.es](http://www.snpedia.es) con el fin de conocer más información sobre ellos: alelos de riesgo, prevalencia en la población, etc.

Para citar la bibliografía, he utilizado el gestor bibliográfico EndNote.



## 5. RESULTADOS.

Como he dicho anteriormente, la búsqueda se ha centrado principalmente en 5 tipos de nutrientes/alimentos presentes comúnmente en nuestra dieta. Finalmente se han obtenido los siguientes resultados:

### 5.1. Calcio.

El calcio es el mineral más abundante en nuestro organismo; se encuentra presente en multitud de estructuras y es imprescindible para el correcto funcionamiento de varios sistemas, secreción hormonal, transmisión de impulsos, movilidad muscular, circulación, etc. En varios estudios se ha sugerido que el calcio podría tener un efecto sobre el peso corporal, ayudando a reducir la masa grasa y mejorando los parámetros predisponentes de sobrepeso/obesidad (9). Una de las teorías que han intentado demostrar esta hipótesis es que cuando ingerimos calcio, este se une a la grasa formando compuestos insolubles y dificultando su absorción, de manera que se facilita la eliminación fecal de grasa (10).

En varios estudios se observó que dietas bajas en calcio conducían a mayores concentraciones de calcio intracelular, lo que a su vez promovía la deposición de grasa corporal y una disminución de la lipólisis y de la termogénesis. Al contrario, las dietas altas en este mineral revertían esta tendencia (11-14). En la siguiente imagen vemos como la ingesta de calcio afecta al % corporal de grasa (Figura 2).

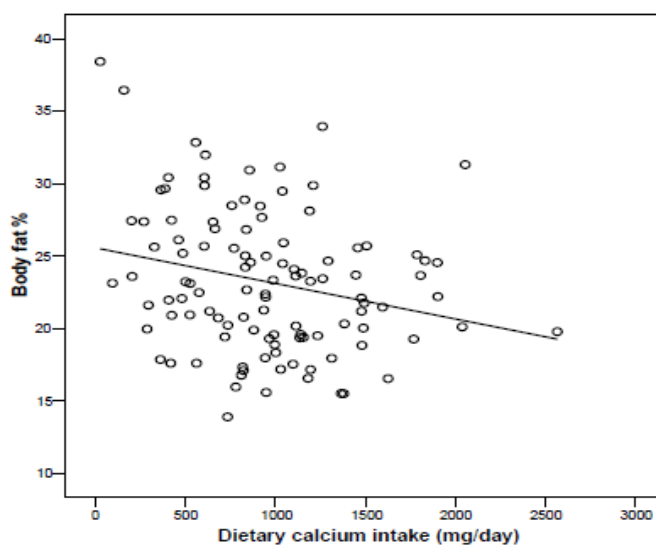


Figura 2. Efecto de la ingesta habitual de calcio sobre el % de grasa corporal (15).

Las diferentes teorías planteadas han llevado a varios autores a preguntarse sobre si la acción del calcio se debe a una sinergia con otros componentes de los productos lácteos; si en realidad existe un efecto sobre la regulación del peso corporal; si la suplementación es efectiva y si es así, en que cantidad, etc., con el objetivo de establecer cuál podría ser el impacto a nivel de salud pública.

Estudios observacionales han demostrado una asociación inversa entre el consumo de calcio y el peso corporal, así como la masa grasa, y, por lo tanto, con la prevalencia de obesidad. Estos resultados se han probado en algunos estudios de intervención aleatorizados. No obstante, hasta la actualidad, las estimaciones de estos efectos son generalmente pequeñas, lo que requiere de más estudios en profundidad. Es posible que estos resultados modestos puedan ser resultado de la interacción con genes, lo que haría que en una misma población exista una gran variación interindividual influenciada a su vez por múltiples factores ambientales, como la nutrición (16).

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han ayudado a identificar variantes genéticas comunes asociadas con el IMC, la circunferencia de la cintura, el % de masa grasa, etc. Es posible que algunas de estas variantes interactúen con el calcio de la dieta, haciendo que el calcio juegue un papel importante en la regulación del peso corporal en aquellos individuos con una mayor predisposición genética a sobrepeso/obesidad (16). Esta teoría se ha testado en un metaanálisis que ha reunido 3 estudios de cohortes independientes, en los que se tomaron medidas antropométricas y se tuvieron en cuenta 54 SNPs asociados con el IMC (FTO, rs9939609; MC4R, rs17782313; etc.), circunferencia de cintura (MSRA, rs545854; etc.) o hígado graso (NCAN, rs2228603; etc.). Como resultados principales de este metaanálisis, se concluye que existe una asociación significativa entre el calcio y la pérdida de peso corporal, pero no se encontró asociación significativa entre el calcio dietético y la proporción cintura-cadera. Es interesante destacar que la puntuación de la presencia de 6 SNPs relacionados con la circunferencia de la cintura se asoció con la ingesta de calcio dietético. Finalmente se observó que cada alelo de riesgo de estos 6 SNPs se asociaba con una menor pérdida de peso corporal si la ingesta de calcio era baja. Se podría indicar que el calcio se relaciona principalmente con la circunferencia de la cintura en individuos que están genéticamente predispuestos a tener una mayor circunferencia de cintura. Tras estos resultados, se ve necesario una replicación de estos hallazgos para poder sacar conclusiones sobre la relación entre calcio dietético y peso corporal (14).

Por otra parte, debido a que obtenemos la mayor parte del calcio procedente de la dieta de productos lácteos, no podemos excluir que otros componentes sean responsables de las asociaciones observadas en los diferentes estudios. En particular, el contenido en proteínas de estos productos y su composición en aminoácidos puede desempeñar también un papel en la pérdida de peso observada. Otro de los componentes presentes en los productos lácteos y que vamos a revisar a continuación es la vitamina D, la cual se ha visto que puede tener efectos sobre diferentes variantes génicas. Por el momento, no se puede desechar que estos efectos se deban a una sinergia con el calcio dietético (17).

## **5.2. Vitamina D.**

También denominada calciferol, la vitamina D es una de las vitaminas liposolubles imprescindibles para el organismo. Entre sus funciones se encuentran la formación normal de los huesos y de los dientes, la absorción del calcio a nivel intestinal, la homeostasis de la glucosa, etc. Se ha visto que la deficiencia de esta vitamina es muy prevalente en pacientes con obesidad, y, a su vez, esta deficiencia se ha asociado con mayor riesgo de obesidad visceral, hipertrigliceridemia y síndrome metabólico en varios estudios (18, 19).

En un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego, la suplementación con colecalciferol en mujeres sanas y obesas produjo una disminución estadísticamente significativa de la masa grasa y se mejoró la sensibilidad a la insulina (18).

En varios estudios se demostró que la suplementación con vitamina D en individuos con obesidad o con riesgo de padecerla, mejoraba la secreción de insulina y una mejora de los parámetros metabólicos, (20) lo que lo hace aún más interesante de más investigación en el campo de la genética y la nutrición personalizada con el fin de establecer estrategias de salud pública y disminuir la incidencia de determinadas enfermedades metabólicas.

Los estudios genéticos han proporcionado una nueva visión para determinar los mecanismos moleculares que enlazan la vitamina d con la obesidad, incluyendo el receptor de la vitamina d, los receptores tipo “toll”, el sistema renina angiotensina, la apolipoproteína E, el factor de crecimiento endotelial vascular y la polimerasa-1 (18).

### Vitamina D y receptor de vitamina D (VDR):

Este receptor se encuentra presente en el tejido adiposo y contribuye a la acción de la vitamina D sobre los adipocitos. Varios polimorfismos se han asociado con la ingesta de vitamina D y se ha visto que en presencia de baja ingesta (18-20):

- Polimorfismo TaqI se asocia con un mayor riesgo de obesidad.
- Polimorfismo BsmI se asocia con mayor riesgo de obesidad y mayor IMC.
- Polimorfismo ApaI se asocia con mayor riesgo de obesidad y sobrepeso.

#### Vitamina D y receptores tipo Toll (TLRs):

Funcionan como receptores de superficie transmembrana y están implicados en la respuesta inmune innata. La expresión de TLR2 (rs5743708) y TLR4 (rs4986790) se ha visto aumentada en el tejido adiposo de pacientes con obesidad y DM2. Se observó que la deficiencia de vitamina D aumentaba la expresión de TLR2 y TLR4 y que el Calcitriol (metabolito activo de la vitamina D) controla la expresión intracelular de estos receptores. Todo esto nos lleva a pensar que la vitamina D puede tener un papel en la obesidad mediante la modulación de las vías TLR (18-20).

#### Vitamina d y sistema renina-angiotensina (RAS):

Se ha descrito un RAS local en el tejido adiposo con multitud de funciones. Se ha visto que en personas con bajo consumo de vitamina D y elevado IMC, este sistema se ve activado, aumentando las concentraciones de renina plasmática y de aldosterona. La terapia con vitamina D redujo el flujo plasmático renal y la presión arterial media, lo que puede ser útil para modular algunas de las comorbilidades asociadas a las patologías metabólicas. Hallazgos sugieren que el Calcitriol puede funcionar como un supresor de la biosíntesis de renina, suprimiendo la transcripción del gen de la renina (18).

#### Vitamina D y apolipoproteína E (ApoE):

El gen apoE, tiene una función determinante en la concentración plasmática de lípidos y por lo tanto en la regulación de la dislipemia. Una elevada expresión de apoE impide el almacenamiento de lípidos y promueve la proliferación celular. Pese a que el papel que puede ejercer la suplementación con vitamina D sobre la expresión de esta proteína debe ser investigado más a fondo, en varios estudios se ha sugerido que esto puede mejorar el perfil lipídico en los pacientes obesos influyendo sobre los diferentes alelos de apoE, como el  $\epsilon 4$ . Se ha descrito el alelo  $\epsilon 4$  como genotipo de riesgo para hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular (18, 20).

#### Vitamina D y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF):

El VEGF tiene un papel clave en el proceso de formación de masa grasa, a través de la angiogénesis. Se ha demostrado una correlación positiva entre los niveles circulantes de VEGF y el IMC en sujetos sanos. El Calcitriol podría tener un papel inhibitorio de la angiogénesis tanto *in vitro* como *in vivo*, disminuyendo la expresión de VEGF (18).

#### Vitamina D y polimerasas de poli ADP-ribosa (PARP):

Los PARP están implicados en una serie de procesos principalmente de proliferación celular y apoptosis. La expresión de PARP1 se ve aumentada durante el desarrollo de los adipocitos.

La suplementación con vitamina D parece disminuir el nivel de expresión de PARP1, de manera que puede tener un papel protector de la obesidad mediante esta regulación negativa (18, 20).

#### Vitamina D y FTO:

La vitamina D también ha demostrado efectos sobre el FTO, principal gen relacionado con la obesidad. Se ha demostrado que una de sus variantes rs9939609 es responsable de que algunas personas tengan mayor tendencia a comer alimentos muy ricos en calorías y un porcentaje superior al 30% de desarrollar obesidad con respecto a las personas que no tienen dicha variante. Existe evidencia de que el estado de vitamina D puede modificar los efectos genéticos de dicha variante, los cuales cabe destacar que eran más pronunciados en los sujetos con niveles más bajos de vitamina D (21, 22).

### **5.3. Vitaminas antioxidantes: E y A.**

En este caso, se tratarán juntas estas dos vitaminas liposolubles, ya que por sus propiedades he encontrado que muchos autores las estudiaban de forma conjunta. Estos micronutrientes se encuentran presentes en la dieta humana en varias formas diferentes,  $\alpha$ -tocoferol y  $\gamma$ -tocoferol para la vitamina E y b-carotenos, licopeno, b-criptoxantina, luteína y zeaxantina para la vitamina A. Tienen multitud de funciones entre las que destaca su elevado poder antioxidante (23, 24).

Debido a su naturaleza liposoluble son transportados en plasma por las lipoproteínas. Se ha planteado la hipótesis de que los genes implicados en el metabolismo de las grasas tengan un papel en las concentraciones de estos micronutrientes. Entre los genes implicados se estudiaron los que codifican para las siguientes proteínas: SR-BI,

ApoA-IV, ApoB, ApoE, LPL. En este estudio se concluyó que varios de estos genes estaban implicados en las concentraciones de vitamina E y carotenoides (23, 25).

El aumento del estrés oxidativo en personas con sobrepeso u obesidad ha sido objeto de estudio durante muchos años. Se ha visto que una baja ingesta de las principales vitaminas antioxidantes se asocia con un aumento en el IMC y el perímetro de cintura. En modelos en animales con obesidad inducida se describió la vitamina E como un buen “instrumento” para modular el estrés oxidativo y el metabolismo de la glucosa. En el caso de suplementos crónicos de vitamina A se vio regulada la obesidad en ratas con fenotipo obeso, seguramente a través de una regulación positiva del gen desacoplador de proteína 1, UCP1 (rs12502572, rs3811787), disminuyendo así el tejido graso (23, 24, 26).

Una mayor circunferencia de la cintura se ha asociado con la baja ingesta dietética de vitamina E y directamente con variantes genéticas de los genes TXN (rs2301241) y COMT (rs740603). En este mismo estudio se demostró que la vitamina E puede proteger contra el aumento de la circunferencia de cintura en individuos portadores de estos polimorfismos rs2301242 y rs740603, de manera que se proporciona evidencia sobre la variación genética de genes relacionados con la obesidad abdominal y con la ingesta dietética (27).

Se ha visto que la variación genética en el gen de la sirtuina 1 (SIRT1), rs1467568, está asociada con un mayor IMC y riesgo de obesidad. Esta proteína controla un gran número de procesos fisiológicos, especialmente el metabolismo de la glucosa y la grasa. En un estudio, se probó la hipótesis de que podía existir una regulación mediante factores dietéticos (grasa, vitaminas E y A, calcio y leche, en este caso) que modifiquen la asociación de SIRT1 con el IMC. Se encontraron interacciones significativas para la vitamina E, que parece actuar sobre la variante rs1467568, disminuyendo la expresión de SIRT1 en el hipocampo. No obstante, son necesarios más estudios para establecer los mecanismos moleculares que subyacen a esta asociación (28).

Otro de los genes que se están estudiando por su posible asociación con la ingesta dietética de vitaminas antioxidantes y el riesgo de obesidad es el gen que codifica para la apolipoproteína E, cuyos productos (apoE2, apoE3 y apoE4) dan lugar a diferentes fenotipos. Varios estudios, a la espera de más investigación, han llegado a plantear la hipótesis de que un aumento de ingesta de vitamina A contribuye a los efectos beneficiosos del alelo apoE2 sobre el envejecimiento, el estrés oxidativo y la salud humana (24, 25).

#### 5.4. Isoflavonas (soja).

Las isoflavonas son una subclase de flavonoides, presentes principalmente en la soja y sus derivados. Respecto a su estructura química, poseen un anillo bencénico en posición del C3 y grupos hidroxilo en los C4 y C7. Estructuralmente son muy similares a los estrógenos, por lo que pueden unirse a sus receptores (RE) y afectar a los productos de genes regulados por estrógenos. Entre las más conocidas se encuentran la daidzeína, genisteína (la más estudiada), gliciteína y los glicósidos de isoflavonas.

La mayor parte de la investigación sobre la asociación isoflavonas-enfermedad, sugiere que las dietas basadas en soja protegen contra las enfermedades cardiovasculares, uno de los trastornos comúnmente presentes en el síndrome metabólico. Principalmente, tanto estudios *in vitro*, *in vivo*, como epidemiológicos, se han centrado en demostrar los beneficios potenciales para la salud de estos compuestos naturales que parecen actuar modulando los receptores de estrógenos. Se ha visto que las isoflavonas tienen especial preferencia por los receptores de tipo b (29-31).

Entre los posibles mecanismos por los que la dieta rica en isoflavonas se ha asociado con una menor prevalencia de determinadas patologías destaca el aumento de expresión de genes que codifican para enzimas antioxidantes: SOD1 (rs17880135, rs1041740, rs202446) que cataliza para la superóxido dismutasa, CAT (rs101179) que codifica para la catalasa, GPX1 (rs17080528) que codifica para la glutatión peroxidasa, etc., disminuyendo de esta manera la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), mejorando la presión endotelial y reduciendo la presión arterial *in vivo*. Algunos estudios han informado sobre como las isoflavonas provocan una mayor expresión de ARNm de la proteína óxido nítrico sintetasa (eNOs) (produce vasodilatación) así como de proteínas específicas de defensa antioxidante endógena mediante la activación de la vía del factor de transcripción Nrf2 (su translocación al núcleo). Este factor actúa regulando la supervivencia celular interactuando con enzimas desintoxicantes de fase II como el glutatión S-transferasa, la Prx2, Xct o HO-1. En la figura a continuación, se muestran los mecanismos subyacentes desencadenados por la ingesta de isoflavonas dietarias (genisteína, daidzeína y equol (metabolito de las isoflavonas producido por bacterias intestinales y que ha demostrado más actividad que sus moléculas precursoras)) y/o estrógenos (29-31).

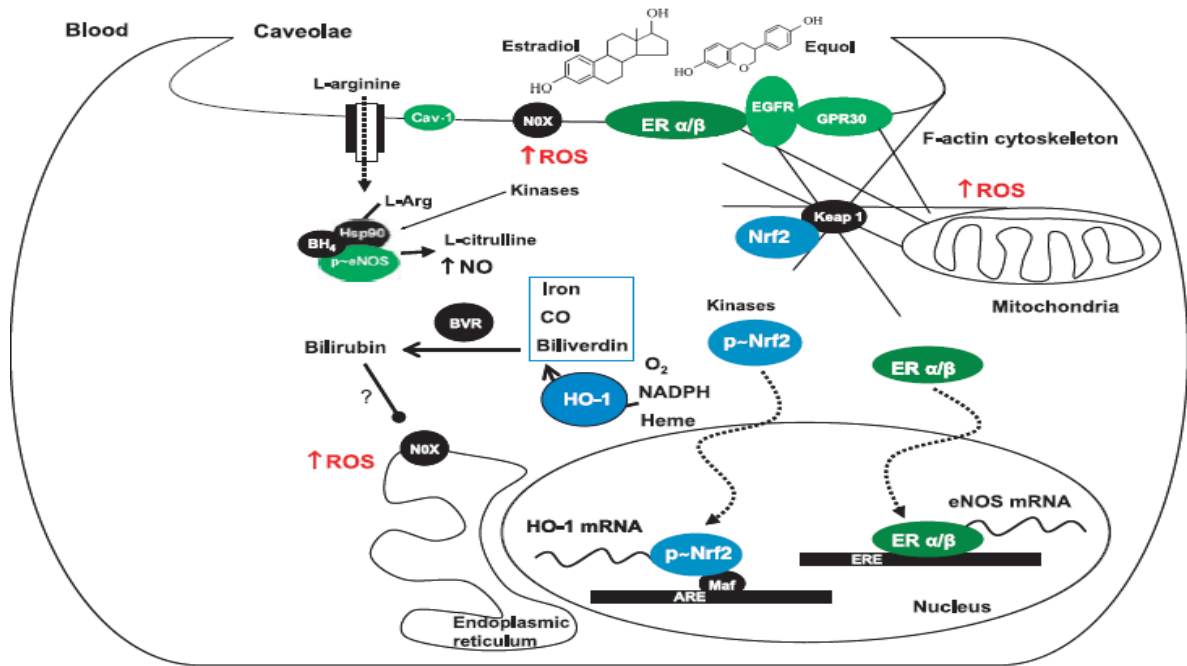


Figura 3. Mecanismos acción endógenos de las isoflavonas dietarias (31).

La genisteína ha demostrado disminuir los niveles de oxidación del LDL, reducción colesterol LDL, modulación citoquinas proinflamatorias, proteínas de adhesión celular, inhibición de la agregación plaquetaria y mejorar en la actividad vascular. Para obtener una mayor información sobre los mecanismos moleculares por los que actúa, se han utilizado métodos de nutrigenómica y se ha observado que la genisteína afectó a la expresión de genes que codifican para proteínas implicadas en el tono vascular (enzima convertidora de endotelina-1, endotelina-2, receptor de péptido natriurético auricular, etc.), conduciendo así a una vasodilatación, disminución de la presión arterial y del nivel de inflamación (29-31).

Una de las etapas más críticas para el desarrollo de órganos y sistemas es el período fetal, de manera que todas las influencias externas durante este tiempo van a tener su influencia tanto a corto como a largo plazo, pudiendo ser el origen de enfermedades en la vida posterior como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes tipo 2, etc. (31). Estas influencias pueden producir pequeños cambios en la expresión génica afectando a la programación metabólica.

La investigación se ha centrado en encontrar compuestos potencialmente beneficiosos que puedan afectar positivamente en esta etapa del desarrollo, como por ejemplo las isoflavonas. Estos compuestos pueden atravesar la placenta y llegar a los diferentes tejidos fetales. Las tasas de metabolismo/excreción son diferentes en la madre y el feto, permaneciendo los fitoestrógenos transferidos al feto más tiempo en su circulación. Varios estudios en roedores han reportado que la privación de soja durante el embarazo



y el destete provoca una reducción en la expresión de enzimas antioxidantes y una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en la vida adulta. Se concluye por lo tanto que la exposición a la soja durante el desarrollo fetal disminuye la susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares y obesidad en la edad adulta (31).

Es importante destacar que la exposición a isoflavonas durante el desarrollo fetal y los primeros años de vida puede reducir la susceptibilidad a síndrome metabólico a largo plazo. De esta manera, estos compuestos pueden modificar la expresión de genes asociados con la “memoria metabólica” y la función endotelial (30, 31).

En el contexto de la epigenética, ciertos estudios han mostrado la capacidad de esta subclase de flavonoides dietarios para producir una desmetilación de GSTP1 (gen que codifica para la glutatión S-transferasa-P) y activación de su expresión, así como inhibir la actividad de la histona acetiltransferasa y ADN metiltransferasa (29-31).

Es importante tener en cuenta que los efectos de las isoflavonas sobre el riesgo cardiovascular pueden variar entre individuos, debido a diversos motivos como por ejemplo la variación genética, el estado metabólico previo, etc. Los enfoques nutrigenómicos realizados en los últimos años han proporcionado conocimientos importantes sobre los mecanismos a nivel genómico, proteómico y metabolómico para evaluar el potencial terapéutico de las isoflavonas de la soja en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares entre otras (29, 30).

## **5.5. Café.**

El café es una de las bebidas más consumidas en todo el mundo. Se obtiene tras un proceso de tostado y molido de las semillas de las plantas de café. Entre sus principales componentes destacan el contenido cafeína, un compuesto con gran capacidad estimulante, el ácido clorogénico, la trigonelina o el magnesio, propensos a acelerar la pérdida de peso a través de sus propiedades antioxidantes, hipoglucémicas e hipolipidémicas (32, 33).

Tradicionalmente, gracias a diversos estudios observacionales se ha asociado el consumo moderado de café con un menor riesgo de ciertas enfermedades como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o enfermedades cardiometabólicas. Se ha investigado si estas asociaciones pueden deberse en cierto modo a una modificación en la predisposición genética del individuo.

En un metaanálisis (33) se examinó la interacción en 3 cohortes diferentes entre el consumo habitual de café y un puntaje de riesgo genético para obesidad en relación con el índice de masa corporal (IMC) en hombres y mujeres de EE. UU. Se seleccionaron

77 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) asociados con un mayor riesgo de IMC. En las 3 cohortes estudiadas se observó que los efectos genéticos combinados sobre el IMC y el riesgo de obesidad entre los individuos que consumían más de 1 taza de café al día fueron un 30% más bajos que entre los que consumían menos de 1 taza al día. Estos datos sugieren que el café puede tener un efecto atenuante sobre las influencias genéticas de adiposidad (33).

En otro gran estudio (7, 32, 34) se utilizaron variantes genéticas de AHR (rs4410790 y rs6968865), CYP1A1/2 (rs2472297, rs2470893 y rs2472299), implicados en el metabolismo de la cafeína, y de APOE (rs7412 y rs429358), implicado en los niveles de colesterol, para examinar los posibles efectos de la ingesta de café sobre la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. Las asociaciones encontradas fueron estadísticamente significativas pero débiles, por lo que se concluyó que la ingesta de café no se asoció con el riesgo de enfermedad cardiovascular o de mortalidad y en este caso no se apoya la hipótesis de que el café influye en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Serían necesarios más estudios sobre este campo, en el que se mejoren las limitaciones existentes.

Intentando probar la misma hipótesis otro estudio concluyó que una alta ingesta de café se asociaba de manera observacional con bajo riesgo de obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 pero no encontraron evidencia genética para apoyar estas relaciones. En este caso los genes estudiados fueron FTO, MC4R y TMEM18 (7, 32).

Se observó que en personas con elevado consumo de café las variantes rs2472297-T de CYP1A1 y rs6968865-T de CYP1A2 se veían incrementadas. Estos genes participan en el metabolismo de xenobióticos en el cuerpo y pueden ser inducido por varios componentes de la dieta (35).

El alto consumo de café en todo el mundo ha aumentado la preocupación sobre sus posibles efectos sobre la salud. Estudios de asociación de los factores genéticos y el consumo regular parecen ser especialmente prometedores ya que ofrecen una visión nueva y diferente de las interacciones gen-ambiente teniendo siempre en cuenta la gran variabilidad interindividual.

## 6. DISCUSIÓN.

Debido al auge de la investigación sobre la relación gen-ambiente y al aumento de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) en los últimos años, se han podido detectar ciertas variantes génicas asociadas con un mayor riesgo de padecer ciertas enfermedades, como es el caso de la obesidad o el síndrome metabólico, cuya prevalencia no para de aumentar en todo el mundo (4, 36). Se ha observado que la variación genética puede suponer entre un 25-70% de la variabilidad interindividual sobre el peso corporal (37).

Existe evidencia suficiente sobre la modulación que pueden producir las diferentes variantes génicas de un individuo sobre un futuro fenotipo, así como a la inversa, el efecto modulador que ejercen determinados factores externos sobre esas variantes.

Entre las muchas variantes génicas asociadas a un mayor riesgo de padecer obesidad/síndrome metabólico se encuentran:

- El SNP Ile105Val del gen GSTP1 que codifica para la enzima detoxificante glutation S-transferasa. Se ha visto una asociación positiva entre los portadores de al menos 1 alelo G y el riesgo de obesidad. El genotipo GG solo se encontró en sujetos obesos y se observó una diferencia de 2.4 veces mayor de padecer obesidad en estos sujetos que en los portadores del genotipo AA (38, 39).
- Otro de los genes más estudiados en relación con la masa grasa y la obesidad es el FTO. Se ha identificado a los portadores del alelo A del SNP rs9939609 como sujetos muy predisponentes de padecer síndrome metabólico y los trastornos que conlleva. El FTO fue el primer gen descubierto que se asociaba con la obesidad (36, 40).
- El gen ApoE tiene un papel importante en el metabolismo del colesterol, las lipoproteínas y la glucosa. Se ha identificado a los portadores del alelo ε4 de este gen, como individuos más predispuestos a los efectos de la dieta occidental, de manera que son más predisponentes a padecer obesidad, Alzheimer, etc. y ello se puede ver modificado por la dieta (41).
- Determinadas variantes del gen que codifica para el receptor de la melanocortina 4, MC4R, como por ejemplo los polimorfismos rs17782313, rs12970134, rs571312, rs17700144 y rs4450508, se asocian con una mayor acumulación de masa grasa, un mayor IMC, una mayor ingesta calórica, y, por lo tanto, mayor predisposición a la diabetes tipo 2 y a la obesidad temprana (36).

Estos son solo algunos de los genes identificados cuyas variantes se asocian con mayor prevalencia a diferentes patologías metabólicas. La pregunta inevitable que nos viene a la mente es ¿cómo podemos contrarrestar esta predisposición mediante una modificación de la dieta?

En este estudio, se realiza una revisión de los hallazgos encontrados hasta la fecha sobre la influencia de 5 nutrientes sobre determinados genes o variantes génicas. Cabe destacar que es un tema novedoso y de actualidad que se encuentra en continua investigación.

En una visión general del trabajo, podemos afirmar que existe una modulación de la dieta sobre diferentes factores de riesgo, entre ellos la predisposición genética.

En el caso del calcio, la vitamina D y el café se han observado efectos importantes cuando la administración de específica de estos se realizaba en personas que tenían un mayor riesgo de padecer obesidad o síndrome metabólico debido a su genotipo particular.

Tras la investigación sobre la relación entre el calcio dietético y la obesidad, los resultados son menos significativos que en el resto de nutrientes. Esto se puede deber como apuntan algunos autores a una interacción con otros componentes presentes en los productos lácteos, proteínas, grasas, vitaminas, etc. (12). También cabe destacar la posible potenciación del efecto del calcio sobre el peso corporal cuando la suplementación incluye vitamina D (17).

La vitamina D, ha demostrado tener efectos significativos sobre una mejora en el perfil metabólico, protegiendo frente a enfermedades futuras. La suplementación con este nutriente puede ser de gran interés en poblaciones con baja concentración, o baja producción (zonas con pocas horas de exposición solar) y en individuos que dispongan de determinadas variantes genéticas asociadas con un mayor riesgo metabólico (VDR, FTO, VEGF, etc.) (18, 21, 42).

Los resultados en cuanto a los efectos del café resultan un tanto contradictorios, ya que, un elevado consumo de este alimento se asocia con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular, pero un consumo bajo, moderado, se ha asociado en algunos estudios con un efecto protector sobre el síndrome metabólico y las patologías que engloba. Son necesarios más estudios tanto del café como de sus componentes sobre grandes grupos de población y sus correspondientes genotipos para poder establecer recomendaciones adecuadas en respecto a su consumo (7, 32, 33, 43).

Por otra parte, determinados nutrientes como las vitaminas E y A o las isoflavonas han resultado tener un efecto sobre determinadas situaciones o periodos críticos presentes en las patologías de estudio.

En el caso de las vitaminas liposolubles, se ha visto que su acción protectora y preventiva principal se basa en una acción antioxidante, aumentando la expresión de genes que codifican para enzimas antioxidantes y reduciendo por lo tanto el estrés oxidativo comúnmente presente en patologías como obesidad o síndrome metabólico. Debido a las evidencias disponibles es recomendable un consumo adecuado de vitaminas antioxidantes, debido a sus múltiples efectos beneficiosos sobre el organismo (23, 24).

En lo referente a las isoflavonas de la soja, la genisteína ha demostrado ser eficaz en la prevención de enfermedades cardiovasculares, presentes comúnmente en el síndrome metabólico. Parece actuar a varios niveles, tanto activando genes que codifican para proteínas que intervienen en un correcto funcionamiento del sistema circulatorio, como mediante modificaciones epigenéticas (desmetilación de GSTP1 inhibir la actividad de la histona acetiltransferasa y ADN metiltransferasa, etc.). Es importante destacar el papel de estos compuestos durante el período fetal y postnatal, ya que, son capaces de atravesar la placenta y llegar al feto, pudiendo influir sobre la expresión de genes implicados en la programación metabólica y afectar consecuentemente, al riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas en la edad adulta (29-31). Debido a la importancia de la nutrición en etapas críticas de desarrollo (período fetal, lactancia y primera infancia), parece necesario un enfoque temprano de los profesionales, con el fin de evitar posibles patologías *a posteriori* (31).

Debido a la importancia de la variación genética de los individuos y su relación con los factores ambientales, es necesario el uso combinado de diferentes tecnologías para el estudio de estas asociaciones con el objetivo de desarrollar estrategias eficaces centradas en la nutrición personalizada que nos permitan encontrar un equilibrio entre salud y enfermedad. Se trata de un tema de actualidad y con mucho futuro por delante que nos llevará a un mayor nivel de evidencia científica (37).

## 7. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS EN RELACIÓN CON ESTOS NUTRIENTES.

En relación con el **calcio** dietético, las evidencias disponibles no son suficientes para aconsejar un suplemento a mayores en la dieta de personas con una mayor predisposición a la obesidad, debido al posible efecto de este sobre el peso corporal. Es aconsejable mantener un adecuado consumo de calcio, para un correcto funcionamiento del organismo, el cual se puede obtener principalmente de **productos lácteos**.

Se ha demostrado que la **vitamina D** puede influir de diferente manera sobre determinadas variantes génicas que se asocian a la obesidad. La deficiencia de este mineral es muy abundante en la población, por lo que siempre **individualmente** se debería aumentar las fuentes de este mineral a través de la dieta. En casos individuales, se debería estudiar si una **suplementación** de vitamina D puede aportar beneficios metabólicos si fuera necesario.

En cuanto a las **vitaminas antioxidantes A y E**, es recomendable una elevada ingesta de ellas a partir de alimentos como **frutas y verduras**. Estas ayudarán a nuestro organismo a mantener un correcto estado de oxidación, evitar el estrés oxidativo y la producción de radicales libres y sus posibles consecuencias.

El consumo de **soja** ha demostrado tener efectos significativos sobre la protección cardiovascular, lo que hace que el interés por este alimento sobre todo en la dieta occidental haya aumentado en los últimos años. Existen muchas variantes de este alimento que podemos incluir en nuestra dieta, como la leche de soja, el miso, tofu, etc. En casos puntuales una suplementación de isoflavonas a la dieta puede ser beneficiosa sobre todo en sujetos con una elevada predisposición a enfermedades cardiovasculares.

El consumo de **café** ha aumentado exponencialmente en occidente en las últimas décadas. Éste parece asociarse con mayor riesgo de enfermedades cuando se consume en dosis altas, pero, por el contrario, parece tener un efecto beneficioso sobre el peso corporal cuando la dosis es de 1 taza al día. Es recomendable mantener un **consumo moderado** de este alimento, y en caso de no consumirlo no hay evidencia suficiente que apoye su recomendación. Sería necesario evaluar cada caso y que se realizasen más estudios de asociación en este ámbito.

A continuación, en la tabla, se muestran las cantidades diarias recomendadas de los nutrientes citados.

<b>Nutriente / alimento</b>	<b>Cantidad diaria recomendada</b>
Calcio	800 mg
Vitamina D	5µg día
Vitamina E	12 mg
Vitamina A	800 µg
Isoflavonas	40-80 mg
Café	Consumo moderado
Cafeína	< 550 mg

Como primera medida, antes del suministro de suplementos, se debe aumentar el consumo de alimentos ricos en los determinados nutrientes diana que pueden ayudar a un menor manejo de ciertas patologías. De manera que, la suplementación, sería la última medida, tras una modificación en los hábitos alimenticios y estilos de vida.

Es importante destacar, la **dieta mediterránea**, como alimentación ideal. En ella destaca el consumo de frutas y verduras (ricas en vitaminas y minerales), el aceite de oliva, frutos secos, legumbres, etc. Este estilo de alimentación se ha asociado en múltiples estudios con una menor prevalencia de multitud de enfermedades, como diabetes mellitus, obesidad, enfermedades cardiovasculares, entre otras.

## **8. CONCLUSIONES.**

Los 5 nutrientes estudiados, parecen tener una asociación significativa con una protección frente a la predisposición genética a desarrollar obesidad/síndrome metabólico, mediante activación de vías antioxidantes y de vías metabólicas que favorecen la reducción de grasa, protección cardiovascular, etc., por lo que es aconsejable un consumo adecuado de estos compuestos en nuestra dieta.

Tras estos descubrimientos mediante estudios GWAS parece necesario un planteamiento de determinadas estrategias de salud pública centradas en la nutrición personalizada, ya que en estas patologías destaca el componente genético y la variación interindividual, con el objetivo de disminuir las elevadas cifras de prevalencia en todo el mundo.

Con el objetivo de mantener un equilibrio entre salud y enfermedad se deben tomar varias medidas, como seguir una dieta equilibrada rica en frutas y verduras y realizar ejercicio físico de manera regular.

Una de las estrategias posibles dentro de la nutrición personalizada sería el uso de test nutrigenéticos que nos proporcionarían información sobre un individuo en concreto y como mediante la alimentación podríamos disminuir los riesgos de determinadas patologías o una mejor salud metabólica.



## 9. COMENTARIO PERSONAL DEL TRABAJO.

Tras realizar este trabajo, y como conclusiones personales, puedo decir que ha sido un trabajo en el que he aprendido más sobre el ámbito de la nutrigenética y la nutrigenómica, profundizando en varios aspectos que durante el máster había visto más resumidos.

En el caso de los nutrientes elegidos, todos los había visto en diferentes asignaturas, pero he aprendido mucho más acerca de cómo está la investigación actualmente para cada uno de ellos y cómo influyen más profundamente sobre las diferentes variantes génicas modulando la predisposición a diferentes patologías.

Me parece un trabajo interesante para el futuro, ya que la investigación en este campo es la prefase para poder establecer buenas estrategias de nutrición personalizada para poder reducir de esta manera el riesgo de obesidad/síndrome metabólico y su elevada prevalencia en todo el mundo.

Durante la realización del trabajo he contado en todo momento con la ayuda de mi tutora, que ha estado disponible para asesorarme cuando lo he necesitado.

## 10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(4):277-82.
2. Chaput JP, Leblanc C, Pérusse L, Després JP, Bouchard C, Tremblay A. Risk factors for adult overweight and obesity in the Quebec Family Study: have we been barking up the wrong tree? *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(10):1964-70.
3. GONZÁLEZ-LAMUÑO D, GARCÍA FUENTES M. Genética y nutrición. *BOLETÍN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN;* 1998. p. 95-8.
4. Phillips CM. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients.* 2013;5(1):32-57.
5. Rimbach G, Miniñane AM. Nutrigenetics and personalised nutrition: how far have we progressed and are we likely to get there? *Proc Nutr Soc.* 2009;68(2):162-72.
6. Lairon D, Defoort C, Martin JC, Amiot-Carlin MJ, Gastaldi M, Planells R. Nutrigenetics: links between genetic background and response to Mediterranean-type diets. *Public Health Nutr.* 2009;12(9A):1601-6.
7. Cornelis MC, Byrne EM, Esko T, Nalls MA, Ganna A, Paynter N, et al. Genome-wide meta-analysis identifies six novel loci associated with habitual coffee consumption. *Mol Psychiatry.* 2015;20(5):647-56.
8. Remely M, Stefanska B, Lovrecic L, Magnet U, Haslberger AG. Nutriepigenomics: the role of nutrition in epigenetic control of human diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(4):328-33.
9. Onakpoya IJ, Perry R, Zhang J, Ernst E. Efficacy of calcium supplementation for management of overweight and obesity: systematic review of randomized clinical trials. *Nutr Rev.* 2011;69(6):335-43.
10. de Oliveira Freitas DM, Stampini Duarte Martino H, Machado Rocha Ribeiro S, Gonçalves Alfenas RC. Calcium ingestion and obesity control. *Nutr Hosp.* 2012;27(6):1758-71.
11. Astrup A. Calcium, Dairy Products and Weight management In: Copenhagen Uo, editor.
12. Barr SI, McCarron DA, Heaney RP, Dawson-Hughes B, Berga SL, Stern JS, et al. Effects of increased consumption of fluid milk on energy and nutrient intake, body weight, and cardiovascular risk factors in healthy older adults. *J Am Diet Assoc.* 2000;100(7):810-7.
13. Barr SI. Increased dairy product or calcium intake: is body weight or composition affected in humans? *J Nutr.* 2003;133(1):245S-8S.
14. Larsen SC, Ängquist L, Ahluwalia TS, Skaaby T, Roswall N, Tjønneland A, et al. Interaction between genetic predisposition to obesity and dietary calcium in relation to subsequent change in body weight and waist circumference. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):957-65.
15. Lorenzen JK, Mølgaard C, Michaelsen KF, Astrup A. Calcium supplementation for 1 y does not reduce body weight or fat mass in young girls. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(1):18-23.
16. Major GC, Chaput JP, Ledoux M, St-Pierre S, Anderson GH, Zemel MB, et al. Recent developments in calcium-related obesity research. *Obes Rev.* 2008;9(5):428-45.
17. Chandler PD, Wang L, Zhang X, Sesso HD, Moorthy MV, Obi O, et al. Effect of vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2015;73(9):577-93.
18. vinh quốc Lu'o'ng K, Nguyễn LT. The beneficial role of vitamin D in obesity: possible genetic and cell signaling mechanisms. *Nutr J.* 2013;12:89.
19. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(2):115-24.

20. Reis AF, Hauache OM, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes Metab.* 2005;31(4 Pt 1):318-25.
21. Lourenço BH, Qi L, Willett WC, Cardoso MA, Team AS. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood. *Diabetes.* 2014;63(2):808-14.
22. Bandstein M, Schultes B, Ernst B, Thurnheer M, Schiöth HB, Benedict C. The Role of FTO and Vitamin D for the Weight Loss Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients. *Obes Surg.* 2015;25(11):2071-7.
23. Borel P, Moussa M, Reboul E, Lyan B, Defoort C, Vincent-Baudry S, et al. Human fasting plasma concentrations of vitamin E and carotenoids, and their association with genetic variants in apo C-III, cholesteryl ester transfer protein, hepatic lipase, intestinal fatty acid binding protein and microsomal triacylglycerol transfer protein. *Br J Nutr.* 2009;101(5):680-7.
24. Borel P, Moussa M, Reboul E, Lyan B, Defoort C, Vincent-Baudry S, et al. Human plasma levels of vitamin E and carotenoids are associated with genetic polymorphisms in genes involved in lipid metabolism. *J Nutr.* 2007;137(12):2653-9.
25. Gómez-Coronado D, Entrala A, Alvarez JJ, Ortega H, Olmos JM, Castro M, et al. Influence of apolipoprotein E polymorphism on plasma vitamin A and vitamin E levels. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(4):251-8.
26. Oh B, Figtree G, Costa D, Eade T, Hruby G, Lim S, et al. Oxidative stress in prostate cancer patients: A systematic review of case control studies. *Prostate Int.* 2016;4(3):71-87.
27. Mansego ML, De Marco G, Ivorra C, Lopez-Izquierdo R, Morcillo S, Rojo-Martínez G, et al. The nutrigenetic influence of the interaction between dietary vitamin E and TXN and COMT gene polymorphisms on waist circumference: a case control study. *J Transl Med.* 2015;13:286.
28. Zillikens MC, van Meurs JB, Rivadeneira F, Hofman A, Oostra BA, Sijbrands EJ, et al. Interactions between dietary vitamin E intake and SIRT1 genetic variation influence body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1387-93.
29. Siow RC, Mann GE. Dietary isoflavones and vascular protection: activation of cellular antioxidant defenses by SERMs or hormesis? *Mol Aspects Med.* 2010;31(6):468-77.
30. Rimbach G, Boesch-Saadatmandi C, Frank J, Fuchs D, Wenzel U, Daniel H, et al. Dietary isoflavones in the prevention of cardiovascular disease--a molecular perspective. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(4):1308-19.
31. Bonacasa B, Siow RC, Mann GE. Impact of dietary soy isoflavones in pregnancy on fetal programming of endothelial function in offspring. *Microcirculation.* 2011;18(4):270-85.
32. Nordestgaard AT, Thomsen M, Nordestgaard BG. Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2015;44(2):551-65.
33. Wang T, Huang T, Kang JH, Zheng Y, Jensen MK, Wiggs JL, et al. Habitual coffee consumption and genetic predisposition to obesity: gene-diet interaction analyses in three US prospective studies. *BMC Med.* 2017;15(1):97.
34. McMahan G, Taylor AE, Davey Smith G, Munafò MR. Phenotype refinement strengthens the association of AHR and CYP1A1 genotype with caffeine consumption. *PLoS One.* 2014;9(7):e103448.
35. Sulem P, Gudbjartsson DF, Geller F, Prokopenko I, Feenstra B, Aben KK, et al. Sequence variants at CYP1A1-CYP1A2 and AHR associate with coffee consumption. *Hum Mol Genet.* 2011;20(10):2071-7.
36. Hinney A, Hebebrand J. Polygenic obesity in humans. *Obes Facts.* 2008;1(1):35-42.
37. Corella D OJ. Genética de la obesidad: Predictores de la obesidad: el "poder" de las ómicas. p. 214-28.

38. Amer MA, Ghattas MH, Abo-Elmatty DM, Abou-El-Ela SH. Evaluation of glutathione S-transferase P1 genetic variants affecting type-2 diabetes susceptibility and glycemic control. *Arch Med Sci.* 2012;8(4):631-6.
39. Chielle EO, Trott A, da Silva Rosa B, Casarin JN, Fortuna PC, da Cruz IBM, et al. Impact of the Ile105Val Polymorphism of the Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) Gene on Obesity and Markers of Cardiometabolic Risk in Young Adult Population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(5):335-41.
40. Xiang L, Wu H, Pan A, Patel B, Xiang G, Qi L, et al. FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1162-70.
41. Ortega H, Castilla P, Gómez-Coronado D, Garcés C, Benavente M, Rodríguez-Artalejo F, et al. Influence of apolipoprotein E genotype on fat-soluble plasma antioxidants in Spanish children. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(3):624-32.
42. Santos BR, Lecke SB, Spritzer PM. Genetic variant in vitamin D-binding protein is associated with metabolic syndrome and lower 25-hydroxyvitamin D levels in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173695.
43. Nordestgaard AT, Nordestgaard BG. Coffee intake, cardiovascular disease and all-cause mortality: observational and Mendelian randomization analyses in 95 000-223 000 individuals. *Int J Epidemiol.* 2016;45(6):1938-52.